

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Leiter: Prof. Dr. M. Kaps
des Universitätsklinikums Giessen**

Die paradoxe Hirnembolie – Diagnosestellung und Langzeitverlauf

Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Venia legendi
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Dr. Jan Marek Jauß

Giessen 2003

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

1	Einleitung	1
1.1	Die paradoxe Hirnembolie als Ursache des Hirninfarktes	1
1.2	Diagnostik eines Rechts-Links-Shunt bei Hirninfarkt	8
1.3	Methodische Details der TCD Untersuchung	10
1.4	Apparative Befunde bei Patienten mit paradoxer Hirnembolie	11
1.5	Rezidiv nach paradoxer Hirnembolie	12
1.6	Zusammenfassung von Fragestellung und Hypothesen	13
2	Methodik	15
2.1	Diagnostik des RLS mit Mikrobläschentest	15
2.2	Standardisierung des Mikrobläschentests	20
2.3	Computertomographische Befunde bei Hirninfarkt und OFO	22
2.4	Kernspintomographie bei Hirninfarkt und OFO	24
2.5	Rezidivrate bei Patienten mit Hirninfarkt und OFO	27
3	Ergebnisse	33
3.1	Validierung der Untersuchung auf Rechts-Links-Shunt	33
3.2	Methodische Details der Untersuchung auf Rechts-Links-Shunt	35
3.3	Computertomographische Befunde	41
3.4	Kernspintomographische Befunde	45
3.5	Rezidivhäufigkeit nach paradoxer Hirnembolie	47
4	Diskussion	55
4.1	Diagnose eines Rechts-Links-Shunt	55
4.2	Methodischer Konsens zur Untersuchungstechnik	59
4.3	Computertomographische Befunde	63
4.4	Kernspintomographische Befunde	66
4.5	Rezidivhäufigkeit nach paradoxer Hirnembolie	67
5	Zusammenfassung	86
6	Literaturverzeichnis	88
7	Danksagungen	106
8	Lebenslauf	107

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADC _w	apparent diffusion coefficient of water
ASS	Acetylsalicylsäure
CT	Computertomographie
DWI	diffusion weighted imaging
KM	Kontrastmittel
MB	microbubbles
MRT	Magnetresonanztomographie
OFO	offenes Foramen ovale
RLS	Rechts-Links-Shunt
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
VM	Valsalva Manöver

1 Einleitung

1.1 Die paradoxe Hirnembolie als Ursache des Hirninfarktes

Hirninfarkte werden eingeteilt in embolische Infarkte sowie in Infarkte als Folge einer Makro- oder Mikroangiopathie (ADAMS, JR. et al. 1993). 15–20% aller Hirninfarkte sind Folge einer kardiogenen Hirnembolie (POORT et al. 1996), wobei die häufigsten Ursachen das nicht-rheumatische Vorhofflimmern, Myokardveränderungen nach ischämischer Herzerkrankung und Klappenerkrankungen sind (Tabelle 1.1). In populationsbasierten Studien wurde der Anteil eines lakunären Hirninfarktes als Folge einer Mikroangiopathie („small vessel disease“) mit 12%–25% bestimmt (SACCO et al. 1989, SACCO et al. 1991).

Einem weiteren Anteil an der Gesamtheit der Hirninfarkte, welcher mit 10%–35% angegeben wird (GROSS et al. 1984, BOGOUSLAVSKY et al. 1988), liegt eine Makroangiopathie zugrunde (KISTLER und FURIE 2000), wobei es sich dabei fast immer um einen pathologischen Prozess an der A. carotis interna handelt („carotid artery occlusive disease“ im angloamerikanischen Schrifttum). Darüber hinaus kommen seltene aber eindeutig identifizierte Ursachen in Frage, wobei hier beispielhaft die zerebrale Vaskulitis (WOOLFENDEN et al. 1998) und hereditäre Erkrankungen der Gefäße (DICHGANS et al. 1998, DICHGANS 2002) oder des Energiestoffwechsels (DAMIEN et al. 1995) erwähnt werden. In zahlreichen Fällen allerdings, insbesondere bei dem Fehlen der bekannten Risikofaktoren, kann trotz rascher und umfangreicher Abklärung keine der bekannten Ätiologien identifiziert werden. Man spricht dann von einem kryptogenen Hirninfarkt (MOHR 1988).

1.1.1 Kasuistische und epidemiologische Befunde

Die Entdeckung, dass bei Patienten ohne zu identifizierende Schlaganfallätiologie die Inzidenz eines offenen Foramen ovale (OFO) 40% und jene einer Kontrollgruppe nur 10% beträgt (LECHAT et al. 1988), führte zu der Hypothese, dass eine gekreuzte Embolie bei kardialem Rechts-Links-Shunt als Folge eines offenen Foramen ovale eine Rolle in der Ätiologie eines, anderweitig ätiologisch ungeklärten, Schlaganfalls spielt. Eine ähnliche Studie gab für bestimmte Altersgruppen bei Pati-

Tabelle 1.1 Verteilung der wichtigsten Schlaganfalltypen. Dargestellt sind Daten der Stroke Data Bank des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (SACCO et al. 1989) und der Framingham study (WOLF et al. 1987, KISTLER und FURIE 2002). Aufgrund einer Modifikation der Einteilung liegt die Summe der Prozentwerte über 100

Ätiologie des Hirninfarktes	Anteil [%]
Makroangiopathie	15
davon Stenose der A. carotis interna	9
Mikroangiopathie	25
embolischer Infarkt	60
davon Vorhofflimmern	15
andere Ursachen	3

enten mit kryptogenem Hirninfarkt die Inzidenz eines OFO mit bis zu 70% an (JEAN-RENAUD und KAPPENBERGER 1991). In einer Metaanalyse von 15 Studien (OVERELL et al. 2000) wurde die Odds Ratio für das Auftreten eines ischämischen Hirninfarktes beim Vorliegen eines OFO im Vergleich zu der Gruppe von Kontrollpatienten mit 1,83 (Konfidenzintervall 1,25–2,66) bestimmt.

Die erste Beschreibung einer paradoxen Embolie wird Julius Cohnheim, Direktor des Instituts für Pathologie der Leipziger Universität von 1878–1884, zuge-

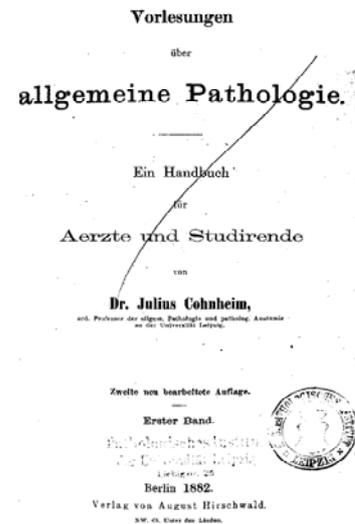


Abbildung 1.1 Julius Cohnheim, geboren am 20.7.1839 in Demmin (Pommern), war von 1872–1878 Ordinarius für Pathologie in Breslau und danach, bis zu seinem Tode, Leiter des Instituts für Pathologie in Leipzig. Er gilt als Begründer der experimentellen Pathologie. In den „Vorlesungen über allgemeine Pathologie“, in der ersten Auflage 1877 erschienen, hat er erstmals eine paradoxe Hirnembolie beschrieben

ordnet (Abbildung 1.1). Er beschrieb, damals noch in Breslau tätig, in seinem erstmals 1877 erschienen Lehrbuch der Pathologie „ein Fall von frischer, tödtlicher Embolie einer A. fossi sylvii bei einer 35jährigen Frau...“, „...wo Herzklappen, Aorta ascend., kurz alle in Betracht kommenden Arterien absolut intact waren, dagegen in den Venen der unteren Extremität sich eine ausgedehnte Thrombose fand.“, so dass er „...zunächst entfernt nicht daran dachte, Beides in einen Zusammenhang mit einander zu bringen...“, bis er „...bei genauerer Besichtigung des Herzens ein so grosses Foramen ovale auffand...“, dass er „...mit Leichtigkeit drei Finger durch dasselbe hindurchbringen konnte“. Er vermutete „...dass hier ein abgerissener Thrombus aus der V. cruralis bei der Passage durch das Herz aus dem rechten in den linken Vorhof und von da in die A. foss. Sylvii gerathen ist“ (COHNHEIM 1882). In der 2. Auflage der „Vorlesungen“ verweist Cohnheim auf einen Artikel von M. LITTEN, welcher 1880 in Virchow's „Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin“ eine gekreuzte Embolie in die „rechte Art. popl. und deren Aeste“ bei

„Vorhandensein eines offenen Foramen ovale bei gleichzeitiger Thrombusbildung im rechten Vorhof“ beschreibt (LITTEN 1880).

Erst ein Jahrhundert später wurde erneut auf die Rolle von pathologischen Veränderungen des Vorhofseptums wie eines OFO (JONES, JR. et al. 1983) oder eines Vorhofseptumaneurysmas (BELKIN et al. 1987) in der Ätiologie des Hirninfarktes hingewiesen. Zu diesem Zeitpunkt bestand mit der Echokardiographie erstmals die Möglichkeit, Septumveränderungen mit vertretbarem Aufwand in vivo zu diagnostizieren.

Die Prävalenz eines OFO wurde in einer umfangreichen Studie an 965 gesunden Herzen postmortal untersucht und eine Prävalenz von 27,3% bei einer durchschnittlichen Größe von 4,9 mm erhoben (HAGEN 1984). Die Beziehung von Prävalenz und Größe zeigte dabei eine Altersabhängigkeit mit einer Abnahme der Prävalenz bei zunehmendem Alter von 34,3% auf 20,2% und einer Zunahme der Größe von durchschnittlich 3,4 mm auf 5,8 mm. Es wurde daher postuliert, dass sich ein kleines Foramen ovale im Verlauf des Lebens spontan schließt, während ein größerer Defekt bis hin zum Tode nachzuweisen ist. Kritisch ist anzumerken, dass die postmortale Bestimmung der Prävalenz des OFO allerdings durch methodische Unsicherheiten beeinträchtigt ist. Die zum Nachweis notwendige Sondierung kann ein vorher verschlossenes Foramen ovale dauerhaft öffnen. Daher kann durch postmortale Untersuchungen ein falsch hoher Wert für die tatsächliche, in vivo vorliegende Inzidenz erhoben werden.

1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen

Das Foramen ovale stellt eine Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof dar und dient in der Embryonal- und Fetalzeit als Umgehung für den funktionslosen Lungenkreislauf, wobei es Blut von dem rechten in den linken Vorhof leitet.

Nach der Geburt steigt der intraatriale Druck im linken Vorhof als Folge des pulmonalen Rückstroms an und es kommt zu einem ventilartigen Verschluss des Foramen ovale in dem sich der Limbus der Fossa ovalis (Septum sekundum) über das Septum primum legt. Innerhalb der ersten Lebensjahre kommt es in den meisten Fällen zu einem dauerhaften Verschluss durch Verbindung des Septum sekundum mit dem Septum primum und bindegewebigem Umbau.

In manchen Fällen ist dieser Verschluss jedoch inkomplett mit der Folge eines persistierenden Foramen ovale. Ist der Defekt nicht im Bereich der Kontaktstelle zwischen Septum primum und Septum sekundum sondern in einem der Septen selbst gelegen, so spricht man von einem Atriumseptumdefekt bzw. Vorhofseptumdefekt, welcher in Abhängigkeit von der betroffenen Struktur als Ostium-primum-Defekt oder als Ostium-sekundum-Defekt eingeteilt wird (Abbildung 1.2 und Abbildung 1.3).

Weitere seltene Fehlbildungen mit Shunt auf Vorhofebene sind Defekte im Bereich des Sinus venosus, wobei in diesem Falle ein an der Einmündung der oberen Hohlvene liegender Defekt mit lateral und kranial in den rechten Vorhof ein-

mündenden Lungenvenen besteht. Derartige Fehlbildungen können im TEE diagnostiziert werden und wurden in den hier vorliegenden Studien nicht untersucht.

Für den Verschluss des Foramen ovale ist ein Ventilmechanismus mit einem

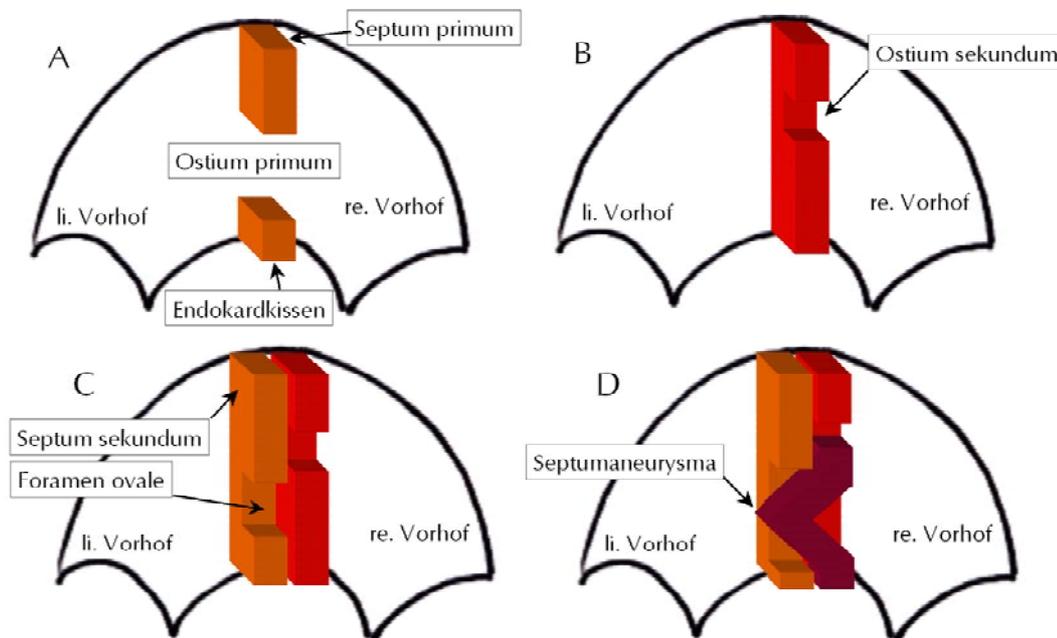


Abbildung 1.2 Embryonale Entwicklung von Septum primum (A) mit Bildung des Ostium sekundums (B), des Foramen ovale (C) und mit Darstellung der Normvariante eines Vorhofseptumaneurysmas (D)

Druckgradienten zwischen dem rechten und linken Vorhof verantwortlich. Bei einer paradoxen Embolie gelangt nun ein Thrombus aus dem venösen System durch einen Shunt als Folge eines unvollständigen Verschlusses in das arterielle System und verursacht dort den Verschluss einer Arterie. Zusätzlich zu dem inkompletten Verschluss muss, zumindest passager, eine Druckumkehr zwischen dem rechten und linken Vorhof bestehen und, um die Kausalkette zu schließen, eine Emboliequelle im venösen System vorliegen.

In Einzelfällen wurde die Emboluspassage durch einen Shunt auf pulmonaler Ebene bei arteriovenösen Fehlbildungen (DESAI et al. 1991) beschrieben. Derartige Shunts kommen in der gesunden Lunge mit normalen Druckverhältnissen in der Arteria pulmonalis üblicherweise nicht vor. Zusätzlich ist die Passage von Emboli durch die Lunge von der Dosis, der physikalischen Löslichkeit, der Konsistenz und der Größe der Emboli abhängig. Eine derartige Passage konnte tierexperimentell lediglich für venös applizierte Luft in hoher Dosierung gezeigt werden (BUTLER 1979, BUTLER und HILLS 1985).

1.1.3 Prädisposition für eine paradoxe Embolie

Aus pathophysiologischen Überlegungen ergibt sich, dass zusätzlich zu morphologischen Veränderung des Vorhofseptums weitere Faktoren zusammenkommen müssen, damit es zu einer paradoxen Embolie kommt. Deutliche Hinweise auf die tatsächliche Existenz eines derartigen Pathomechanismus zeigen die vielfach beschriebenen Befunde von thrombotischem Material, welches während der Passage vom rechten in den linken Vorhof im Foramen ovale eingeklemmt wurde und durch pathologische, angiographische oder echokardiographische Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (NELLESSEN et al. 1985, FARFEL et al. 1987, CHENG

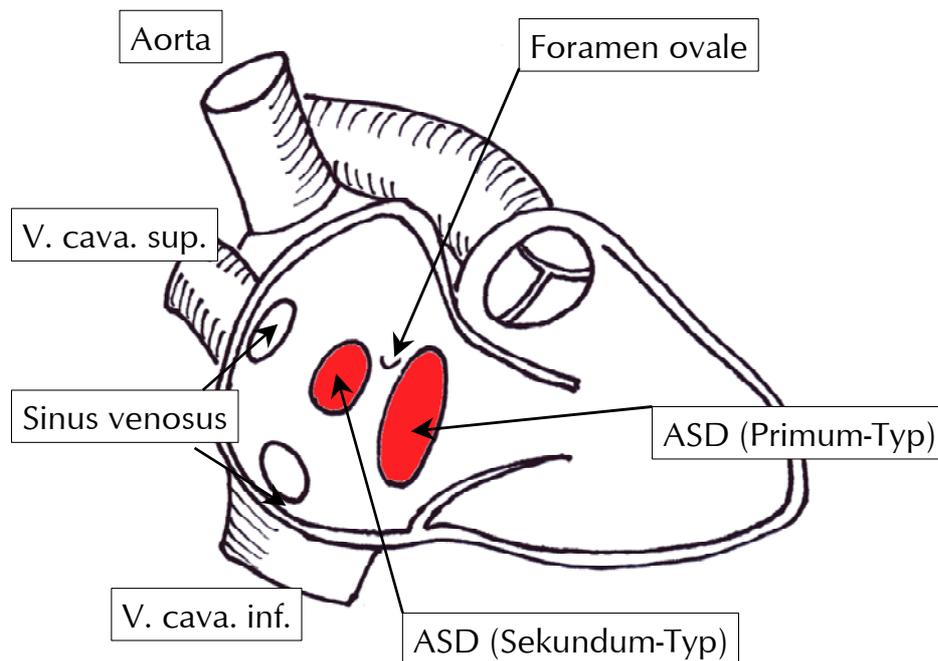


Abbildung 1.3 Abbildung des rechten Herzvorhofs mit Darstellung des offenen Foramen ovale gebildet aus dem Septum primum (unten) und dem Septum sekundum (oben) und den verschiedenen Atriumseptumdefekten (ASD)

1991, NELSON et al. 1991, SPEECHLY-DICK et al. 1991, MIRODE et al. 1993, ZERIO et al. 1995, CAES et al. 1995, DE DOMINICIS et al. 1995, BALLI et al. 1995, KRUZER et al. 1996, MAROTO et al. 1997, FALK et al. 1997, CULCLASURE und KRUGER 1997, KRÜLLS-MÜNCH et al. 1997, SRIVASTAVA und PAYMENT 1997, ABOYANS et al. 1998, CHENG 1998, MEACHAM III et al. 1998, CHENG 1999, TANUS-SANTOS und MORENO 1999, KU et al. 1999, IWATA et al. 2000, KESSEL-SCHAEFER et al. 2001, EGRED et al. 2001, KUME et al. 2002, RINALDI et al. 2002).

Trotz des Nachweises einer drohenden paradoxen Embolie kann sich die klinische Diagnose einer tatsächlich abgelaufenen paradoxen Embolie nur auf indirekte Kriterien stützen (JOHNSON 1951, MEISTER et al. 1972), nämlich eine arterielle Embolie, den Ausschluss einer Emboliequelle im arteriellen System, den Nachweis eines Rechts-Links-Shunt und das Vorliegen einer venösen Thrombose.

Tabelle 1.2 Veränderung der hämodynamischen Parameter vor, während und nach Durchführung des Valsalva Manövers

	vor Valsalva	während Valsalva	nach Valsalva
venöser Rückfluss	→	↓	↑
Druck im rechten Vorhof	→	(↑)	↑
Druck im linken Vorhof	→	↓	↓
Rechts-Links-Shunt	→	↓	↑
Herzzeitvolumen	→	↓	↑

Eine paradoxe Embolie kann durch medizinische Eingriffe wie eine Knochenmarkstransplantation (MOORE et al. 1997) oder die Anlage eines zentralen Venenkatheters (BILLER et al. 1986a, SCHLOTTERBECK et al. 1997) begünstigt werden. Darüber hinaus sind paradoxe Embolien im Rahmen des Tauchsports beschrieben (WALSH et al. 1999, SCHWERZMANN et al. 2001).

1.1.3.1 Valsalva

Obwohl bei den ersten kontrastmittelgestützten echokardiographischen Untersuchungen bereits festgestellt wurde, dass auch unter normalen Kreislaufverhältnissen ein Rechts-Links-Shunt bestehen kann (LYNCH und SCHUCHARD 1984, KRONIK et al. 1994), wird dieser in den meisten Fällen erst durch eine Druckumkehr zwischen dem rechten und linken Vorhof funktionell relevant.

Eine derartige Druckumkehr kann als Folge einer Lungenembolie mit hämodynamisch relevanter Rechtsherzbelastung auftreten (KEIDAR et al. 1984, RODGERS et al. 1984) und ist eng mit dem Verlauf korreliert (KASPER et al. 1992). Üblicherweise ist eine Shuntumkehr jedoch die Folge einer kurzfristigen Druckerhöhung im rechten Vorhof z. B. beim Husten, Niesen oder Pressen mit Anspannung der Abdominalmuskulatur, dem sogenannten Valsalva Manöver (VM).

Dabei werden bei tiefer Inspiration und anschließendem Glottisschluss die Expirations- und Bauchmuskeln angespannt. Dadurch werden die intrathorakalen Gefäßabschnitte komprimiert und auf diese Weise der venöse Rückstrom zum Herz reduziert (NISHIMURA und TAJIK 1986). Die hämodynamischen Folgen sind in Tabelle 1.2 dargestellt. Die Vorlast sinkt, das Schlagvolumen des rechten Ventrikels nimmt ab und das Blut wird in den peripheren Venen gestaut (OPDYKE und BRECHER 1950, LYNCH und SCHUCHARD 1984). Wird die Versuchsperson bei Beendigung des Valsalva Manövers aufgefordert auszuatmen, so strömt das im venösen System aufgestaute Blut vermehrt zum rechten Herzen. Dadurch steigt das Schlagvolumen des rechten Herzens plötzlich an und der Druck im rechten Vorhof erreicht Werte, die den Druck des linken Vorhofes überschreiten (ABROUG 1990). Dabei kann es durch ein offenes Foramen ovale unter Umgehung der Lunge zu einem Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene kommen (LYNCH und SCHUCHARD 1984), welcher in der kontrastmittelgestützten Echokardiographie sichtbar gemacht werden kann (DUBOURG et al. 1984).

Daraus folgt, dass es im Falle einer Druckumkehr, z. B. während des Valsalva Manövers mit einem höheren Druck im rechten Vorhof, zu einer Öffnung des Foramen ovale kommen kann, wodurch eine funktionell wirksame Verbindung von dem rechten in den linken Vorhof entsteht (MEACHAM III et al. 1998). Dass eine intrathorakale Druckerhöhung für eine Umkehr des Shunt entscheidend ist, zeigte z.B. die Arbeit von Webster, welcher einen Übertritt von Mikrobläschen in einer Kochsalz / Luft Mischung unter Ruhebedingungen bei 30% der von ihm im TEE untersuchten Patienten erzielte und diese Zahl durch die Durchführung eines VM auf 50% steigern konnte (WEBSTER et al. 1988).

Eine Darstellung des Dopplerspektrums bei transkranialer Untersuchung der A. cerebri media (Abbildung 1.4) zeigt die Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien während des Valsalva Manövers bei Reduktion des Herzminutenvolumens während der Bauchpresse. Bei Beendigung des Valsalva Manövers kommt es zu einer Erhöhung des kardialen Herzzeitvolumens sowohl durch Zunahme der Herzfrequenz als auch durch eine Zunahme des Auswurfvolumens, diese ist in der transkranialen Dopplersonographie (TCD) durch einem Anstieg der systolischen Maximalgeschwindigkeit sichtbar.

Alltägliche Situationen, bei welchen es zu einer intrathorakalen Druckerhöhung kommen kann, sind beispielsweise das Husten, Niesen oder Pressen, beschrieben ist eine paradoxe Hirnembolie auch beim Spielen von Blasinstrumenten (EVERS et al. 2000). Meistens ist ein Valsalva Manöver jedoch anamnestisch nicht zu erheben.

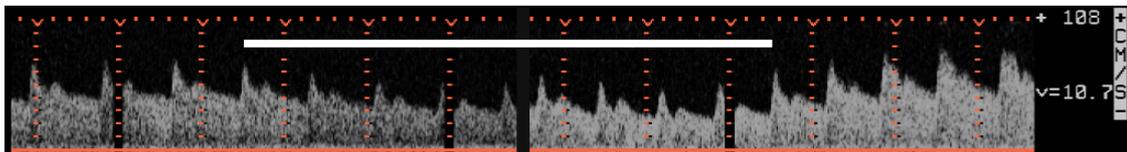


Abbildung 1.4 Änderung des transkranial abgeleiteten Dopplerspektrums (A. cerebri media) während eines Valsalva Manövers (weiße Linie). Auf eine Reduktion der maximalen Flussgeschwindigkeit folgt bei Beendigung des Valsalva Manövers eine abrupte Steigerung der maximalen Flussgeschwindigkeit

1.1.3.2 Beinvenenthrombose und Gerinnungsstörungen

Die Passage eines Embolus durch einen kardialen Rechts-Links-Shunt in das arterielle System mit nachfolgender paradoxer Hirnembolie setzt zunächst die Thrombusentstehung im Rahmen einer venösen Thrombose voraus (MEISTER et al. 1972). Bekannte Risikofaktoren für eine tiefe Beinvenenthrombose sind Immobilisation oder eine kurz zurückliegende Operation mit nachfolgender Gerinnungsaktivierung. Der zusätzliche Risikofaktor einer familiären Belastung konnte in den letzten Jahren durch die molekulargenetische Identifikation hereditärer Gerinnungsstörungen eingegrenzt werden. In entsprechenden Studien wurde eine erhöhte Inzidenz

von Gerinnungsstörungen bei Patienten kryptogenem Hirninfarkt ohne (BUSHNELL und GOLDSTEIN 2000) und mit (CHATURVEDI 1998) gleichzeitig vorliegendem OFO beobachtet.

1.2 Diagnostik eines Rechts-Links-Shunt bei Hirninfarkt

Der Nachweis eines OFO ist der wichtigste Baustein für die Diagnose der paradoxen Hirnembolie. Eine sichere Darstellung gelingt mit der Herzkatheteruntersuchung (BILLER et al. 1986a). Als invasive Untersuchungsmethode kann diese jedoch zur Routinediagnostik nicht herangezogen werden. Mit den Fortschritten in der Sonographie haben sich deshalb nicht-invasive Verfahren durchgesetzt. Bei der transthorakalen Echokardiographie kann das Vorhofseptum aus verschiedenen Winkeln beurteilt werden. Besonders nach Gabe von echoreichem Kontrastmittel kann dabei der rechte Vorhof gut vom linken Vorhof abgegrenzt werden (BILLER et al. 1986b, LECHAT et al. 1988), dennoch ist die transthorakale Darstellung eines offenen Foramen ovale aufgrund der anatomischen Gegebenheiten in vielen Fällen nur eingeschränkt möglich.

1.2.1 TEE in der Detektion des OFO

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist der Gold-Standard zum Nachweis eines RLS auf kardialer Ebene, dessen Überlegenheit gegenüber dem TTE in verschiedenen Studien dokumentiert ist (CUJEC et al. 1991, LEE et al. 1991, PEARSON et al. 1991a, DI TULLIO et al. 1992). Außerdem können auf diese Weise zusätzliche Befunde wie ein Vorhofseptumaneurysma, ein hypermobiles Vorhofseptum oder ein Thrombus im linken Herzohr erhoben werden, da die Sonde näher am Herzen platziert ist und so eine schallstörende Lungenüberlagerung vermieden werden kann. Die diagnostische Sensitivität kann auch hier durch die Anwendung eines Echokontrastmittels gesteigert werden.

Die epidemiologische Bedeutung eines OFO bei Patienten mit Hirninfarkt bei Untersuchungen mit TEE wurde in einer umfangreichen Serie mit Untersuchung durch TEE an 824 Patienten dokumentiert (LEUNG et al. 1995).

Dennoch handelt es sich bei der transösophagealen Echokardiographie um eine invasive Untersuchung welche eine Vorbereitung des Patienten erfordert sowie einen hohen personellen und apparativen Aufwand, weshalb diese Methode nicht immer kurzfristig verfügbar ist und für den Patienten eine Belastung darstellt.

1.2.2 TCD in der Detektion des OFO

Durch Kombination der transkraniellen Dopplersonographie mit einem nicht-lungengängigen Kontrastmittel wurde 1991 eine nicht invasive Methode zur Detektion eines offenen Foramen ovale vorgestellt (TEAGUE und SHARMA 1991).

1.2.2.1 Grundlagen des TCD

Technische Grundlage aller Messungen von Blutflussgeschwindigkeiten mit Ultraschall ist der Dopplereffekt (DOPPLER 1843). Durch die Reflexion von Ultraschallwellen an einem bewegten Objekt (in diesem Fall an Erythrozyten oder Echo-

kontrastpartikeln) kommt es zu einer Frequenzverschiebung zwischen ausgesendeten und empfangenen Schallwellen, dem sogenannten Dopplershift. Dieses Phänomen kann zur Messung der Geschwindigkeit der sich in den Gefäßen bewegenden Erythrozyten ausgenutzt werden.

Die herkömmliche Dopplersonographie, welche zur Untersuchung der extrakraniellen Hirngefäße verwendet wird, arbeitet nach dem Continuous-Wave (CW) Prinzip, d.h. die Sonde besteht aus zwei Kristallen, wobei ein Kristall permanent sendet während der andere Kristall empfängt. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass es zu Signalüberlagerungen kommt und sich nahe beieinander- oder übereinanderliegende Gefäße nicht von einander abgrenzen lassen.

1982 wurde zur transkraniellen Anwendung ein Dopplergerät vorgestellt, bei dem der Schallkopf aus einem Kristall besteht, der abwechselnd als Sender und Empfänger arbeitet (AASLID et al. 1982) und daher ein gepulstes Signal aussendet, das sogenannte Pulsed-Wave (PW) Verfahren. Dieses Verfahren kann zur Untersuchung der für die CW-Dopplersonographie nicht zugänglichen Arterien des basalen Hirnkreislaufes verwendet werden. Herkömmliche CW-Systeme arbeiten mit Frequenzen von 4–10 MHz und sehr niedrigen Sendeleistungen. Im Gegensatz dazu arbeiten gepulste Geräte mit tieferen Frequenzen (2 MHz) und verwenden höhere Sendeleistungen (100 mW/cm^2). Beides ist nötig, um den Schädelknochen zu durchdringen. Durch Veränderung der Pulsrate, also des Zeitverhältnisses von Senden und Empfangen lässt sich die Eindringtiefe so verstellen, 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 empfangen, da diese zeitlich versetzt reflektiert werden und der Kristall dann nicht mehr empfangsbereit ist. Auf diese Weise lässt sich selektiv die Messtiefe einstellen.

1.2.2.2 Anwendung von TCD in der Diagnostik eines RLS

Eine Methode zur Untersuchung auf einen Rechts-Links-Shunt mit transkranieller Dopplersonographie und Gabe eines nicht lungengängigen Ultraschallkontrastmittels wurde 1991 vorgestellt (TEAGUE und SHARMA 1991). Eine Kochsalz/Luft Mischung wird dabei intravenös injiziert und gelangt über ein OFO oder einen Vorhofseptumdefekt unter Umgehung der Lunge in den arteriellen Kreislauf und kann in der A. cerebri media durch transkranielle Dopplersonographie nachgewiesen werden.

Da die Grenzfläche zwischen Blut und Luft ein starker Ultraschallreflektor ist, können Mikrobläschen aus Luft mit der transkraniellen Dopplersonographie detektiert werden. Eine Exposition dieser Mikrobläschen mit Ultraschall produziert aufgrund des hohen Impedanzsprungs 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.

1.2.3 Validierung der Untersuchung auf RLS mit Mikrobläschentest

In der ersten Publikation über das Testverfahren auf Rechts-Links-Shunt mit Mikrobläschentest (TEAGUE und SHARMA 1991) wurde als Kontrastmittel eine Kochsalz/Luft Mischung verwendet. Kurz nach der Vorstellung dieser Methode im Jahre 1991 erhielt ein kommerziell entwickeltes, nicht-lungengängiges Ultraschallkontrastmittel (SH U 454, Echovist®, Schering, Berlin, D) die Zulassung zur diagnostischen Anwendung. Daher wurde von uns eine Studie zur Anwendung und Validierung dieses Kontrastmittels in der Diagnostik eines Rechts-Links-Shunt auf kardialer Ebene durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, die Handhabung und Verträglichkeit von Echovist® als Kontrastmittel in der Diagnostik auf ein OFO zu untersuchen und Informationen zur Validität dieses Tests zu erhalten. Es sollte die Sensitivität und Spezifität dieses Tests im Vergleich zum Gold-Standard der transösophagealen Echokardiographie ermitteln werden.

1.3 Methodische Details der TCD Untersuchung

Im Verlauf mehrerer Jahre fand der Mikrobläschentests auf RLS breite Anwendung und es erschienen zahlreiche Studien über die Validität unter Verwendung verschiedener Kontrastmittel (KARNIK et al. 1992), verschiedener Injektionstechniken (HAMANN et al. 1998) und anderer methodischer Variationen, welche das Untersuchungsergebnis beeinflussen können (SCHMINKE et al. 1995, ZANETTE et al. 1996, SCHWARZE et al. 1999). Darüber hinaus wurde die Notwendigkeit diskutiert, zur Beurteilung der funktionellen Relevanz eines RLS die Untersuchungsergebnisse zu quantifizieren (HOMMA et al. 1994, STEINER et al. 1998, SERENA et al. 1998), was eine Vereinheitlichung von Untersuchungsablauf und Auswertung erforderlich macht.

1.3.1 Erstellung eines Konsens zur Untersuchungsmethodik

Eine Optimierung von Untersuchungsablauf und Auswertung unter Einbeziehung verschiedener Zentren machte es notwendig, die Untersuchungsmethode bezüglich methodischer Details zwischen verschiedenen Zentren abzustimmen. Hierfür erschien die Durchführung eines Konsensprozesses adäquat. Ziel eines derartigen Konsens war es, ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll für den Test auf Rechts-Links-Shunt mit dem Mikrobläschentest bei Ableitung mit transkranieller Dopplersonographie zu erstellen. Durch das Verfahren der Standardisierung wurden folgende Vorteile erwartet:

- Erweiterung der Akzeptanz und Erleichterung der Anwendung dieser Methode
- vergleichbare Untersuchungsergebnisse als Voraussetzung bei der Durchführung multizentrischer Studien
- Formulierung von offenen Fragen als Grundlage für Planung und Durchführung weiterer methodischer Studien und damit Hilfestellung bei der Planung und Durchführung weiterer Studien zur Beantwortung ungelöster methodischer Fragen

Die Konsensfindung beinhaltet eine Phase der Vorbereitung mit Sammlung, Sichtung und Bewertung der vorliegenden Information und Auswahl aufgrund nachvollziehbarer Kriterien, eine Einladung der Teilnehmer für eine Konsenskonferenz und deren Durchführung.

1.4 Apparative Befunde bei Patienten mit paradoxer Hirnembolie

1.4.1 CT Befunde bei paradoxer Hirnembolie

Die Standarduntersuchung bei Verdacht auf Hirninfarkt stellt die Computertomographie (CT) dar. Dem computertomographischen Befund kann Ausdehnung und Verteilung des Hirninfarktes entnommen werden, zusätzlich können ältere Läsionen identifiziert werden.

Einen Zusammenhang von morphologischer Größe des OFO im TEE (SCHUCHLENZ et al. 2002) mit dem computertomographisch dargestellten Hirninfarkt wurde in der Literatur beschrieben (STEINER et al. 1998), ohne dass dabei eine exakte Quantifizierung des Infarktes im CT durchgeführt wurde. Verschiedene Verfahren ermöglichen zum jetzigen Zeitpunkt die Quantifizierung der computertomographischen Ausdehnung des Hirninfarktes in der computertomographischen Darstellung (LYDEN et al. 1994, PULLICINO et al. 1996, MISSLER et al. 1997). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die funktionelle Relevanz eines RLS entsprechend der Ergebnisse der Konsenskonferenz zu quantifizieren (HORNER et al. 1997, JAUSS und ZANETTE 2000).

Theoretische Überlegungen führen zu der Annahme, dass im Falle einer paradoxen Hirnembolie ein großes Foramen ovale, bzw. ein Rechts-Links-Shunt von hoher funktioneller Relevanz zum Verschluss eines großen Gefäßes mit einem ausgedehnten Hirninfarkt führt. Durch Auswertung der Computertomographie kann mit den vorgenannten Methoden die Frage beantwortet werden, ob Patienten mit paradoxer Hirnembolie und einem RLS von hoher funktioneller Relevanz einen signifikant größeren Hirninfarkt erleiden, oder ob Größe und Verteilung des Hirninfarktes unabhängig von der funktionellen Relevanz des RLS sind.

1.4.1.1 Studie zur Erfassung der computertomographischen Befunde

Durch systematisches Screening der Schlaganfallätiologie mit Einsatz von TEE und transkranieller Dopplersonographie wird seit 1992 bei Patienten mit Hirninfarkt in der Neurologischen Universitätsklinik Giessen das Vorliegen eines offenen Foramen ovale erfasst. Da alle Schlaganfallpatienten eine computertomographische Untersuchung erhielten und im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung nach einem längeren Zeitraum ambulant nachuntersucht wurden, stand ein geeignetes Studienkollektiv für die Untersuchung des Zusammenhanges eines RLS auf Vorhofebene mit computertomographischen Befunden zur Verfügung.

1.4.2 MRT Befunde bei paradoxer Hirnembolie

Bei Patienten mit Hirninfarkt und Nachweis eines OFO wird, nach Ausschluss anderer Risikofaktoren, eine paradoxe Hirnembolie angenommen. Bei einer Inzi-

denz eines OFO bei Gesunden von 25% (HAGEN 1984) kann es sich im Einzelfall um ein zufälliges Zusammentreffen handeln, so dass zur Sicherung einer paradoxen Embolie weitere Untersuchungen notwendig sind.

Seit einigen Jahren wird die diffusionsgewichtete Kernspintomographie (DWI-MRT) zur Darstellung eines Hirninfarktes angewendet. Aufgrund der hohen Signal-to-Noise Ratio können damit selbst kleine Läsionen nachgewiesen werden (WARACH et al. 1992). Läsionen im DWI-MRT sind nur in der Akutphase nachweisbar, nach einem variablen Zeitintervall von 1–10 Tagen kommt es zur Pseudonormalisierung des „Apparent Diffusion Coefficient of Water“ (ADC_w) mit fortbestehender Signalsteigerung in der T_2 -gewichteten Untersuchung (SCHLAUG et al., 1997). Dadurch ist es möglich, akute Läsionen von subakuten Läsionen zu diskriminieren (WARACH et al. 1992, GRAEF et al. 1997, LUTSEP et al. 1997) und Hinweise auf die Infarktätiologie zu erhalten (MOSELEY et al. 1990, WARACH et al. 1992, WARACH et al. 1995, WARACH et al. 1996), das jeweilige Läsionsmuster kann daher einer embolischen Genese (BAIRD et al. 2000) oder einer anderen Schlaganfallätiologie zugeordnet werden.

1.4.2.1 Studie zur Erfassung der kernspintomographischen Befunde

In einer Studie sollte daher die Bedeutung des DWI-MRT für die Ätiologieabklärung bei Schlaganfallpatienten mit kryptogenem Hirninfarkt untersucht werden mit dem Ziel der Diskrimination zwischen Patienten mit paradoxer Hirnembolie und solchen mit einer anderen Ursache für einen Hirninfarkt. Aus der Gruppe der Patienten mit dopplersonographisch nachgewiesenem RLS und Nachweis eines OFO im TEE sollten jene Patienten ausgewählt werden, welche im Verlauf der Schlaganfallabklärung ein DWI-MRT erhalten haben. Als Kontrollgruppe wurden Patienten ausgewählt, welche ebenfalls einen Hirninfarkt erlitten hatten, ohne dass ein Hinweis auf ein OFO, eine andere kardiogene Emboliequelle oder eine Makroangiopathie vorlag.

1.5 Rezidiv nach paradoxer Hirnembolie

Studien zeigen eine Rezidivrate bei Patienten mit paradoxer Hirnembolie von 2,4% pro Jahr (BOGOUSLAVSKY et al. 1996) bis zu 12,5% in 3 Jahren (MAS et al. 1995, CUJEC et al. 1999, DE CASTRO et al. 2000a). Bei Untergruppen wurden auf 12,5% erhöhte Rezidivraten im Vergleich zu 4,3% im Falle von Mikrobläschenübertritt bereits in Ruhe (DE CASTRO et al. 2000a) oder dem zusätzlichen Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas mit Anstieg der Rezidivrate von 2,8% auf 11,8% über 4 Jahre (MAS et al. 2001) beschrieben. Als weitere Risikofaktoren wurden eine positive Migräneanamnese oder das Vorliegen eines Infarktes in der hinteren Schädelgrube identifiziert (BOGOUSLAVSKY et al. 1996, WILMSHURST et al. 2000). Andere Faktoren wie z. B. das Vorliegen einer angeborenen Gerinnungsstörung sind aufgrund theoretischer Überlegungen denkbar (CHATURVEDI 1998, BUSHNELL und GOLDSTEIN 2000), wurden allerdings bisher nicht systematisch im Hinblick auf das Rezidivrisiko untersucht. Zu den genetisch determinierten Gerinnungsstörungen gehören der Antithrombinmangel, der Protein C Mangel, der Protein S Mangel, die erhöhte Resis-

tenz gegen aktiviertes Protein C und die Prothrombinmutation G₂₀₂₁₀ →A. Zu den nicht genetisch determinierten Gerinnungsstörungen bzw. den Thrombophilien, bei denen bislang keine Veränderung im Genotyp bekannt sind, zählt das Antiphospholipidantikörpersyndrom (TOSCHI et al. 1998, TANNE et al. 1998, TANNE et al. 1999).

1.5.1 Sekundärprophylaxe nach paradoxer Hirnembolie

Die Kenntnis der Rezidivrate und die Identifikation von Subgruppen mit erhöhter Rezidivrate ist entscheidend für die Wahl der Sekundärprophylaxe. Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten reicht von dem Verzicht auf jegliche Therapie über Thrombozytenaggregation, Antikoagulation mit Cumarinderivaten, den transfemorale Verschluss bis hin zu einem operativen Verschluss.

1.5.2 Studie zur Erfassung der Rezidivrate nach paradoxer Hirnembolie

Eine Studie zur Erfassung der Rezidivrate nach paradoxer Hirnembolie muss demnach kohortenbasiert Patienten mit einer paradoxen Embolie im Verlauf untersuchen. Krankheitsbegleitende Faktoren, bekannte Risikofaktoren für einen ischämischen Hirninfarkt, Umstände des Auftretens der paradoxen Embolie und das Vorliegen von Gerinnungsstörungen sind zu erfassen. Funktionelle Relevanz des Rechts-Links-Shunt oder Befunde im TEE sind ebenfalls zu erheben. Über einen möglichst langen Beobachtungszeitraum sollte das Auftreten eines Hirninfarktrezidivs erfasst werden. Besondere Sorgfalt muss der Vermeidung eines Recall-Bias gelten, um die Rezidivrate realistisch zu erfassen.

1.6 Zusammenfassung von Fragestellung und Hypothesen

In aufeinander aufbauenden Studien wurde zunächst die Methodik der Diagnostik eines Rechts-Links-Shunt mit nicht-lungengängigem Kontrastmittel validiert und methodische Details im Rahmen einer Konsensuskonferenz unter Federführung des Autors festgelegt. Im Folgenden wurden klinische und radiologische Merkmale der paradoxen Hirnembolie untersucht. In einer abschließenden Studie wurden über mehr als 10 Jahre Patienten nach paradoxer Hirnembolie nachbeobachtet, um Informationen über den Langzeitverlauf und Rezidivhäufigkeit zu erhalten.

1.6.1 Diagnosestellung

1.6.1.1 Mikroläschentest

Es soll ein einfaches „Bedside-Verfahren“ zur Detektion eines offenen Foramen ovale validiert und die Hypothese geprüft werden, dass dieses Verfahren zur Diagnostik eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit zerebraler Ischämie geeignet ist und hohe Werte für Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu einem Gold-Standard zeigt. Eine methodische Optimierung soll im Rahmen eines Konsensverfahrens erfolgen.

1.6.1.2 Computertomographie

Es soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen funktioneller Relevanz des Rechts-Links-Shunt und dem computertomographischen Befund besteht. Dabei wird die Hypothese geprüft, dass durch ein großes Foramen häufiger ein gro-

ßer Thrombus vom venösen in den arteriellen Kreislauf gelangt und einen Hirninfarkt mit entsprechender Ausdehnung verursacht. Demnach müsste bei Hirninfarktpatienten mit einem Rechts-Links-Shunt von hoher funktioneller Relevanz ein signifikant höherer Anteil von ausgedehnten Hirninfarkten nachzuweisen sein.

1.6.1.3 Kernspintomographie

Es soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen embolischen Mustern in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie und dem Vorliegen eines offenen Foramen ovale besteht und die Hypothese geprüft werden, dass ein embolisches Muster in signifikanter Häufung bei Patienten mit offenem Foramen ovale und Verdacht auf paradoxe Hirnembolie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auftritt.

1.6.2 Langzeitverlauf

Es soll die Häufigkeit eines Rezidivs nach paradoxer Hirnembolie untersucht werden und die Hypothese getestet werden, dass sich innerhalb der Patienten mit paradoxer Hirnembolie eine Untergruppe mit erhöhtem Rezidivrisiko anhand klinischer oder apparativer Befunde identifizieren lässt.

2 Methodik

2.1 Diagnostik des RLS mit Mikrobläschentest

2.1.1 Durchführung der Untersuchung auf RLS

Im Jahre 1991 wurde ein einfacher Bedside-Test auf Rechts-Links-Shunt durch Anwendung von intravenös injizierten Mikrobläschen beschrieben (TEAGUE und SHARMA 1991). Zusammenfassend wird dabei nach intravenöser Injektion einer Mischung aus Kochsalzlösung und Luft im Falle eines Rechts-Links-Shunt ein echoreiches Signal durch transkranielle Dopplersonographie über den Hirnbasisarterien abgeleitet. Um das „selbstgemachte“, aus pharmakologischer Sicht problematische, Echokontrastmittel aus Kochsalzlösung und Luft durch ein pharmakologisch definiertes Agens zu ersetzen, wurde das 1992 zugelassene Echovist® (Schering, Berlin, D) verwendet (SCHLIEF 1988) und in der vorliegenden Studie für die Anwendung in der Detektion eines Rechts-Links-Shunt bei Patienten mit Hirninfarkt validiert.

2.1.1.1 Schallableitung

Die Methode der transkraniellen Dopplersonographie verwendet gepulsten Ultraschall mit niedriger Sendefrequenz (1–2 Mhz), um den Schädelknochen an geeigneten Stellen („Knochenfenster“) zu penetrieren (GROLIMUND 1986). Zur Untersuchung des Blutflusses in den Hirnbasisarterien wurde in der ersten Hälfte der 80er Jahre von AASLID diese Methode aus der Continuous-Wave Dopplersonographie entwickelt (AASLID et al. 1982) und ist seither Bestandteil des apparativen Untersuchungsrepertoires einer neurologischen Klinik (AASLID 1986). Details der Methode finden sich in gängigen Lehrbüchern (VON REUTERN et al. 2000).

Die Ableitung des Ultraschallsignals erfolgt mit einer Pulse-Wave Doppler-Sonde, da die Gefäßzuordnung bei transkranieller Untersuchung die Kenntnis der Untersuchungstiefe voraussetzt. Bei der transtemporalen Beschallung wird die Sonde auf das Planum temporale direkt über dem Jochbein aufgesetzt, dem so genannten „akustischen Knochenfenster“. Durch Parallelverschiebung und Winkelveränderung des Schallkopfes wird der Ort der optimalen Schalldurchlässigkeit im Bereich des Os temporale bestimmt, erkennbar an hoher Signalstärke und günstigem Signal-Rausch-Verhältnis des Dopplersignals. In einer Tiefe von 55 mm können Doppler-

Tabelle 2.1 Technische Daten des Pulse-Wave Dopplergerätes welches für die Validierungsstudie verwendet wurde

Gerät	TC 2-64 B
Hersteller	EME, Überlingen, D
Sendefrequenz	2 MHz
Pulsrepetitionsfrequenz	4,96–10,26 KHz
Pulslänge	13 µs
Eindringtiefe	25–150 mm
Messvolumen	5 mm Durchmesser, 10 mm Länge,
Ultraschallenergie	Ultraschallenergie zwischen 10 und 100 mW/cm ² einstellbar

signale über der A. cerebri media abgeleitet werden, welche hervorgerufen werden durch Reflexion mit Entstehung einer Doppler-Verschiebung des Ultraschallsignals an den bewegten Erythrozyten in diesem Gefäß. Für die Untersuchung auf RLS wurde die rechte A. cerebri media beschallt. Die technischen Details von Sonde und Ultraschallgerät finden sich in Tabelle 2.1.

2.1.1.2 Kontrastmittel

Die ersten Studien über die Detektion eines Rechts-Links-Shunt durch Nachweis von Mikrobläschen in der A. cerebri media verwendeten eine Mischung aus 9 ml Kochsalz und 1 ml Luft (TEAGUE und SHARMA 1991, CHIMOWITZ et al. 1991, DI TULLIO et al. 1993). Als Alternative zu der Injektion eines Kochsalz / Luft Gemisches setzten wir im Rahmen der Validierungsstudie ein für diese Indikation zugelassenes Kontrastmittel ein (SH U 454, Handelsname Echovist®, Schering, Berlin, D).

Echovist® ist eine Mikropartikelsuspension aus kristalliner Galaktose in 20% Galaktoselösung, welche als Träger dient. Die Galaktosepartikel in der hier angewandten Präparation schließen Luftbläschen ein. Diese werden im Verlauf einiger Sekunden freigesetzt, wenn die Galaktose durch das Konzentrationsgefälle zum Blutplasma in Lösung geht. Der Medianwert des Bläschendurchmessers liegt bei 3 µm, wobei 97% aller gemessenen Durchmesser unterhalb 7 µm liegen (SCHLIEF 1988). Da die Auflösung der Galaktosepartikel rasch nach der Injektion erfolgt, pas-



Abbildung 2.1 Ein Galaktosepartikel von Echovist® (rasterelektronenmikroskopische Aufnahme) mit poröser Oberfläche, an welcher nach Präparation Luftbläschen anhaften und bei Auflösung der Galaktose freigesetzt werden

sieren diese im allgemeinen nicht das Lungenkapillarbett, die Luftbläschen sind daher in den linken Herzhöhlen und im großen Blutkreislauf nicht nachweisbar. Die linken Herzkammern werden also nach Echovist® bei Patienten ohne Shunt nicht kontrastiert, Mikrobläschen, welche das Lungenkapillarbett passiert haben, verlieren ihre Echogenität (SCHLIEF 1988).

Ergebnisse klinischer Studien im Hinblick auf Verträglichkeit und Nebenwirkungen liegen für dieses Produkt vor (SCHLIEF 1991, SCHLIEF et al. 1993a, SCHLIEF et al. 1993b, SCHÜRMAN und SCHLIEF 1994, SCHLIEF 1996). Der Abbau erfolgt nach Umwandlung in Glukose-1-Phosphat über den Glukosestoffwechsel. Der Hauptbestandteil der Blutgalaktose wird in der Leber metabolisiert. Da alle Gewebe dazu enzymatisch ausgestattet sind, sind selbst bei Leberfunktionsstörungen mit entsprechend verringerter Abbaugeschwindigkeit der Galaktose toxische Wirkungen nicht bekannt. Nur der extrem seltene Fall einer hereditären Galaktosämie, welche sich bereits im Kindesalter manifestiert, ist eine theoretische Kontraindikation für die Galaktosegabe. Die Verträglichkeit bei intravenöser Injektion von Echovist® ist gut (SCHLIEF 1988), so dass bei keiner der dokumentierten Begleitreaktionen eine spezielle Behandlung erforderlich war. Es traten keine substanzbedingten Veränderungen blutchemischer Parameter auf (SCHLIEF 1988).

In einer Weiterentwicklung dieses Kontrastmittels konnte eine Verzögerung der Auflösung der Galaktose durch Herabsetzen der benetzten Fläche durch Hinzufügen von Palmitinsäure erzielt werden. Eine Mischung aus Galaktosemikropartikel und Palmitinsäure ist seit 1997 unter dem Handelsnamen Levovist® (SHU 508A, Schering, Berlin, D) erhältlich und zur Kontrastierung bei Ultraschalluntersuchung des arteriellen Systems zugelassen.

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde Echovist® in einer Konzentration von 300 mg Galaktosemikropartikel pro ml gebrauchsfertiger Suspension in einer Dosierung von 5 ml pro Injektion verwendet. Die Präparation erfolgte 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.

Es wurde Echovist® über eine 18 G Venenverweilkanüle (Vasofix® Braunüle®, Farbcode Grün, 0,96 mm Innendurchmesser, Braun, Melsungen, D) im Bolus von 5 ml in die V. cubitalis injiziert mit nachfolgender Injektion von 5 ml Kochsalzlösung. Zu diesem Zwecke benutzten wir einen Dreiwegehahn, um die Kochsalzinjektion ohne Zeitverzug vornehmen zu können.

Es ist bekannt, dass gashaltige Mikrobläschen durch den Impedanzsprung an der Grenzfläche zwischen Blut und Gas effektive Ultraschallstreusubstanzen darstellen (MELTZER et al. 1980). Die Kontrasteffekte durch Echovist® unter Ableitung mit

transkraniellen Dopplergeräten sind definiert als Echokontrastmittelsignale mit hoher Amplitude und kurzer Dauer und führen zu einem charakteristischen Geräusch. Derartige transiente Signaländerungen, hervorgerufen durch kurzfristige Amplitudensteigerungen bei Mikrobläschenpassage im Messvolumen, wurden im Tierexperiment bereits 1969 beschrieben (SPENCER et al. 1969) und erstmals bei Patienten während kardiopulmonalem Bypass als Hinweis auf Luftbläschen in der arteriellen Zirkulation untersucht (DEVERALL et al. 1988). Die Methode, durch Ultraschall Mikrobläschen oder solide Fragmente während der arteriellen Passage nachzuweisen, hat insbesondere Bedeutung bei der Überwachung von Eingriffen im Gefäßsystem sowie zum Therapiemonitoring bei Thrombozytenaggregationshemmung (DITTRICH et al. 2002).

Die Identifikation eines Echovist® Mikrobläschens bei Ableitung des Dopplerspektrums über der A. cerebri media erfolgte in unserer Studie konform zu den später publizierten Kriterien zur Bewertung von „high intense transient signals“ (HITS) im Dopplerspektrum (RINGELSTEIN et al. 1998). Das Auftreten eines Mikrobläschens wurde dokumentiert, wenn das typische Signal einer kurzfristig erhöhten Schallstärke (Power) im Bereich des normalen Flussspektrums sichtbar war und dabei das akustische Korrelat im Sinne eines kurz andauernden „Piepsens“, „Zwitscherns“ oder „Pfeifens“ auftrat. Zur Diskrimination zwischen Kontrastmittelpassage auf Vorhofebene und pulmonaler Passage wurde a priori ein Intervall von 25 Sekunden festgelegt. Innerhalb dieses Intervalls nach Injektion musste mindestens ein Mikrobläschen durch Ableitung mit TCD in der A. cerebri media nachgewiesen werden, um den Echovist® Mikrobläschentest als positiv zu bewerten.

2.1.2 *Das TEE als Gold-Standard*

Die transösophageale Echokardiographie wurde für die Evaluation der Untersuchung auf OFO mit Mikrobläschentest als Gold-Standard verwendet (PEARSON et al. 1991a, HAUSMANN et al. 1992, BELKIN et al. 1994). Die TEE-Untersuchung wurde mit einem 5-MHz Schallkopf an einem Hewlett-Packard Farbduplexgerät (HP SONOS 2500, Hewlett Packard, Andover, MA, USA) durchgeführt und war Bestandteil der routinemäßigen Abklärung bei Patienten mit Hirninfarkt ohne offensichtliche Ätiologie (kryptogener Hirninfarkt).

Nach ausführlicher Aufklärung 24 Stunden vor der Untersuchung und Einwilligung des Patienten erfolgte das TEE. Die Rachenhinterwand wurde mit topisch appliziertem Lidocain Spray (10%) betäubt. Es wurde ein Mundstück eingesetzt, um die optimale Führung des Schlauches zu garantieren. Im Bedarfsfall wurde systemische Sedierung mit Midazolam (Dormicum®) verabreicht. Bei normaler, nicht angewinkelter Kopfhaltung wurde der Schlauch unter Schlucken ca. 40 cm tief bis in den unteren Ösophagus vorgeschoben. Zunächst wurde die Darstellung der linken Herzkammern, des Herzohrs, der Klappen, der großen Gefäße und des Ventrikelseptums zur Untersuchung auf Thromben oder akinetische Wandbezirke vorgenommen. Auf diese Weise sollte eine konkurrierende Ätiologie ausgeschlossen werden. Im weiteren Verlauf der Untersuchung erfolgte die Darstellung des Vorhofsep-

tums. Begutachtet wurde im B-Sektor Scan und mit dem Farbdoppler das Vorhofseptum unter der Fragestellung eines OFO, Vorhofseptumdefektes, hypermobilen Vorhofseptums oder eines Vorhofseptumaneurysmas.

2.1.3 Vergleich von TEE und TCD

2.1.3.1 Untersuchungsablauf und Datenerfassung

Die simultane Untersuchung von transösophagealer Echokardiographie und transkranieller Doppelsonographie während der Injektion umfasste jeweils 2 Untersuchungsabschnitte.

Es wurde das rechtsseitige temporale Schallfenster mit der transkraniellen Ultraschallsonde aufgesucht und die A. cerebri media eingestellt. Die Dokumentation erfolgte durch Videoaufzeichnung aus dem Videoausgang des Ultraschallgerätes. In Absprache mit dem untersuchenden Kardiologen wurde entsprechend Abschnitt 2.1.1.2 das Kontrastmittel intravenös injiziert und gelangte in den rechten Vorhof. Das Vorliegen eines RLS auf Vorhofebene unter Ruhebedingungen wurde diagnostiziert, wenn Kontrastmittel über das Vorhofseptum in die linke Herzkammer übertrat.

Vor dem 2. Untersuchungsabschnitt wurde der Patient aufgefordert, direkt nach der Bolusinjektion des Kontrastmittels für circa 5 Sekunden den Valsalva Versuch durchzuführen.

Die beiden Untersuchungsabschnitte folgten im Abstand von 3 Minuten auf-

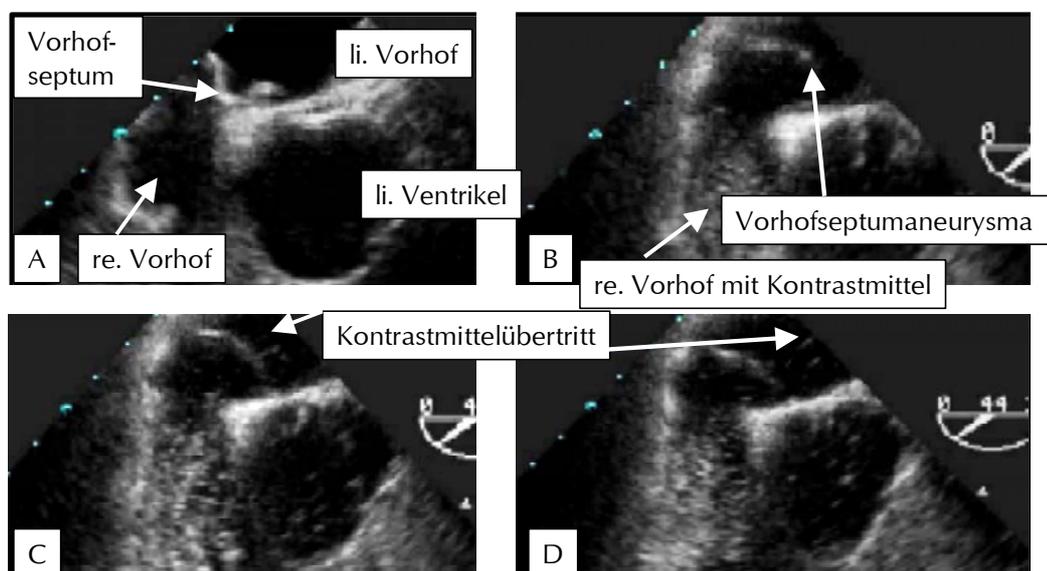


Abbildung 2.2 Darstellung des linken und rechten Vorhofs im TEE ohne Kontrastmittel (A) und mit Kontrastmittel in einer Bildfolge (B, C, D) im Abstand von jeweils 0,2 Sekunden mit Nachweis eines abnorm beweglichen Vorhofseptums und dem Übertritt von Kontrastmittel von dem rechten in den linken Vorhof bei Durchführung des Valsalva Manövers (HP SONOS 5500, biplane Sonde, mit freundlicher Genehmigung von Dr. M. Coch, Medizinische Klinik und Poliklinik, Kardiologie und Angiologie des Zentrums für Innere Medizin, Leiter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns)

einander. Nach Kontrastmittelinjektion wurde für die Dauer von 60 Sekunden transösophageal und transkranial die Ultraschalluntersuchung vorgenommen. Der Untersuchungsablauf wurde durch Videoaufzeichnung von TEE und TCD für eine spätere Auswertung dokumentiert. Die Untersuchung durch den Kardiologen erfolgte unbeeinflusst von der TCD Untersuchung, da die TCD Ableitung mit Kopfhörer erfolgte und der Kardiologe erst nach Abschluss und Befundung seiner Untersuchung von dem Ergebnis in Kenntnis gesetzt wurde.

2.1.3.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden deskriptive Statistik und Vierfeldertafeln verwendet. Eine Prüfung auf Sensitivität erfolgte nach der folgenden Formel:

$$\text{Sensitivität} = \frac{n_{\text{korrekt positive Patienten}}}{n_{\text{korrekt positive Patienten}} + n_{\text{falsch negative Patienten}}} \quad \text{Formel 2.1}$$

Eine Prüfung auf Spezifität erfolgte nach der folgenden Formel:

$$\text{Spezifität} = \frac{n_{\text{korrekt negative Patienten}}}{n_{\text{korrekt negative Patienten}} + n_{\text{falsch positive Patienten}}} \quad \text{Formel 2.2}$$

Weitere Parameter umfassten den positiven und negativen prädiktiven Wert und die Bestimmung der Konfidenzintervalle für die vorgenannten statistischen Kenngrößen.

Der positive prädiktive Wert eines diagnostischen Verfahrens ist die bedingte Wahrscheinlichkeit P , dass eine Erkrankung E vorliegt unter der Bedingung, dass der diagnostische Test T positiv ist.

$$P(E^+ | T^+) \quad \text{Formel 2.3}$$

Entsprechend ist der negative prädiktive Wert die bedingte Wahrscheinlichkeit P , dass eine Erkrankung E nicht vorliegt unter der Bedingung, dass der diagnostische Test T negativ ist.

$$P(E^- | T^-) \quad \text{Formel 2.4}$$

Die Berechnung der statistischen Kenngrößen einschließlich der Konfidenzintervalle erfolgte am Computer unter Zuhilfenahme von Java Applets (HEINECKE und KÖPCKE 1999).

2.2 Standardisierung des Mikrobläschentests

Um die Untersuchungsmethode der Detektion eines RLS zu standardisieren, wurde durch den Verfasser ein Konsensprozess initiiert. Ziel war, durch Standardisierung die Verbreitung der Methode, die Anwendung im klinischen Alltag und die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien zu fördern. Der Prozess der Konsensfin-

Tabelle 2.2 Hierarchie der Evidenzstufen (Centre for Evidence-Based Medicine 2003)

Evidenzstufe	Studienart
Ia	systematische Übersicht von randomisierten, kontrollierten Studien.
Ib	einzelne randomisierte, kontrollierte Studie mit engem Konfidenzintervall
IIa	systematische Übersicht aus einer Kohortenstudie
IIb	einzelne Kohortenstudie oder randomisierte Studie mit methodischen Mängeln
IIc	„Outcome“ Forschung
IIIa	systematische Übersicht aus Fall-Kontroll Studien
IIIb	einzelne Fall-Kontrollstudie
IV	Fall-Serien, Kohorten-Studien und Fall-Kontrollstudien mit methodischen Mängeln
V	Konsenskonferenzen und / oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne explizite Grundlage von kritisch bewerteter Evidenz

dung kann außerdem helfen, ungelöste Fragen zu formulieren und weitere Untersuchungen zu stimulieren.

2.2.1 Erfassung des aktuellen Wissensstandes

Die Methodik des Mikrobläschentests auf RLS wurde in verschiedene Teilbereiche aufgegliedert: Menge und Art des KM, Injektion des KM, Art und Dokumentation der Ableitung.

Zur Erfassung des aktuellen Wissensstandes wurde im Dezember 1998 eine Medline Abfrage nach Veröffentlichungen über die Methode der transkraniellen Dopplersonographie zur Detektion eines offenen Foramen ovale durchgeführt.

Die exakte Eingabe des Uniform Resource Locator (URL, Internet Adresse), mit welcher die Abfrage unabhängig vom Abfragezeitpunkt reproduziert werden kann, lautet „[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&term=\(\"foramen ovale\" AND \(sonography OR ultrasound\) AND transcranial AND \(1970\[edat\]:1998\[edat\]\)\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&term=(\)“. Die in der Datenbank nachgewiesenen Studien wurden entsprechend der Hierarchie der Evidenzstufen nach Evidenzniveau eingeteilt (KUNZ et al. 2000, ELDREDGE 2002, Centre for Evidence-Based Medicine 2003) wie in Tabelle 2.2 dargestellt. Die Auswahl der Teilnehmer der Konsenskonferenz erfolgte entsprechend dieser Recherche. Um an der Konferenz teilzunehmen, musste die Teilnehmerin oder der Teilnehmer mindestens eine Studie über die Detektion eines RLS mit TCD unter Verwendung von Ultraschallkontrastmittel in einer internationalen Fachzeitschrift publiziert haben.

2.2.2 Methoden zur Konsensfindung

Als strukturiertes Verfahren zur Konsensfindung wurde die Methode des „Glaser’s approach“ verwendet (GLASER 1980, FINK et al. 1984). Hierbei handelt es sich um eine Methode, welche erstmals angewendet wurde, um den aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zu erfassen und dessen Umsetzung in die klinische Praxis zu fördern (DUDLEY et al. 1980).

In einem vorbereitenden Schritt wurde ein Entwurf mit einem Überblick der aktuellen Literatur entsprechend der zuvor durchgeführten Medline Abfrage an das

Expertenkomitee versendet. Die aufgeführte Literatur wurde entsprechend des Evidenzniveaus bewertet.

Im Rahmen einer Konsenskonferenz wurden fehlende Informationen in persönlichem Austausch zusammengetragen. Kontroverse Punkte, bei welchen die Datenlage zum Zeitpunkt der Konsensfindung nicht erlaubte, eine Entscheidung zu treffen, wurden als solche benannt und durch Abstimmung entschieden.

Das Resultat besteht aus einem abschließenden Konsenspapier mit einer Auflistung der Punkte, über welche Einigkeit erzielt werden konnte, und mit einer Darstellung der Details, welche in weiteren Untersuchungen geklärt werden sollten.

2.3 Computertomographische Befunde bei Hirninfarkt und OFO

2.3.1 Auswahl der Patienten

Für die Auswertung der computertomographischen Befunde bei Patienten mit OFO wurden Patienten eingeschlossen, welche vom Januar 1992 bis zum Juni 2001 in der Neurologischen Universitätsklinik Giessen mit Hirninfarkt oder TIA behandelt wurden. Die Identifikation erfolgte durch die Schlaganfalldatenbank, die Datenbank des Ultraschalllabors der Neurologischen Universitätsklinik Giessen sowie die Datenbank des Echokardiographielabors der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Kardiologie und Angiologie des Zentrums für Innere Medizin (Leiter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns).

Patienten wurden in diesen Teil der Studie eingeschlossen, wenn mindestens eine computertomographische Untersuchung innerhalb der ersten 96 Stunden nach Hirninfarkt durchgeführt wurde, ein RLS durch den Mikrobläschentest nachgewiesen wurde und wenn ein OFO im TEE diagnostiziert wurde. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eine andere, wahrscheinliche Schlaganfallursache (z. B. absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder eine Makroangiopathie) gesichert werden konnte, ein TEE nicht durchgeführt werden konnte oder eine Diskordanz zwischen dem Befund des TEE und dem Befund des Mikrobläschentests auf Rechts-Links-Shunt bestand. Risikofaktoren für einen Hirninfarkt (Alter, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie) wurden als konkurrierende Risikofaktoren erfasst, führten aber nicht zum Ausschluss von der Studie mit Ausnahme eines Alters zum Infarktzeitpunkt über 70 Jahre.

2.3.2 Untersuchung der Patienten

Demographische Parameter (z. B. Alter und Geschlecht), Schwere des Hirninfarktes entsprechend der modifizierten Rankin Skala (The Dutch TIA Study Group 1988, VAN SWIETEN et al. 1988), Risikofaktoren und echokardiographische Befunde wurden erfasst. Der neurologische Befund wurde erhoben und die funktionelle Bedeutung des RLS wurde entsprechend des zuvor erstellten Konsens (JAUSS und ZANETTE 2000) bestimmt. Untersuchungen der intra- und extrakraniellen, hirnversorgende Gefäße zum Ausschluss eines Verschlusses oder einer Stenose wurden vorgenommen.

Die funktionelle Bedeutung des RLS wurde in 3 Kategorien eingeteilt.

- **gering** wenn weniger als 10 oder genau 10 Mikrobläschen in Ruhe oder unter Valsalva nachgewiesen wurden
- **mäßig** wenn mehr als 10 Mikrobläschen nachgewiesen wurden, diese sich jedoch noch von einander abgrenzen ließen
- **hoch** wenn Mikrobläschen in einer derartigen Häufigkeit auftraten, dass eine visuelle Abgrenzung in der Bildschirmdarstellung des Dopplerspektrums nicht mehr möglich war („shower“)

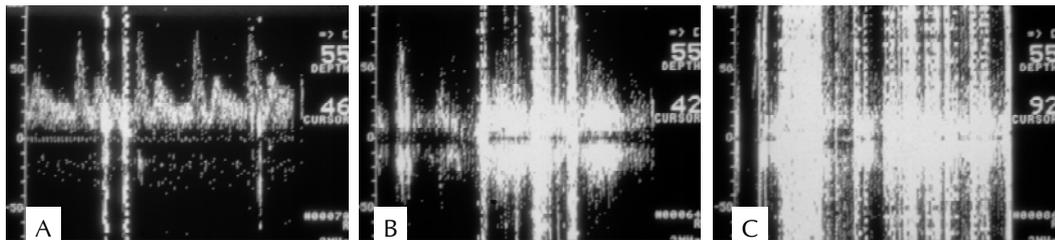


Abbildung 2.3 Die Einteilung der Befunde des Mikrobläschentests mit Echovist® auf Rechts-Links-Shunt nach der funktionellen Relevanz (A: 1–10 Mikrobläschen: gering, B: mehr als 10 Mikrobläschen: mittelgradig, C: „shower“: hochgradig)

Die Einteilung ist in Abbildung 2.3 durch Beispiele dargestellt.

Ein Vorhofseptumaneurysma wurde diagnostiziert, wenn im TEE während eines Herzzyklus bei einem hypermobilen Vorhofseptum eine Auslenkung des Vorhofseptums um mindestens 10 mm in den linken oder rechten Vorhof nachgewiesen wurde.

Zur Auswertung der Computertomographie wurde zunächst das Vorhandensein oder das Fehlen einer ischämischen Läsion dokumentiert. Wenn eine Läsion vorlag, erfolgte eine Zuordnung entsprechend der Bamford Skala (BAMFORD et al. 1991).

Die Läsionsgröße wurde mit einem Computerprogramm auf Grundlage der

Tabelle 2.3 Modifizierte Rankin Skala im englischen Originaltext (The Dutch TIA Study Group 1988, VAN SWIETEN et al. 1988)

Value	Impairment
0	no symptoms at all
1	no significant disability despite symptoms, able to carry out all usual duties
2	slight disability, able to look after own affairs without assistance
3	moderate disability, able to walk unassisted
4	moderate to severe disability, unable to walk without assistance
5	severe disability, bedridden, requiring constant nursing care and attention
6	dead

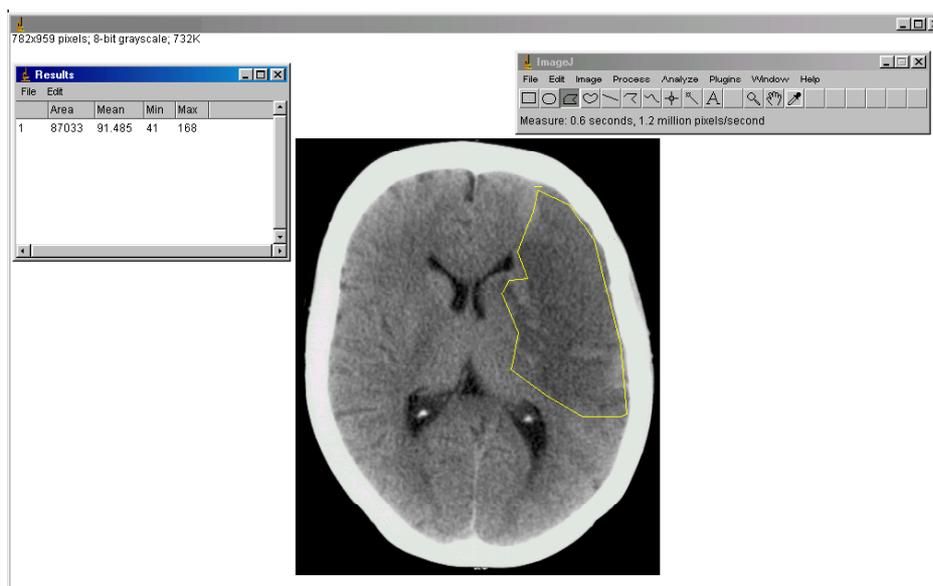


Abbildung 2.4 Bildschirmdarstellung des Computerprogramms *ImageJ* zur Bestimmung der Größe eines Hirninfarktes mit dem Beispiel eines ausgedehnten Mediainfarktes. Die Kalibrierung erfolgte anhand einer in das Schnittbild eingedruckten Skala

elektronisch erfassten CT Bilder vermessen (Abbildung 2.4). Bei dem Programm handelte es sich um die Grafiksoftware *ImageJ*, Version 1.28, PC Version von NIH Image des National Institute of Health, Bethesda, MD, USA (ImageJ, 2003). Im Falle multipler Läsionen erfolgte eine Bewertung entsprechend des Alters der Läsionen und der Zuordnung zu verschiedenen Gefäßterritorien.

2.3.3 Statistische Auswertung

Die demographischen Merkmale wurden deskriptiv dargestellt. Ein Zusammenhang von computertomographischen Merkmalen mit den Befunden des Mikroläschentests auf Rechts-Links-Shunt wurde durch Vierfeldertafeln dargestellt, aufgrund des Stichprobenumfangs wurde zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Fisher-Exact-Test verwendet (KENDALL und STUART 1979). Ein Zusammenhang der Läsionsgröße in der Computertomographie mit der funktionellen Größe des RLS erfolgte durch Varianzanalyse mit nachfolgendem Duncan Test. Die Auswertung wurde mit dem Computerprogramm *SAS®* Version 6.08 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) durchgeführt.

2.4 Kernspintomographie bei Hirninfarkt und OFO

2.4.1 Diffusionsgewichtete Kernspintomographie

Für die Auswertung der kernspintomographischen Befunde bei Patienten mit OFO wurden Patienten eingeschlossen, welche vom November 2000 bis zum Dezember 2001 in der Neurologischen Universitätsklinik Giessen mit Hirninfarkt oder TIA behandelt wurden. Der Beginn des Erhebungszeitraums wurde bestimmt durch die Inbetriebnahme eines neuen Kernspintomographiegerätes mit der Möglichkeit der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI-MRT). Die Identifika-

tion erfolgte durch prospektive Datenerfassung aller Patienten, welche mit der Diagnose Hirninfarkt oder TIA (ICD I63.0–I63.9) innerhalb des Erhebungszeitraums aufgenommen wurden.

Patienten wurden in diesen Teil der Studie eingeschlossen, wenn mindestens eine kernspintomographische Untersuchung mit Diffusionswichtung in der Akutphase nach dem qualifizierenden Ereignis (Hirninfarkt oder TIA) durchgeführt wurde, ein RLS durch den TCD Mikrobläschentest nachgewiesen wurde und wenn ein OFO im TEE diagnostiziert wurde. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eine andere sichere Schlaganfallursache (z. B. absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder eine Makroangiopathie) vorlag, ein TEE nicht durchgeführt werden konnte oder eine Diskordanz zwischen dem Befund des TEE und dem Befund des TCD Mikrobläschentests auf Rechts-Links-Shunt bestand. Im Hinblick auf die Vergleichsgruppe wurde die Altersgrenze auf das 60. Lebensjahr festgelegt.

Die Kernspintomographie erfolgte mit einem 1,5 Tesla Scanner (Signa, General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA) mit einer Gradienten-Echo-Planar-Sequenz (TR / TE / FOV: 7999ms / 89 / 24*19) und mit einem b Wert von 1000 s/mm² in drei Raumachsen. Die weitere Auswertung erfolgte durch pixelweise Berechnung des „apparent diffusion coefficient of water“ (ADC_w) von dem isotropischen Diffusionsbild ($b=1000$) und dem Ausgangsbild ($b=0$) mit der STEJSKAL-TANNER Formel (STEJSKAL et al. 1965, PATEL et al. 1995),

$$ADC_w = \frac{-\ln\left(\frac{SI_1}{SI_0}\right)}{b} \quad \text{Formel 2.5}$$

wobei SI_0 die Signalintensität eines Pixels bei Messung ohne Diffusionsgradienten darstellt und SI_1 die Signalintensität eines Pixels bei Messung mit dem Diffusionsgradienten b darstellt.

Die Befundung erfolgte in Unkenntnis der Schlaganfallätiologie durch einen Neuroradiologen und einen Neurologen jeweils mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung von MRT Bildern. Eine Diffusionsstörung wurde dokumentiert, wenn eine Signalsteigerung im DWI Bild vorlag und eine entsprechende Signalabschwächung in der ADC_w Darstellung bestand. Eine Diffusionsstörung wurde als akut dokumentiert, wenn zusätzlich eine Signalsteigerung in den entsprechenden T_2 gewichteten Sequenzen nicht nachweisbar war. Wenn im Falle kleiner Läsionen die ADC_w Darstellung nicht möglich war, wurde das DWI-MRT alleine zur Auswertung herangezogen.

2.4.2 Vergleich der MRT Befunde bei unterschiedlicher Infarktätiologie

Als Vergleichsgruppe wurden Patienten bis zum 60. Lebensjahr mit Hirninfarkt oder TIA eingeschlossen. Eine kardiale Emboliequelle über ein OFO hinaus, eine Makroangiopathie oder eine Dissektion wurden ausgeschlossen (transösophageale Echokardiographie, Langzeit-EKG und farbduplexsonographische Untersu-

chung der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien). Die weitere Ätiologieabklärung erfolgte durch Laboruntersuchungen auf Vaskulitis, durch Langzeitblutdruckmessung und ggf. Lumbalpunktion. Eine Untersuchung auf Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene wurde durch Ultraschallkontrastmittel und TEE durchgeführt.

Das Vorliegen von multiplen Läsionen wurde, der Definition von Bogousslavsky folgend (BOGOUSLAVSKY 1991, BAIRD et al. 2000), festgestellt, wenn klinisch bei dem betreffenden Patienten ein einziges ischämisches Ereignis vorlag, die Läsionen im DWI-MRT akut waren und darüber hinaus „topographically distinct“ (räumlich abgegrenzt oder diskontinuierlich auf unterschiedlichen Schichten) oder in verschiedenen Strombahngebieten dargestellt wurden. Dem vorderen Hirnkreislauf wurden Strombahngebiete folgender Arterien zugerechnet: A. cerebri anterior, A. cerebri media, A. choriodea und die Grenzzonen zum Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior. Dem hinteren Hirnkreislauf wurden Strombahngebiete folgender Arterien zugerechnet: A. cerebri posterior, A. cerebelli superior, A. cerebelli inferior anterior, A. cerebelli inferior posterior, A. basilaris.

Größe, Ort, Anzahl und Ausdehnung der Läsionen im DWI-MRT wurden, wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, erfasst und nach folgenden Kriterien eingeteilt:

- ein **wahrscheinlich embolisches** Infarktmuster im DWI-MRT wurde angenommen, wenn mehr als 1 Läsion nachweisbar war
- ein **sicher embolisches Infarktmuster** im DWI-MRT wurde angenommen, wenn mehr als 2 Läsionen im DWI-MRT vorlagen oder Läsionen in verschiedenen Territorien bestanden.

Ein Vergleich mit den zeitgleich durchgeführten MRT Aufnahmen in konventionellen Sequenzen (T_1 -Sequenz und T_2 -Sequenz) wurde durchgeführt zur Beantwortung der Frage

- ob alle Läsionen in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie **bereits in der T_2 -Gewichtung sichtbar waren** und
- ob in der T_2 -Gewichtung **ältere Läsionen**, welche in der Diffusionsgewichtung nicht mehr nachweisbar waren, vorlagen.

2.4.3 Statistische Auswertung

Die demographischen Merkmale wurden deskriptiv dargestellt. Eine Auswertung des Zusammenhanges zwischen Ätiologie und den Ergebnissen der Bildgebung, insbesondere der Läsionsverteilung in der Kernspintomographie und der Befunde in der T_2 gewichteten Kernspintomographie erfolgte durch Vierfeldertafeln. Aufgrund des Stichprobenumfangs wurde zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Fisher-Exact-Test verwendet (KENDALL und STUART 1979). Die Durchführung der statistischen Tests erfolgte mit dem Computerprogramm SAS® (SAS Institute Inc. Cary, NC, Version 6.08). Die Berechnung der statistischen Kenngrößen einschließlich der Konfidenzintervalle entsprechend Formel 2.1, Formel 2.2, Formel 2.3 und

Formel 2.4 (Abschnitt 2.1.3.2) erfolgte im Computer unter Zuhilfenahme von Java Applets (HEINECKE und KÖPCKE 1999).

2.5 Rezidivrate bei Patienten mit Hirninfarkt und OFO

Um die Rezidivrate bei medikamentös behandelten Patienten zu untersuchen, wurden Patienten mit RLS, Nachweis eines OFO und eines Hirninfarktes bzw. einer TIA über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren erfasst und nachuntersucht.

2.5.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, welche vom 1.1.1992 bis zum 30.6.2002 mit einem zerebrovaskulären Ereignis in die neurologische Universitätsklinik Giessen aufgenommen wurden und in der Ultraschallkontrastuntersuchung mit Mikrobläschen einen Hinweis auf einen Rechts-Links Shunt zeigten. Patienten mit offensichtlichen Risikofaktoren wie z. B. Vorhofflimmern oder eine ipsilaterale Carotisstenose, ebenso wie Patienten mit einem Alter von mehr als 70 Jahren, fehlendem Nachweis eines Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene im TEE oder mangelhafter bzw. fehlender Aktendokumentation wurden zwar erfasst, aber von der weiteren Erhebung ausgeschlossen. Patienten, welche vom 1.1.2002 bis zum 30.6.2002 in die neurologische Universitätsklinik Giessen aufgenommen wurden, sind ebenfalls von der Nachuntersuchung ausgeschlossen worden, da der Zeitraum der Nachuntersuchung am 30.6.2002 beendet war und sich für diese Patienten kein Nachuntersuchungsintervall von sinnvoller Länge ergeben hätte.

Der Beginn des Untersuchungsintervalls (1.1.1992) wurde gewählt, da seit diesem Zeitpunkt das Screening auf einen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene sowohl von neurologischer, als auch von kardiologischer Seite Bestandteil der Ätiologieabklärung bei Patienten mit Hirninfarkt oder TIA war und systematisch bei Patienten ohne offensichtliche Ätiologie für das zerebrovaskuläre ischämische Ereignis durchgeführt wurde.

2.5.2 Klinische und apparative Befunde

Soziodemographische Faktoren, Schwere des Schlaganfalls entsprechend der Rankin Skala wie in Tabelle 2.3 dargestellt (The Dutch TIA Study Group 1988, VAN SWIETEN et al. 1988), Risikofaktoren, Umstände des Auftretens von Symptomen (z. B. Valsalva Manöver), CT und MRT und echokardiographische Befunde und die Einteilung nach BAMFORD (BAMFORD et al. 1991) wurden erfasst und dokumentiert.

Das Vorliegen einer Hypertonie wurde angenommen, wenn die Blutdruckwerte, welche aus dem Mittelwert einer dreimaligen Messung erhoben wurden, den Wert von 140/90 mmHg erreichten bzw. überschritten oder die Einnahme von Antihypertensiva angegeben wurde (Subcommittee on Definition and Prevalence of the 1984 Joint National Committee, 1985). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde entsprechend der WHO-Kriterien von 1985 diagnostiziert (Report of a WHO Consultation, zitiert in modifizierter Version von 1999). Dabei wurde ein Diabetes

dokumentiert, wenn mehrfach ein Nüchternblutglukosewert von über 140 mg / dl erhoben wurde oder eine antidiabetische Medikation bei Aufnahme bestand.

2.5.2.1 Wiedervorstellung der Patienten

Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert und das Einverständnis zur weiteren Befragung und Untersuchung eingeholt. Ein Termin zur ambulanten Untersuchung wurde vereinbart. Wenn die Patienten mit einer ambulanten Untersuchung nicht einverstanden waren, wurde ersatzweise ein strukturiertes Telefoninterview (SHINAR et al. 1987, PARKER und DEWEY 2000) angeboten. Das Interview wurde modifiziert unter dem Gesichtspunkt, den aktuellen Grad der Behinderung nach vorhergehendem Schlaganfall und das Vorliegen eines Rezidivs zu erfassen.

Das Beobachtungsintervall galt als beendet, wenn entweder ein operativer oder transfemoraler Verschluss durchgeführt wurde oder der 30.6.2002 erreicht wurde.

Während der ambulanten Nachuntersuchung wurde das Vorliegen eines Rezidivs einer zerebrovaskulären Ischämie (Hirnfarkt oder TIA), einer tiefen Beinvenenthrombose, einer peripheren Embolie und Angaben über die Art der Sekundärprophylaxe erhoben. Der neurologische Untersuchungsbefund wurde erhoben und die funktionelle Relevanz des Rechts-Links-Shunt entsprechend eines standardisierten Protokolls erfasst, wenn dies nicht bereits im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung erfolgt war. Dieses Vorgehen erfolgte, da das standardisierte Untersuchungsprotokoll, welches später in das Konsenspapier einging (JAUSS und ZANETTE 2000) in der Neurologischen Universitätsklinik Giessen erst ab 1.1.1999 durchgehend angewendet wurde. Bei Patienten, bei denen ein Rechts-Links-Shunt vor diesem Zeitpunkt diagnostiziert wurde, wurde diese Untersuchung im Rahmen der Nachuntersuchung unter standardisierten Bedingungen wiederholt.

2.5.2.2 Untersuchung auf Koagulopathie

Es wurde eine ausführliche Untersuchung auf eine angeborene oder erworbene Hyperkoagulopathie durchgeführt. Da Patienten bereits ab 1992 in die Studie eingeschlossen wurden, sind einige Parameter (z. B. erhöhte Resistenz gegen akti-

Tabelle 2.4 Untersuchungsmethoden auf Protein C oder Protein S Mangel, welche bei den Patienten der Gruppe der Verlaufsbeobachtung angewendet wurden

Gerinnungsstörung	Untersuchungsmethode
Protein C Mangel	
Protein C Aktivität	Extinktionsmessung (405 nm) von Ortho-Nitroanilin, welches durch Protein C aus dem Plasma gespalten wird (Thrombolyzer, OrganonTechnika, bioMerieux, Marcy, F)
Protein C Antigen	Immunassay mit Inkubation einer ELISA Platte durch Patientenplasma und Bindung von Protein C an einen monoklonalen Antikörper (ELISA Reader, SLT, Crailsheim, D)
Protein S Mangel	
Protein-Aktivität	Messung von Gerinnungszeit nach Zugabe von Faktor Va und aktiviertem Protein C
Freies Protein S Antigen	Immunassay mit Inkubation einer ELISA-Platte durch Patientenplasma und Bindung von Protein S an einen monoklonalen Antikörper (ELISA Reader, SLT, Crailsheim, D)
gesamtes Protein S Antigen	Immunassay mit Inkubation einer ELISA Platte durch Patientenplasma und Bindung von Protein S an einen Antikörper und Zugabe eines zweiten Antikörpers, welcher mit einer Peroxydase konjugiert ist. (ELISA Reader, SLT, Crailsheim, D)

viertes Protein C) bei der Erstuntersuchung nicht erfasst worden und wurden in diesem Falle bei der Nachuntersuchung erhoben. Wenn eine Gerinnungsuntersuchung sowohl bei Aufnahme als auch bei der Nachuntersuchung durchgeführt wurde und unterschiedliche Ergebnisse für einzelne Messwerte zeigte, wurde in diesem Fall der Parameter der Nachuntersuchung verwendet mit dem Ziel, permanente Veränderungen des Gerinnungssystems an Stelle von transienten Veränderungen in der Akutphase zu erfassen. Folgende Untersuchungen auf angeborene oder erworbene Hyperkoagulopathie wurden durchgeführt:

Antithrombin, dessen Mangelzustand erstmals 1965 als Thrombophiliefaktor identifiziert wurde (EGEBERG 1965), hemmt durch irreversible Bindung an Serinproteasen den Gerinnungsfaktor Thrombin. Die Testung auf **Antithrombinmangel** ist prinzipiell genetisch möglich (LANE et al. 1995), erfolgt in der Praxis jedoch durch eine Bestimmung der funktionellen Aktivität. Der Antithrombinmangel ist zwar selten, aber mit einem hohen Thromboserisiko verbunden, so dass es schon in jungen Jahren zur klinischen Manifestation mit thrombotischen Ereignissen kommt (THALER und LECHNER 1981).

Protein C wirkt antithrombotisch, im Falle von **Protein C Mangel** ist die physiologische Inaktivierung von Faktor Va und Faktor VIIIa verringert (GRIFFIN et al. 1981). Aufgrund eines Genpolymorphismus erfolgt auch hier der Nachweis nicht

Tabelle 2.5 Serologische Untersuchungsmethoden auf Koagulopathien, welche bei Patienten der Gruppe der Verlaufsbeobachtung angewendet wurden

Koagulopathie	Untersuchungsmethode
Antithrombin-III Mangel	Plasmaverdünnung mit Heparin und Thrombin, photometrische Messung des ungebundenen Thrombins (405nm), die Extinktion ist umgekehrt proportional zur Antithrombin-konzentration der Probe (Thrombolyzer, Organon Teknika, bioMerieux, Marcy, F)
APC Resistenz (funktionell)	Nachweis einer erhöhten APC Resistenz durch den Faktor Va Inaktivierungstest: Verdünnung des Patientenplasma von Faktor V Mangelplasma und PTT Reagenz, Start der Reaktion durch Gabe von APC und Bestimmung der Gerinnungszeit, bei APC Resistenz ist diese verkürzt (Thrombolyzer, Organon Teknika, bioMerieux, Marcy, F)
Prothrombin Aktivität	Prothrombin Aktivität wird mit Hilfe eines ELISA Tests bestimmt und ist erhöht, wenn ein Antithrombinmangel oder Protein C Mangel sowie eine APC-Resistenz vorliegen

molekulargenetisch, sondern über einen funktionellen Test mit Messung der Protein C Aktivität.

Protein S wirkt durch Komplexbildung mit Protein C auf die Inaktivierung von Faktor Va und Faktor VIIIa. Die hereditäre Form des **Protein S Mangels** ist seit 1984 bekannt (COMP und ESMON 1984, SCHWARZ et al. 1984). Auch hier erfolgt der Nachweis durch einen funktionellen Test, wobei nur das freie Protein S wirksam ist und daher eine getrennte Bestimmung des gesamten und des freien Protein S erforderlich ist.

Mit der Erstbeschreibung einer **erhöhten Resistenz gegen aktiviertes Protein C** (erhöhte aPC-Resistenz) wurde 1993 die häufigste Ursache für eine angeborene Thrombophilieneigung identifiziert (DAHLBÄCK et al. 1993), man vermutet, dass in etwa 20% aller Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen diese Gerinnungsstörung vorliegt. Der funktionelle Test prüft die in vitro zu beobachtende Verlängerung der

Tabelle 2.6 Molekulargenetische Untersuchungsmethoden auf Koagulopathie, welche bei den Patienten der Gruppe der Verlaufsbeobachtung angewendet wurden

Gerinnungsstörung	Untersuchungsmethode
Faktor V Leiden Mutation	Nachweis durch PCR mit Wildtyp- und Mutationsansatz. Beim Wildtyp ist die 240bp Bande nur im Wildtypansatz sichtbar, bei Heterozygotie ist zusätzlich eine Bande im Mutationsansatz sichtbar, bei Homozygotie ist die 240bp Bande nur im Mutationsansatz sichtbar (GeneAmp® PCR System 9600, Perkin Elmer, Wellesley, MA, USA)
Prothrombin Mutation $G_{20210} \rightarrow A$	Nachweis des $G_{20210} \rightarrow A$ Polymorphismus durch PCR. Beim Wildtyp ist die 150bp Bande nur im Wildtypansatz sichtbar, bei Heterozygotie ist zusätzlich eine Bande im Mutationsansatz sichtbar, bei Homozygotie ist die 150bp Bande nur im Mutationsansatz sichtbar (GeneAmp® PCR System 9600, Perkin Elmer, Wellesley, MA, USA)

aktivierten partiellen Thromboplastinzeit nach Zugabe von Plasma mit aktiviertem Protein C welche beim Vorliegen des Gendefektes ausbleibt. Eine Punktmutation (BERTINA et al. 1994, BERTINA und ROSENDAAL 1998) im Faktor V Gen ($G_{1691} \rightarrow A$) führt zum Einbau von Glutamin anstelle von Arginin in das Faktor V-Protein ($Arg_{506} \rightarrow Gln$), wodurch die Inaktivierung von Faktor-V durch das aktivierte Protein C im Falle der Mutation geringer ist und daher eine gesteigerte Thromboseneigung auftritt (ZIVELIN et al. 1999). Diese wird nach dem Ort der Erstbeschreibung auch **Faktor V Leiden Mutation** genannt.

Ein weiterer, genetisch determinierter Risikofaktor ist die **Prothrombinmutation $G_{20210} \rightarrow A$** (POORT et al. 1996), welche mit einer erhöhten Prothrombinkonzentration im Serum einher geht. Es handelt sich um die zweithäufigste genetisch determinierte Thrombophilie mit einer Inzidenz von etwa 7% bei Patienten mit venösen Thrombosen. Für Sinusthrombosen ist eine Erhöhung des Risikos beim Vorliegen dieser Mutation (REUNER et al. 1998), insbesondere in Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva, beschrieben worden (MARTINELLI et al. 1998).

Bei dem Vorliegen von Lupusantikoagulanzen, einer Gruppe erworbener Autoantikörper, die gegen Komplexe aus negativ geladenen Phospholipiden und Proteinen gerichtet sind, spricht man von einem **Antiphospholipidantikörpersyndrom**. Häufig treten diese in Kombination mit Antikardiolipinantikörpern auf. Der Nachweis basiert auf dem antikoagulatorischen Effekt in phospholipidabhängigen Gerinnungstests, die Namensgebung basiert auf der Erstbeschreibung beim systemischen

Tabelle 2.7 Funktionelle Diagnostik des Lupus Antikoagulanzen (LA) zum Ausschluss einer immunvermittelten Gerinnungsstörung

Wert	Untersuchungsmethode
Kaolin clotting time	Zugabe des Oberflächenaktivators Kaolin zum Patientenplasma, bei Anwesenheit von Phospholipidantikörpern ist die Gerinnungszeit verkürzt (Thrombolyzer, Organon Teknika / bioMerieux, Marcy, F)
Dilute Russel's viper venom time	Durch Gabe von Phospholipiden und Gift der Russel-Viper zum Plasma erfolgt eine direkte Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa mit Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin (RVV-Test). Die Gerinnungszeit wird bestimmt und ist bei Anwesenheit von LA verlängert. Im Bestätigungstest (RVV-Confirm-Test) werden Phospholipide hinzugegeben, im Falle einer Gerinnungszeitverlängerung durch LA im RVV-Test, kommt es im RVV-Confirm-Test zu einer Verkürzung der Gerinnungszeit. Bei Faktorenmangel wird durch Zugabe von Phospholipiden keine Normalisierung der Gerinnungszeit erreicht. Die Auswertung erfolgt durch Bildung der Ratio $RVV / RVV\text{-confirm}$, ist diese größer als 1,2, so besteht der Verdacht auf das Vorliegen von LA

Lupus erythematoses (BOWIE et al. 1963). Bei den Antikardiolipinantikörpern handelt es sich um eine Untergruppe der Antiphospholipidantikörper, welche in einem ELISA-Verfahren nachgewiesen werden. Bei dem Vorliegen derartiger Antikörper kommt es zu einer erhöhten Thromboseneigung trotz verlängerter Prothrombinzeit, dessen Pathogenese unklar ist. Aufgrund eines hohen Rezidivrisikos im Falle des Vorliegens dieser Antikörper wird eine langfristige Antikoagulation empfohlen (GREAVES et al. 2000).

Die serologisch untersuchten Gerinnungsparameter sind in Tabelle 2.4 und Tabelle 2.5 aufgeführt, die molekulargenetisch erhobenen Gerinnungsparameter sind in Tabelle 2.6 aufgelistet.

Weitere Tests auf prokoagulatorische serologische Veränderungen umfassten den Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern und von Antikardiolipin-Antikörpern entsprechend der Tabelle 2.7. Hinweise auf zerebrale Vaskulitis mit Liquorpleozytose, Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) oder antizytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) in Zusammenhang mit vaskulitischen Gefäßveränderungen wurden als mögliche konkurrierende Ätiologie betrachtet und der Patient wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Der isolierte Nachweis von antinukleären Antikörpern oder antizytoplasmatischen Antikörpern wurde nicht als konkurrierende Ätiologie betrachtet, sondern dokumentiert und in der Auswertung entsprechend berücksichtigt.

2.5.3 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte ausschließlich durch die an der Behandlung beteiligte Ärzte der Neurologischen Universitätsklinik Giessen. Vor der Auswertung wurden die Daten anonymisiert, die Rückverfolgung der Anonymisierung in Einzelfällen, z. B. zur Plausibilitätsprüfung war durch den jeweils behandelnden Arzt anhand einer Liste in schriftlicher Form möglich. Die demographischen Merkmale wurden deskriptiv dargestellt. Die Patienten wurden eingeteilt in Patienten, welche im Verlauf des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv erlitten, und in Patienten, welche während des Beobachtungszeitraums rezidivfrei blieben. Eine Auswertung des Zusammenhanges zwischen demographischen Parametern, Befunden von Bildgebung, Mikrobläschentest, Echokardiographie, Gerinnungsanalyse und Rezidiv erfolgte durch Vierfeldertafeln, zur Bestimmung der statistischen Signifikanz wurde der Fisher-Exact-Test verwendet (KENDALL und STUART 1979).

Die weitere Auswertung erfolgte durch logistische Regression mit unterschiedlichen multivariaten Modellen. Als abhängige Variable ging in dieses Modell das Auftreten eines Rezidivereignisses ein. Die Auswertung möglicher Einflussgrößen auf ein Rezidivereignis erfolgt in dieser Art der Auswertung ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes des Auftretens eines Rezidivs oder der Dauer des Beobachtungsintervalls.

3 multivariate Modelle wurden durch schrittweise logistische Regression berechnet.

- Anamnesedaten und klinische Merkmale des Hirninfarktes (Alter, Ge-

schlecht, Migräne, Diabetes, Hypertonie, Hormonbehandlung, Rauchen, früherer Hirninfarkt, TIA / Hirninfarkt

- Relevanz des Rechts-Links-Shunt im Echovist® Mikrobläschentest (geringe, mittlere, hohe funktionelle Relevanz)
- Vorliegen einer Koagulopathie, Art der Sekundärprophylaxe

Eine Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse (KAPLAN und MEIER 1958) wurde für die Abhängigkeit des rezidivfreien Intervalls von potentiellen Risikofaktoren durchgeführt. Die Auswertung möglicher Einflussgrößen auf ein Rezidivereignis erfolgt bei dieser Auswertung unter Berücksichtigung des Zeitpunktes des Auftretens eines Rezidivs und der Dauer des Beobachtungsintervalls.

Eine Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse wurde außerdem für folgende Faktoren unabhängig voneinander durchgeführt:

- Alter (< 45 oder ≥ 45)
- funktionelle Bedeutung des RLS („Shower“ unter Valsalva)
- Vorliegen einer Gerinnungsstörung oder Migräne
- klinischer Verlauf des Insultes (Hirninfarkt oder TIA)
- vorhergehende Episode einer zerebralen Ischämie
- „klassische“ Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie)

Das jährliche Risiko R („aktuarisches Risiko“ oder „actuarial risk“ im anglo-amerikanischen Schrifttum) wurde entsprechend der Formel

$$R_{aktuarisch} = 1 - [1 - R_{kumulativ}]^{\frac{1}{Jahre}}$$

Formel 2.6

berechnet (PETO et al. 1976, PETO et al. 1977) und die Konfidenzintervalle nach Altman ermittelt (ALTMANN et al., 2000). Diese Auswertung berücksichtigt unterschiedliche Nachbeobachtungsintervalle der einzelnen Patienten (HANKEY et al. 1991).

Die Durchführung aller statistischen Tests erfolgte mit dem Computerprogramm SAS®, Version 6.08 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) unter Verwendung der Prozeduren FREQ (Fisher-Exact-Test), GLM (Varianzanalyse mit Duncan-Test) LOGISTIC (logistische Regression) und LIFETEST (Kaplan-Meier Analyse).

3 Ergebnisse

3.1 Validierung der Untersuchung auf Rechts-Links-Shunt

Diese Studie wurde unter dem Titel „A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale“ 1994 publiziert (JAUSS et al. 1994).

3.1.1 Demographische Merkmale der Stichprobe

Im Rahmen der Validierungsstudie wurden insgesamt 40 Patienten (Durchschnittsalter $54,3 \pm 14,6$ Jahre) mit zerebrovaskulärem Ereignis (Hirnfarkt in 15 Fällen, TIA in 25 Fällen) untersucht, davon waren 30 Patienten männlich. Bei weiteren 3 Patienten war eine Untersuchung mit dem Echovist® Mikrobäschentest nicht

Tabelle 3.1 Vier-Felder Tafel mit Vergleich von transösophagealer Echokardiographie (TEE) und Echovist® Mikrobäschentest mit transkranieller Dopplersonographie (TCD) unter Ruhebedingungen. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich eine Sensitivität von 0,47 (0,20–0,70) und eine Spezifität von 1 (0,87–1). Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das 95% Konfidenzintervall

TCD	TEE		Summe
	+	-	
+	7	0	7
-	8	35	43
Summe	15	35	50

möglich, da kein ausreichendes transtemporales Knochenfenster vorlag. Zusätzlich wurden 10 weitere Patienten mit kardialen Erkrankungen (z. B. Endokarditis, Klappenitium) in die Auswertung einbezogen.

Die Untersuchungen erfolgten in der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Kardiologie und Angiologie des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Leiter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns.

3.1.2 Befunde bei TEE Untersuchung

In der transösophagealen Echokardiographie konnte bei 2 der 50 Patienten im B-Sektor Scan ohne Farbdoppler und ohne Echokontrastmittel ein ausgedehnter morphologischer Vorhofseptumdefekt nachgewiesen werden. Durch Erweiterung der TEE Untersuchung mit der farbkodierten Dopplersonographie konnte unter Ru-

Tabelle 3.2 Vier-Felder Tafel mit Vergleich von transösophagealer Echokardiographie (TEE) und Echovist® Mikrobäschentest mit transkranieller Dopplersonographie (TCD) unter Valsalva Manöver. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich eine Sensitivität von 0,91 (0,61–0,98) und eine Spezifität von 1 (0,87–1). Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das 95% Konfidenzintervall

TCD	TEE		Summe
	+	-	
+	14	0	14
-	1	35	36
Summe	15	35	50

hebedingungen in 3 zusätzlichen Fällen durch Darstellung eines „color jet“ ein Rechts-Links-Shunt nachgewiesen werden, in 4 weiteren Fällen lag ein Rechts-Links-Shunt bei Darstellung mit „color jet“ während der Durchführung eines Valsalva Manövers vor.

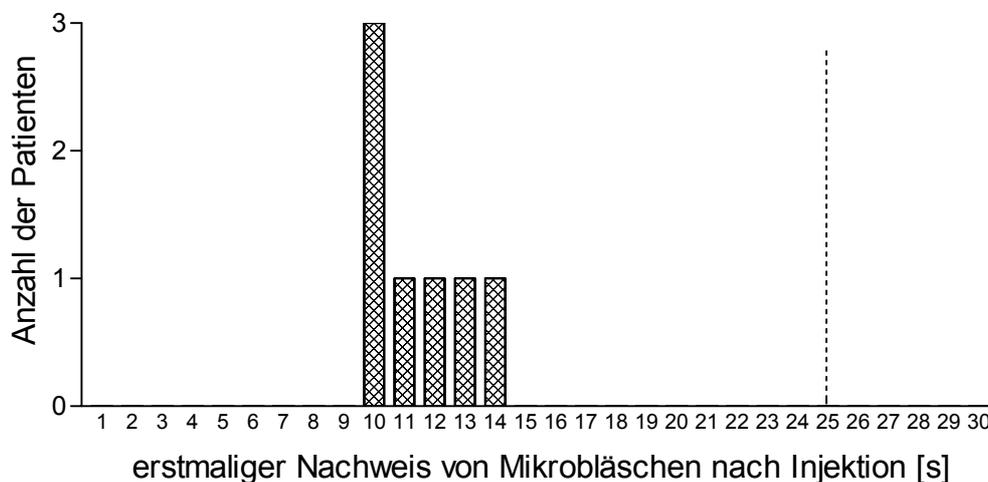


Abbildung 3.1 Zeitliche Verteilung des erstmaligen Nachweises von Mikrobläschen in der A. cerebri media unter Ruhebedingungen, die gestrichelte Linie gibt das a priori festgelegte Intervall (25s) zur Diskrimination eines kardialen oder pulmonalen Übertritts an

Nach intravenöser Gabe des Echokontrastmittels wurde in 5 Fällen unter Ruhebedingungen ein kardialer Übertritt registriert. Mit Valsalva Versuch wurde in insgesamt 15 Fällen ein atrialer Echokontrastmittelübertritt dokumentiert. In 4 dieser Fälle war dabei zusätzlich ein Auswaschphänomen im rechten Vorhof erkennbar im Sinne einer durch einen Links-Rechts-Shunt hervorgerufenen Kontrastmittelverdünnung im rechten Vorhof.

Damit bestand in unserer Patientenstichprobe aufgrund des TEE Befundes eine Prävalenz von 30% für ein offenes Foramen ovale.

3.1.3 Befunde bei simultaner TEE / TCD Untersuchung

3.1.3.1 In Ruheposition

In Ruhebedingungen, also bei normaler, gleichmäßiger Atmung, konnte bei transkranieller Ableitung in 7 Fällen ein Übertritt von Mikrobläschen innerhalb von 25 Sekunden nach Injektion von Echovist® dargestellt werden (Tabelle 3.1). Bei 43 Patienten wurden keine Echokontrastpartikel in der A. cerebri media registriert (Abbildung 3.1). Aus den vorliegenden Daten ergibt sich eine Sensitivität von 0,47 (95% Konfidenzintervall 0,20–0,70), eine Spezifität von 1 (0,87–1), ein positiver Vorhersagewert von 1 (0,52–1) und ein negativer Vorhersagewert von 0,81 (0,65–0,90).

3.1.3.2 Unter Valsalva Manöver

Unter Durchführung eines Valsalva Manövers konnte bei transkranieller Ableitung der A. cerebri media bei 14 Patienten (Tabelle 3.2) innerhalb von 25 Sekun-

den nach Injektion von Echovist® ein Übertritt von Mikrobläschen dargestellt werden. Bei einem weiteren Patienten erfolgte dieser Übertritt erst nach 26 Sekunden (Abbildung 3.2). Entsprechend des a priori festgelegten Diskriminationsintervalls wurde der Echovist® Mikrobläschentest in diesem Falle als negativ gewertet. Bei diesem Patienten konnte in der TEE Untersuchung ein offenes Foramen ovale nachgewiesen werden.

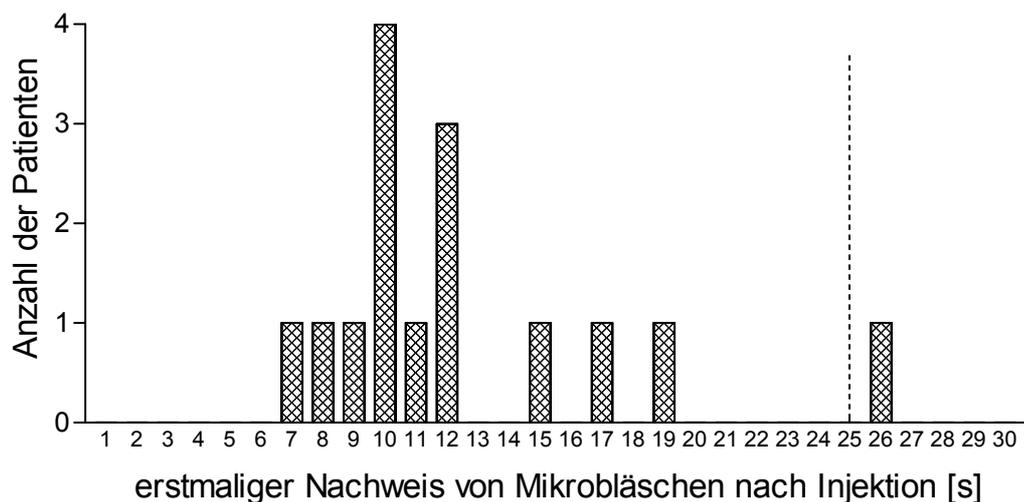


Abbildung 3.2 Zeitliche Verteilung des erstmaligen Nachweises von Mikrobläschen in der A. cerebri media unter Valsalva Manöver, die gestrichelte Linie gibt das a priori festgelegte Intervall (25s) zur Diskrimination eines kardialen oder pulmonalen Übertritts an

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für den Echovist® Mikrobläschentest unter Valsalva Manöver eine Sensitivität von 0,91 (95% Konfidenzintervall: 0,61–0,98), eine Spezifität von 1 (0,87–1), ein positiver Vorhersagewert von 1 (0,72–1) und ein negativer Vorhersagewert von 0,96 (0,81–1).

3.2 Methodische Details der Untersuchung auf Rechts-Links-Shunt

Der hier vorgestellte Konsens der Untersuchungstechnik zur Detektion eines Rechts-Links Shunt wurde unter dem Titel „Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography“ publiziert (JAUSS und ZANETTE 2000).

Zur Optimierung und Vereinheitlichung der Untersuchungstechnik auf Rechts-Links-Shunt mit Mikrobläschentest wurde durch den Verfasser eine Konsenskonferenz im Rahmen des „4th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics“ (10.–13. April 1999, Venedig, Italien) vorbereitet und durchgeführt.

3.2.1 Auswahl der Teilnehmer für den Konsensprozess

Eine Medline Abfrage mit den Stichworten „ultrasound“, „sonography“, „transcranial“, und „foramen ovale“ entsprechend Abschnitt 2.2.1 im Januar 1999 ergab 38 Referenzen. Darüber hinaus wurde eine Sichtung der Kongressbände von 1996–1998 der „European Stroke Conference“, des „European Symposium of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics“ und der „International Stroke Conferen-

ce“ durchgeführt, welche weitere 21 Referenzen nachwies. Die Erstautoren der jeweiligen Veröffentlichungen wurden ausgewählt und zur Teilnahme am Konsensverfahren entsprechend des zuvor festgelegten Vorgehens eingeladen. Folgende Wissenschaftler folgten der Einladung:

G. P. Anzola, Brescia (Italien), T. Brandt, Heidelberg (Deutschland), M. delSette Genua (Italien), G. Devuyst, Lausanne (Schweiz), G. F. Hamann, München (Deutschland), M. Jauß, M. Kaps, Giessen (Deutschland), J. Klingelhöfer, J.J. Schwarze, Chemnitz (Deutschland), C. Klötzsch, Aachen (Deutschland), K. Niederkorn, S. Horner, Graz (Austria), B. Ringelstein, D. Droste, Münster (Deutschland), J. Serena, Girona (Spanien) E. Zanette, G. Mancini, Rom (Italien), U. Schmincke, Greifswald (Deutschland). Als Berater mit Expertise aber ohne eigenem Beitrag auf diesem Gebiet wurden ausgewählt: B. Widder, Günzburg, (Deutschland), G. Seidel, Lübeck (Deutschland), A. Razumovsky, Baltimore MD (USA).

3.2.2 Erstellung der Diskussionsgrundlage

Nach Sichtung und Bewertung der Literatur wurde ein „Proposal“ (Diskussionsgrundlage) an die vorgenannten Wissenschaftler versendet. Die zur Diskussion gestellten Vorschläge mit jeweiligen Alternativen werden im Folgenden im Detail aufgeführt.

3.2.2.1 Untersuchungsvorbereitung und Kontrastmittelgabe

- Art des Kontrastmittels: 5 ml Kochsalz / Luft Gemisch oder 5 ml Echovist®
- Ort der Injektion: Antecubital oder femoral
- Größe des intravenösen Zugangs: 18 Gauge = 0,96 mm (Farbcode grün) oder 20 Gauge = 0,76 mm (Farbcode rosa)
- Untersuchungsposition des Patienten: liegend oder sitzend
- Zeitfenster in welchem der Nachweis von Mikrobläschen als Hinweis auf einen RLS auf Vorhofebene betrachtet wird. Das Spektrum der Vorschläge reichte von 6 Herzschlägen bis zu 25 Sekunden

3.2.2.2 Durchführung des Valsava Manövers

- Injektion 5 Sekunden vor, während oder 5 Sekunden nach Beginn des Valsava Manövers
- Kontrolle durch Reduktion der maximalen Flussgeschwindigkeit („peak flow velocity“) im Spektrum des Ultraschallsignals

3.2.2.3 Diagnostischer Zugewinn bei wiederholter Testdurchführung

- Dazu lagen zum Zeitpunkt der Konsensfindung noch keine Daten vor

3.2.2.4 Bestimmung des funktionellen Rechts-Links-Shunt

- Semiquantitative Einteilung (z. B. 1–10, 11–50, > 50 Mikrobläschen)

3.2.2.5 Untersuchtes Blutgefäß und Seite der Untersuchung

- Unilateral, rechte A. cerebri media oder bilateral wenn möglich
- Dokumentation auf Video (wenn möglich)

3.2.3 *Modifikation der Diskussionsgrundlage*

3.2.3.1 *Allgemeines*

- Hervorhebung der Vorteile des TCD basierten Untersuchungsverfahrens gegenüber der TEE

3.2.3.2 *Untersuchungsvorbereitung und Kontrastmittelgabe*

- 5 ml oder 10 ml Echovist® pro Injektion
- 9 ml NaCl und 1 ml Luft pro Injektion gemischt durch Verbindung zweier Spritzen mit 3-Wegehahn
- ein Kochsalz / Luft Gemisch sollte aus ökonomischen Gründen bevorzugt werden, da es sich bei der Untersuchungsmethode um eine Screeninguntersuchung handelt und einer breiten Anwendung keine ökonomische Hindernisse im Weg stehen sollen. Ort der Injektion: Antecubital
- Größe des intravenösen Zugangs: 18 Gauge = 0,96 mm (Farbcode grün)
- als Zeitfenster, in welchem der Nachweis von Mikrobläschen als Hinweis auf einen RLS auf Vorhofebene betrachtet wird, sind 7–10 Sekunden zur Diskussion gestellt worden

3.2.3.3 *Durchführung des Valsava Manövers*

- Injektion 5 Sekunden vor Beginn des Valsava Manövers
- Die Kontrolle der Effektivität erfolgt durch Reduktion der maximalen Flussgeschwindigkeit („peak flow velocity“) im Spektrum des Ultraschallsignals
- Husten im Fall von erschwerter Kooperation durch den Patienten
- Messung des intrapulmonalen Druckes während des Valsava Manövers durch ein Sphygmomanometer

3.2.3.4 *Diagnostischer Zugewinn bei wiederholter Testdurchführung*

- im Falle eines schwer interpretierbaren Testergebnisses (z. B. Nachweis von nur einem Mikrobläschen nach Kontrastmittelinjektion)

3.2.3.5 *Bestimmung des funktionellen Rechts-Links-Shunt*

- ein Vorschlag der Einteilung lautete: 0, 1–10, > 10, „shower“

3.2.3.6 *Untersuchtes Blutgefäß und Seite der Untersuchung*

- unilateral, rechte Arteria cerebri media
- alternatives Blutgefäß, wenn kein Knochenfenster vorhanden, zum Beispiel Ableitung über der Arteria basilaris oder der Arteria carotis interna

3.2.4 *Kontrovers diskutierte Punkte und offene Fragen*

Die folgenden Fragen wurden in der Diskussion aufgeworfen und konnten zum Zeitpunkt der Konsensfindung nicht abschließend beantwortet werden (ein Vorschlag zur Lösung ist in Klammern angegeben).

3.2.4.1 *Kontrastmittel*

- gibt es Sicherheitsprobleme bei der Anwendung von NaCl ? (Echovist® verwenden)
- gibt es dosisabhängige Sicherheitsprobleme ? (Höchstdosis auf 5 ml Echovist® oder 10 ml Kochsalz / Luft Gemisch begrenzen)
- Art der Injektion (Injektion durch 18 Gauge Verweilkanüle führt zu erhöhter Sensitivität)
- Zeitpunkt der Injektion in Zusammenhang mit dem Valsalva Manöver (Injektion vor Beginn des Valsalva Manövers)

3.2.4.2 *Auswertung*

- Aufzeichnung einer bilateralen Messung steigert die Sensitivität
- fraglicher Nutzen bei der Untersuchung anderer Gefäße (Ableitung sollte wenn möglich bilateral durchgeführt werden, andere Gefäße sollten nur ausgewertet werden, wenn kein Knochenfenster für die Ableitung der Aa. cerebri mediae vorhanden ist)
- eine Quantifizierung ist möglich durch eine Erfassung der Bläschenmenge, eine Einteilung existiert nicht
- es existieren verschiedene Zeitfenster (6 Herzzyklen bis 25 Sekunden) zur Diskrimination zwischen Bläschenübertritt auf Vorhofebene und pulmonalem Übertritt (10 Sekunden bei Anwendung von NaCl / Luft Gemisch, 20 Sekunden bei Anwendung von Echovist®)

3.2.4.3 *Offene Fragen*

Für die Beantwortung folgender Fragen wurde von den teilnehmenden Experten die aktuelle Datenlage als nicht ausreichend betrachtet.

- Nutzen eines Zeitfensters zur Diskrimination zwischen Bläschenübertritt auf Vorhofebene und pulmonalem Übertritt
- Überlegenheit eines Kontrastmittels im Hinblick auf Sensitivität oder Spezifität

3.2.5 *Erstellung des abschließenden Konsens*

In den folgenden Passagen wird der Wortlaut des endgültigen Konsens in der englischen Originalfassung wiedergegeben.

3.2.5.1 *Auswahl des Kontrastmittels*

The consensus meeting proposes the use of agitated saline / air mixture since its availability is not restricted to local approval rules that vary between the countries

and has been proven as effective in numerous studies. No side effects have been reported. Nevertheless bubble size is not standardized and complications (e. g. occlusion of retinal arteries in case of large cardiac RLS) is possible on theoretical grounds. With regard to safety aspects and to decrease bubble load, the Valsalva testing should be limited to patients where no or only a mild RLS was present in testing without VM.

Usage of saline / air in countries where Echovist® is approved has to consider local legal regulation. Extensive safety testing of Echovist® revealed no safety concerns (SCHLIEF et al. 1993a). In the recommended dose there are currently no reports of side effects after saline / air administration.

3.2.5.2 *Vorbereitung des Kontrastmittels*

The amount of contrast agent per injection should be 10 ml saline / air solution (using 1 ml air and 9 ml saline). If Echovist® is used, an amount of 5 ml per injection is recommended. To minimize bacterial contamination, aspiration of air through a bacterial filter is recommended. Injection of saline / air solution immediately after preparation is important to prevent formation of large air bubbles.

Preparation of agitated saline should be performed as follows: Using a three-way-stopcock connected to a 10 ml syringe (containing 9 ml of 0,9% saline) and to another syringe (containing 1 ml air aspirated through a bacterial filter) and to the patient with a short flexible tube to minimize patients discomfort during manipulation. 1 ml air and 9 ml saline should be rapidly and energetically exchanged between the syringes at least 10 times and injected. Echovist® should be prepared according to the instructions given by the manufacturer.

Bolus injection is recommended.

3.2.5.3 *Weitere Details der Untersuchung*

Supine position, arm of injection in horizontal position.

An 18 Gauge needle should be preferred over a 20 Gauge needle to increase sensitivity according to the results of (KHAN et al. 1997).

Injection into the right cubital vein.

Recording of the Doppler signal at middle cerebral artery (bilaterally if available).

In case of different results during repeated testing or during bilateral testing, the test with highest number of microbubbles (MB) is considered.

3.2.5.4 *Das Zeitfenster*

The consensus group agreed that a time window cannot differentiate between RLS on atrial level and RLS of different sites of vascular system. It is therefore of no value to consider any cut-off limit in assessment of bubble test result. Clinical relevance of bubble test can be achieved by quantitative analysis of bubble test.

3.2.5.5 *Valsalva Manöver*

A general consensus was achieved, that VM is necessary to increase sensitivity. In case of massive detection of MB without VM ("curtain pattern") one should not perform VM to prevent possible air embolism.

Control of Valsalva should be obtained by a decrease in peak flow velocity of Doppler signal since sphygmomanometer alone does not detect direct circulatory effects and may lead to false positive results in case when high pressure is maintained by palatal closure rather than by elevated intrathoracic pressure. Simultaneous monitoring of Doppler spectrum and sphygmomanometer allows optimal control of Valsalva.

Valsalva should start 5 seconds after the beginning of the injection and should be maintained for at least 5 seconds.

3.2.5.6 *Quantifizierung des Rechts-Links Shunt*

A four-level categorization was accepted according to MB appearance in the TCD spectrum using unilateral MCA monitoring (the values for bilateral monitoring are given in parenthesis)

- no occurrence of MB
- 1 to 10 (1–20) MB
- more than 10 (20) MB but no curtain
- curtain, single MB cannot be discriminated within the TCD spectra

Quantitative assessment requires documentation for offline evaluation that can be obtained by video or by using the possibility to record Doppler spectra as available in many computer based TCD devices. MB count must be documented and evaluated both for basal condition and VM separately.

3.2.6 *Offene Fragen*

Contrast TCD is commonly used in the assessment of stroke patients to reveal RLS as a possible cause of stroke. However the clinical significance of diagnosis of a proven RLS in a particular patient is not yet clear. Criteria for the clinical relevance of a given RLS do not depend on results of TCD testing alone and are not yet established. More research is needed in this field.

Modification of examination techniques may be applied especially in research fields. Recent studies showed evidence for different distribution of microbubbles between vascular territories according to site of ischemic lesion (KLINGELHÖFER et al. 1997). Assessment of different vascular territories or at least bilateral recording of MCA (ZANETTE et al. 1996, HORNER et al. 1997) for RLS testing might lead to more relevant results but must be subject of further validation.

3.2.7 *Zusammenfassende Erklärung*

Transesophageal echocardiography serves as a reference for the detection of cardiac RLS and the diagnostic yield is enhanced by the use of a contrast agent. Additional risk factors like an atrial septal aneurysm or an increased mobility of the foramen ovale membrane can be detected only with transesophageal echocardiography. However transcranial Doppler examination has turned out to be a potential method to study the *functional* impact of cardiac right-to-left shunt and other right-to-left shunt.

Tabelle 3.3 Demographische und klinische Merkmale der Patientienstichprobe zur Untersuchung der computertomographischen Befunde bei paradoxer Hirnembolie. Keines dieser Merkmale unterschied signifikant zwischen den Gruppen mit verschiedener funktioneller Relevanz des Rechts-Links-Shunt im Fisher-Exact-Test und in der [‡]Varianzanalyse. MW: Mittelwert, STD: Standardabweichung, TIA: Transitorisch ischämische Attacke, TVT: Tiefe (Bein-)Venenthrombose, MB: Mikrobläschen

	funktionelle Relevanz des Rechts-Links-Shunt		
	gering ≤ 10MB (n=31)	mittel > 10MB (n=44)	hoch „shower“(n=12)
Alter [Jahre] MW±STD (Spanne) [‡]	47,9±9,0 (22–62)	46,6±14,4 (20–70)	50,7±11,4 (32–63)
Geschlecht männlich	14 (45%)	27 (61%)	9 (75%)
Verlauf			
Schlaganfall	19 (61%)	31 (70%)	10 (83%)
TIA	12 (39%)	13 (30%)	2 (83%)
Rankin Skala > 2	1 (3%)	3 (7%)	3 (25%)
Vorhofseptumabnormalität	6 (20%)	11 (25%)	2 (17%)
Valsalva vor Ereignis	12 (39%)	13 (30%)	3 (25%)
vorherige TIA / Hirninfarkt	4 (13%)	5 (11%)	1 (8%)
frühere TVT	1 (3%)	0	1 (8%)
apparativer Nachweis einer TVT ¹⁾	0	2 (5%)	0
Intervall Ereignis–TVT [Tage] MW±STD	18,1 (11,4)	12,2 (7,2)	5,7 (2,5)
Risikofaktoren			
Rauchen	9 (30%)	8 (18%)	3 (27%)
Bluthochdruck	12 (39%)	17 (39%)	4 (33%)
Diabetes	2 (6%)	6 (14%)	1 (8%)
Hormongabe	5 (17%)	1 (2%)	1 (8%)
Migräne	1 (3%)	6 (14%)	1 (8%)

¹⁾ Phlebographie oder Venenduplex wurde bei klinischem Verdacht in 29 Fällen durchgeführt.

Main advantages of contrast transcranial Doppler examination compared with transesophageal echocardiography in detection of right-to-left shunt are: 1. The Valsalva maneuver can be applied more comfortably during transcranial Doppler than during transesophageal echocardiography; 2. The size and functional relevance of right-to-left shunt can more easily be assessed during transcranial Doppler examination than during transesophageal echocardiography.

3.3 Computertomographische Befunde

Teile der hier vorgestellte Studie über computertomographische Befunde bei Patienten mit paradoxer Hirnembolie wurden im unter dem Titel „Lesion pattern and functional significance of right-to-left shunt in patients with paradoxical brain embolism“ (JAUSS et al. 2002b) und unter dem Titel „Computertomographische Infarktmerkmale und Shuntvolumen bei Patienten mit paradoxer Hirnembolie“ (JAUSS et al., 2002d) publiziert.

3.3.1 Demographische Merkmale der Stichprobe

Es wurden 129 Patienten mit cerebraler Ischämie von Juli 1992 bis zum Juni 2002 mit Übertritt von Echovist® im Mikrobläschentest identifiziert, bei denen eine Stenose der A. carotis interna und ein Vorhofflimmern ausgeschlossen werden konnten. In folgenden Fällen wurden Patienten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen:

Tabelle 3.5 Befunde in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Fehlen einer Septumabnormalität. Keines dieser Merkmale zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen im Fisher-Exact-Test und ¹⁾Wilcoxon-Test. MW: Mittelwert, STD: Standardabweichung, TIA: Transitorisch ischämische Attacke

	Septumabnormalität (n=19)	keine Septumabnormalität (n=68)
Alter [Jahre] MW±STD (Spanne) ¹⁾	48,3±12,5 (26–69)	41,1±11,9 (20–70)
Geschlecht (männlich)	8 (42%)	42 (62%)
Verlauf		
Hirnfarkt	15 (79%)	45 (66%)
TIA	4 (21%)	23 (34%)
Rankin-Skale > 2	1 (5%)	6 (9%)
frühere TIA / Insult	0	10 (15%)
funktionelle Relevanz		
gering	6 (32%)	25 (37%)
mittel	11 (58%)	33 (49%)
hoch	2 (11%)	10 (15%)
CT pathologisch	9 (47%)	34 (50%)
Läsion [cm ³] MW±STD (Spanne) ¹⁾	10,3±18,5 (0,7–58,5)	16,7±32,2 (0,6–164,1)
Läsion < 2 cm ³ ¹⁾	2 (20%)	10 (30%)

¹⁾ Die Prozentwerte beziehen sich auf die Patientengruppe mit pathologischem CT Befund (n=43).

- es lag eine konkurrierende Hirnfarkursache vor (Thrombozytose, n=1 und Thrombus im linken Herzhohr, n=1)
- die erste computertomographische Untersuchung zeigte bereits eine sekundäre Einblutung, so dass die ursprüngliche Infarktgröße nicht bestimmt werden konnte (n=2)

Insgesamt wurden daher zunächst 29 Patienten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Bei weiteren 13 Patienten konnte während des stationären Aufenthaltes eine Quantifizierung des Rechts-Links-Shunt nicht durchge-

Tabelle 3.6 Demographische Merkmale der Patientengruppe mit kernspintomographischer Untersuchung. Keines dieser Merkmale zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen (Fisher-Exact-Test und ¹⁾Wilcoxon Test). STD: Standardabweichung, TIA: Transitorisch ischämische Attacke

	offenes Foramen ovale (n=16)	andere Ätiologie (n=16)
Alter [Jahre] Mittelwert ±STD (Spanne) ¹⁾	43,3±13,5 (20–60)	48,5±8,1 (32–58)
Geschlecht (männlich)	9 (56%)	11 (67%)
Verlauf		
Schlaganfall	3 (19%)	3 (19%)
TIA	13 (81%)	13 (81%)
Rankin Skala > 2	1 (6%)	3 (19%)
vorhergehender Hirnfarkt / TIA	1(6%)	3(19%)
Risikofaktoren		
Rauchen	0	6 (38%)
Bluthochdruck	4 (25%)	10 (63%)
Diabetes	3 (19%)	3 (19%)
Hormongabe	0	0
Migräne	3 (19%)	1 (6%)

führt werden. Der Aufnahmezeitpunkt bei diesen Patienten lag in den Jahren 1992 bis 1998, zu diesem Zeitpunkt war der Untersuchungsablauf noch nicht standardisiert. Diese Patienten standen auch für einen Nachuntersuchungstermin nicht zur Verfügung und wurden daher im Verlauf lediglich telefonisch kontaktiert.

Insgesamt gelangten damit 87 Patienten in die weitere Auswertung.

3.3.2 Klinische und apparative Merkmale

Die demographischen und klinischen Merkmale sind in Tabelle 3.3 aufgelistet. Die computertomographischen Merkmale für die einzelnen Subgruppen mit verschiedener funktioneller Relevanz des Rechts-Links-Shunt finden sich in Tabelle 3.4, die computertomographisch erfasste Läsionsgröße für die einzelnen Subgruppen mit verschiedener funktioneller Relevanz des Rechts-Links-Shunt ist graphisch in

Tabelle 3.7 Kernspintomographische Befunde der Patienten mit Rechts-Links-Shunt (RLS) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Vorliegen von mehr als einer Läsion im DWI-MRT war signifikant häufiger in der Patientengruppe mit RLS im Vergleich zu den Patienten mit einer anderen Hirninfarktätologie (Fisher-Exact-Test und ¹⁾Wilcoxon Test). MRT: Magnetresonanztomographie, DWI: Diffusion weighted Imaging

	paradoxe Embolie (n=16)	andere Ätiologie (n=16)
Zeitpunkt des MRT nach Ereignis [Tage]		
Mittelwert ± Standardabweichung (Spanne) ¹⁾	4,6±4,5 (0–18)	4,4±3,5 (0–11)
DWI Befund		
mehr als 1 DWI Läsion (p < 0,05)	9 (56%)	2 (13%)
mehr als 2 DWI Läsionen	2 (13%)	0
DWI Läsion in mehr als 1 Gefäßterritorium	3 (19%)	0
keine DWI Läsion	1 (6%)	2 (13%)
Vergleich der MRT Befunde (T ₂ vs. DWI)		
Läsion nur im T ₂ gewichteten Bild	0	2 (13%)
frühere Läsionen im T ₂ Bild	3 (19%)	4 (25%)
Läsion nur im DWI-MRT eindeutig darstellbar	5 (31%) ¹⁾	3 (21%) ¹⁾
DWI Läsion im T ₂ Bild eindeutig darstellbar	7 (44%) ¹⁾	3 (21%) ¹⁾
Läsion im T ₂ Bild nur retrospektiv abzugrenzen	2 (13%) ¹⁾	2 (14%) ¹⁾
DWI Läsion und frühere Läsionen im T ₂ Bild	2 (13%) ¹⁾	2 (14%) ¹⁾

¹⁾ Die Prozentwerte beziehen sich auf die Patienten mit Läsionen im DWI-MRT (n=16 bzw. n=14)

Abbildung 3.3 dargestellt. Eine Einteilung entsprechend dem Vorliegen oder Fehlen einer Vorhofseptumabnormalität findet sich in Tabelle 3.5.

3.3.3 Statistische Auswertung

Der Fisher-Exact-Test zeigte entsprechend Tabelle 3.3 keine Unterschiede für anamnestische, klinische und apparative Merkmale (Geschlecht, Verlauf, Schwere des Schlaganfalls, Risikofaktoren, Vorhandensein eines Vorhofseptumaneurysmas) zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Ausprägung des RLS. Das Vorliegen eines Hirninfarktes im CT, die Lokalisation dieser Läsion, das Vorliegen multipler Läsionen und das Vorhandensein von älteren Läsionen waren ebenfalls nicht assoziiert mit der funktionellen Relevanz des RLS (Tabelle 3.4).

Eine Varianzanalyse mit Duncan-Test für die kontinuierlichen Variablen Alter (Tabelle 3.3) und Läsionsgröße (Tabelle 3.4 und Abbildung 3.3) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlicher Relevanz des RLS.

In einer weiteren Analyse wurde die Assoziation eines Vorhofseptumaneurysmas mit Geschlecht, klinischem Verlauf, Schwere des Schlaganfalls, Risikofaktoren und CT Befunden untersucht (Tabelle 3.5). Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Vorhofseptumabnormalität (Vorhofseptumaneurysma oder hypermobiles Vorhofseptum) mit den vorgenannten Variablen (Fisher-Exact-Test). Eine Varianzanalyse mit Duncan Test zeigte ebenfalls keinen Unterschied für die kontinuierlichen Variablen Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und Größe der Läsion zwischen Patienten mit und ohne dem Vorliegen einer Vorhofseptumanomalie.

3.4 Kernspintomographische Befunde

Die hier dargestellte Studie wurde unter dem Titel „Embolische Infarktmuster in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie bei paradoxer Hirnembolie“ publiziert (JAUSS et al., 2002c), ausserdem wurden von zwei der hier vorgestellten Patienten unter dem Titel „Disclosure of Paradoxical Brain Embolism in Two Stroke Patients with Ultrasound Test for Right-to-Left Shunt and Diffusion-Weighted MRI“ klinische und apparative Befunde in kasuistischer Form publiziert (JAUSS et al. 2002a).

3.4.1 Auswahl der Stichprobe

Über den Zeitraum vom 1.11.2000 bis 31.12.2001 wurden konsekutiv Patienten mit Nachweis eines RLS im Mikrobäschentest und im TEE eingeschlossen, welche im Verlauf der Ätiologieabklärung eine Kernspintomographie mit Diffusi-

Tabelle 3.8 Demographische und anamnestischen Angaben und Risikofaktoren der Patienten unter Langzeitbeobachtung. Für kein Merkmal bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne Rezidiv im Fisher-Exact-Test und im [§]Wilcoxon-Test. STD: Standardabweichung

Merkmal	kein Rezidiv (n=85)	Rezidiv (n=5)
Alter [Jahre] Mittelwert ± STD (Spanne) [§]	46,2±13,1(20–69)	51,0±8,0 (41–63)
Geschlecht (männlich)	46 (54%)	4 (80%)
Verlauf		
Hirninfarkt	61 (72%)	2 (40%)
transitorisch ischämische Attacke	24 (28%)	3 (60%)
Rankin Skala > 2	9 (11%)	1 (20%)
Vorhofseptumabnormalität	14 (16%)	0
Valsalva vor Ereignis	33 (39%)	2 (40%)
Frühere TIA / Insult	10 (12%)	1 (20%)
Risikofaktoren		
Rauchen	21 (25%)	3 (26%)
Bluthochdruck	31 (36%)	4 (80%)
Diabetes	8 (9%)	1 (20%)
Hormongabe	11 (13%)	0
Migräne	7 (8%)	0

onschwichtung erhielten und dort einen pathologischen Befund zeigten.

In dem vorgenannten Zeitraum wurden 690 Patienten mit der Diagnose eines akuten Hirninfarktes behandelt, davon 107 Patienten in der zuvor festgelegten Altersgruppe (18–60 Jahre). Patienten mit Makroangiopathie (n=8), sicherer kardialer Emboliequelle (n=12), Dissektion (n=4), fehlendem Infarktnachweis in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie (n=15) oder Thrombozytose (n=2) wurden

Tabelle 3.9 Apparative Befunde der Patienten unter Langzeitbeobachtung. Für kein Merkmal bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Fisher-Exact-Test). STD: Standardabweichung

Merkmal	Kein Rezidiv (n=85)	Rezidiv (n=5)
CT-Befund nach BAMFORD		
total anterior circulation infarction	3 (4%)	0
partial anterior circulation infarction	18 (21%)	3 (60%)
posterior circulation infarction	21 (25%)	0
lacunar infarction	2 (2%)	0
Keine Läsion	41 (48%)	2 (40%)
Untersuchung auf tiefe Beinvenenthrombose ¹⁾		
Intervall Hirninfarkt – Diagnostik [Tage] Mittelwert±STD	12,3±8,1	7,0±2,8
Nachweis einer Beinvenenthrombose	2 (4%)	0

¹⁾Phlebographie oder Venenduplex wurde bei klinischem Verdacht durchgeführt (n=35 bzw. n=2).

ausgeschlossen. Bei 34 Patienten wurde kein MRT bzw. ein MRT ohne DWI Sequenz durchgeführt. Die verbleibenden 32 Patienten wurden im Rahmen dieser Studie untersucht, davon wurde bei 16 Patienten die Diagnose einer paradoxen Embolie gestellt. Die Vergleichsgruppe wurde aus den Patienten gebildet, welche in dem gleichen Zeitraum ein DWI-MRT erhielten, ohne dass ein RLS im Echovist® Mikrobläschentest und im TEE nachgewiesen werden konnte. Weitere Merkmale entsprechend der vorgenannten Selektionskriterien waren:

- Ausschluss einer Makroangiopathie (z. B. Stenose der A. carotis interna, Dissektion)
- Ausschluss einer kardiogenen Emboliequelle (z. B. absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder eines Herzthrombus)
- Alter ≤ 60 Jahre

Die demographischen Merkmale sind in Tabelle 3.6 aufgelistet.

3.4.2 Statistische Auswertung

32 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen (Tabelle 3.6). Die Ätiologieabklärung ergab in 16 Fällen ein OFO, davon bestand bei 4 Patienten zusätzlich ein Vorhofseptumaneurysma. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (n=3), Hypertonie (n=10) und andere Ursachen wie z. B. eine Vaskulitis (n=3). Bei 5 Patienten konnte die Ätiologie des Hirninfarktes trotz umfangreicher Diagnostik nicht bestimmt werden.

Das DWI-MRT zeigte häufiger als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,05$) bei Patienten mit OFO ein embolisches Muster mit mehr als einer Läsion ($n=9$ vs. $n=2$). Ein sicher embolisches Muster (mehrere Läsionen in verschiedenen Strombahngebieten) lag bei 3 Patienten mit Verdacht auf paradoxe Hirnembolie vor, während Patienten der Kontrollgruppe in keinem dieser Fälle ein derartiges Muster im DWI-MRT zeig-

Tabelle 3.10 Befunde des Echovist® Mikrobläschentests auf Rechts-Links-Shunt (RLS) bei Patienten unter Langzeitbeobachtung. Für kein untersuchtes Merkmal bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne Rezidiv (Fisher-Exact-Test)

Befund	Kein Rezidiv (n=85)	Rezidiv (n=5)
Auswertung des Mikrobläschentests		
bei Aufnahme	75 (88%)	3 (60%)
bei Nachuntersuchung	10 (12%)	2 (40%)
Funktionelle Relevanz des RLS ¹⁾		
gering	30 (40%)	0
mittel	35 (47%)	3 (75%)
hoch	10 (13%)	1 (25%)

¹⁾Die Einteilung konnte nur für 75 Patienten (kein Rezidiv) bzw. für 4 Patienten (Rezidiv) vorgenommen werden, da bei 11 Patienten der Test auf RLS lediglich qualitativ ausgewertet wurde, die Prozentwerte beziehen sich auf die Zahl der Patienten, bei denen eine Quantifizierung möglich war.

ten. Bei 2 von 9 Patienten mit Läsionsnachweis im DWI-MRT konnten diese Befunde in den Spin-Echo Sequenzen nicht sicher nachvollzogen werden.

Ein embolisches Infarktmuster (mehr als 1 akute Läsion) im DWI-MRT zeigte mit einer Sensitivität von 0,56 (95% Konfidenzintervall 0,29–0,80) und einer Spezifität von 0,87 (95% Konfidenzintervall 0,61–0,98) das Vorliegen eines Rechts-Links-Shunt an. Daraus ergibt sich ein positiver Vorhersagewert von 0,81 (95% Konfidenzintervall 0,48–0,97) entsprechend der Formel 2.2 und Formel 2.3 und ein negativer Vorhersagewert von 0,66 (95% Konfidenzintervall 0,43–0,85). Die Befunde sind ausführlich in Tabelle 3.7 dargestellt.

Es zeigte sich, dass in 31% der Fälle bei Patienten mit Verdacht auf paradoxe Hirnembolie, im Vergleich zu 21% bei den Patienten mit einer anderen Hirninfarktursache, die entsprechenden Läsionen nur im diffusionsgewichteten MRT sichtbar waren. Dieser Unterschied zeigte allerdings keine statistische Signifikanz. Eine statistisch signifikante Assoziation von embolischen Infarktmustern in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie mit dem Vorliegen oder Fehlen eines Vorhoffseptumaneurysma bestand nicht, auf eine tabellarische Darstellung dieser Daten wird verzichtet.

3.5 Rezidivhäufigkeit nach paradoxer Hirnembolie

3.5.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Es wurden 129 Patienten mit cerebraler Ischämie im Zeitraum 7/1992–6/2002 mit Übertritt von Mikrobläschen im TCD unter Ausschluss einer Stenose der A. carotis interna oder Vorhofflimmern in der Neurologischen Klinik Giessen identi-

fiziert. 36 Patienten wurden aus folgenden Gründen von der Auswertung ausgeschlossen:

- Alter > 70 Jahre (n=10)
- retrospektive Analyse ergab Zweifel an dem tatsächlichen Vorliegen einer zerebralen Ischämie als qualifizierendes Ereignis (n=3)
- der Zeitraum des qualifizierenden Ereignisses lag nach dem 31.12.2002 (n=9), diese Begrenzung wurde gewählt, um einen sinnvollen Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten zu erhalten
- die Dokumentation lag nur bruchstückhaft vor (n=1)

Tabelle 3.11 Befunde der serologischen oder molekulargenetischen Untersuchung auf Koagulopathie der Patienten unter Langzeitbeobachtung. Für kein untersuchtes Merkmal bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit und ohne Rezidiv (Fisher-Exact-Test)

Befund	kein Rezidiv (n=85)	Rezidiv (n=5)
Ausgewerteter Befund		
bei Aufnahme	50 (59%)	2 (40%)
bei Nachuntersuchung	35 (41%)	3 (60%)
Gerinnungsstörung	10 (11%)	0
Protein C Mangel	0 ¹⁾	0
Protein S Mangel	4 (5%) ¹⁾	0
Antithrombin III Mangel	0	0
Prothrombinmutation	3 (3%) ²⁾	
erhöhte Resistenz gegen aktiviertes Protein C	1 (1%) ³⁾	0
Antiphospholipidantikörper	1 (1%) ²⁾	0
Cardiolipinantikörper	1 (1%) ²⁾	0

¹⁾Bei 2 Patienten unter Marcumartherapie liegen keine Werte vor. ²⁾Bei 8 Patienten liegen keine Werte vor. ³⁾Bei 7 Patienten liegen keine Werte vor.

- das TEE wurde abgelehnt (n=4)
- das TEE mit Kontrastmittelgabe ergab keinen Hinweis auf einen kardialen Rechts-Links-Shunt (n=7)
- es lag eine konkurrierende Hirninfarkursache vor (Thrombozytose, n=1 und Thrombus in linkem Herzhohr, n=1)

Für die weitere Auswertung standen 93 Patienten zur Verfügung.

3.5.2 Klinische und apparative Befunde

Die anamnestischen und klinischen Befunde der Patientenstichprobe bei Aufnahme gehen aus der Tabelle 3.8 hervor, die apparativen Befunde sind in Tabelle 3.9 dargestellt. Die Einteilung erfolgte entsprechend des Auftretens eines Rezidivs. Die Daten der 3 Patienten, welche im Rahmen der Verlaufsuntersuchung (siehe Abschnitt 3.5.3) nicht kontaktiert werden konnten, sind nicht aufgeführt, so dass die Daten von 90 Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Befunde des Mikrobläschentests mit Echovist® finden sich in Tabelle 3.10.

3.5.3 Datenerhebung bei der Nachuntersuchung

Die verbleibenden 93 Patienten entsprechend Abschnitt 3.5.1 wurden telefonisch oder schriftlich kontaktiert. Dabei gelang in drei Fällen eine Kontaktaufnahme nicht, da die Patienten, aus dem Ausland stammend, sich nur während des Insultereignisses in Deutschland aufgehalten hatten.

Die Nacherhebung der verbliebenen 90 Patienten erfolgte in 23 Fällen telefonisch und in 65 Fällen durch persönliche Untersuchung. Zum Katamnesezeitpunkt waren 2 Patienten verstorben (Lungenembolie, Subarachnoidalblutung), ohne dass

Tabelle 3.12 Darstellung der Daten, welche während der Nachuntersuchung bei Patienten unter Langzeitbeobachtung erhoben wurden. Für kein Merkmal bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen im Fisher-Exact-Test und im ¹⁾Wilcoxon Test)

Befunde (Nachuntersuchung)	Kein Rezidiv (n=85)	Rezidiv (n=5)
Nachbeobachtungsintervall [Jahre]		
Mittelwert ± Standardabweichung (Spanne) ¹⁾	3,0±2,7 (0,1–10)	4,9±2,3 (2–8)
Intervall bis zum Rezidiv [Jahre]	–	3,1±2,0 (1,0–5,7)
Art des Follow-up		
Untersuchung	63 (74%)	2 (40%)
Telefoninterview	20 (24%)	3 (60%)
verstorben	2 (2%)	0
Residualzustand mit Behinderung (Rankin > 2) ²⁾	5 (6 %)	2 (40 %)
Prophylaxe im Beobachtungszeitraum verändert	7 (8%)	2 (40%)
Prophylaxe bei Nachuntersuchung ²⁾		
Thrombozyteninhibitor	57 (65%)	5
Marcumar	21 (25%)	0
Heparin ¹⁾	3 (4%)	0
Keine Therapie	4 (5%)	0

¹⁾Heparin wurde bis zur Anlage eines transfemorale Verschlusses verabreicht, der Nachbeobachtungszeitraum endete mit dem Verschluss des OFO. ²⁾Prozentwerte beziehen sich auf die Zahl der nachuntersuchten Patienten (n=88) ohne während des Nachbeobachtungszeitraumes verstorbene Patienten (n=2).

es zu einem zerebrovaskulären Ereignis (Hirnfarkt oder TIA) gekommen war. Der Nachbeobachtungszeitraum wurde mit dem Tag des Todes als beendet gewertet (Tabelle 3.12).

Die Einteilung der funktionellen Relevanz des RLS erfolgte durch den Mikrobläschentest, welcher innerhalb von 5 Tagen nach stationärer Aufnahme durchgeführt wurde. In 24 Fällen (Patienten, welche vor 1998 aufgenommen wurden) wurde diese Untersuchung bei Aufnahme nicht entsprechend des erst im Jahre 1999 erstellten Protokolls durchgeführt. In diesen Fällen wurde der Test bei der Nachuntersuchung wiederholt. Bei 13 dieser Patienten fand die Nachuntersuchung nur telefonisch statt, bei diesen Patienten konnte demnach keine Quantifizierung des RLS erreicht werden. Die Daten des Echovist® Mikrobläschentests auf RLS sind in Tabelle 3.10 aufgeführt.

90 Patienten wurden im Rahmen der Nachuntersuchung ausgewertet, insgesamt wurde dabei der Verlauf von 61 Patientenjahren unter Marcumartherapie und von 208 Patientenjahren unter Therapie mit Thrombozytenaggregation erhoben.

Alle Patienten wurden mit medikamentöser Therapie aus dem ersten Aufenthalt entlassen, es wurde im Verlauf des Nachuntersuchungszeitraums in 4 Fällen die medikamentöse Prophylaxe abgesetzt, so dass der Beobachtungszeitraum ohne Therapie

Tabelle 3.13 Fallbeschreibung der Patienten, welche im Verlauf des Nachbeobachtungsintervalls ein Rezidiv erlitten. ASS: Acetylsalicylsäure, TIA: Transitorisch ischämische Attacke, RLS: Rechts-Links-Shunt

	Qualifizierendes Ereignis	Rezidiv
*1935, männlich	Mai 1998 Mediateilinfarkt links (Rankin=2), RLS mit mittelgradiger funktioneller Relevanz, kein Vorhofseptumaneurysma, keine Gerinnungsstörung, Sekundärprophylaxe mit ASS	Dezember 1999 erneuter Mediateilinfarkt rechts (Rankin=2), Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose, Einstellung auf Marcumar, April 2000 transfemorale Verschluss
*1958, weiblich	Mai 1999 Mediateilinfarkt links (Rankin=3), 4 Wochen zuvor Sectio, RLS mittlerer funktioneller Relevanz, kein Vorhofseptumaneurysma, keine Gerinnungsstörung, Gabe von Marcumar	März 2002 erneut Mediateilinfarkt (Rankin=3) unter Sekundärprophylaxe mit ASS, zum Zeitpunkt des Follow-up (Juli 2002) war ein transfemorale Verschluss geplant
*1955, männlich	November 1994 TIA mit passagerer Hemiparese links und Dysarthrie. RLS mit hoher funktioneller Relevanz („Shower“ unter Valsalva Manöver), CT unauffällig, keine Gerinnungsstörung, Sekundärprophylaxe mit ASS	Mai 1999 erneut kurze passagere Hemiparese links und Dysarthrie (TIA), apparative Befunde wie 1994, zunächst Behandlung mit Clopidogrel, Einlage eines transfemorale OFO Verschluss geplant
*1943, männlich	Januar 1995 TIA mit passagerer Sprachstörung und leichter Hemiparese re., bei Aufnahme symptomfrei, computertomographisch bestand ein Normalbefund, RLS mit mittelgradiger funktioneller Relevanz, keine Gerinnungsstörung, Sekundärprophylaxe mit ASS	September 2000 passagere Schwäche der linken Hand und Dysarthrie (Dysarthria-clumsy-hand syndrome), Verlauf einer TIA, computertomographisch weiterhin Normalbefund, jetzt Diagnose einer Hypertonie, Weiterbehandlung mit ASS
*1944, männlich	Juni 1994 diskrete Hemiparese rechts (Rankin=1), computertomographisch Darstellung einer Läsion im Stammganglienbereich links, RLS mit geringer funktioneller Relevanz, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, keine Gerinnungsstörung, Sekundärprophylaxe mit ASS	August 1995 Dysästhesie li. Hand, Dysarthrie, Progredienz über mehrere Stunden, Rückbildung im Sinne einer TIA. Computertomographisch lediglich vorbestehende Läsion im Mediagebiet li. ohne Nachweis akuter Ischämie, Gabe von Ticlopidin

12 Patientenjahre beträgt. Die Gesamtbeobachtungszeit betrug 280,8 Patientenjahre. Die Sekundärprophylaxe zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist in Tabelle 3.12 aufgeführt.

Bei der Einbestellung zur Nachuntersuchung zeigte sich, dass 2 Patienten verstorben waren, bei den Todesursachen handelte es sich um eine Lungenembolie bzw. eine Subarachnoidalblutung. Ein Zusammenhang der Todesfälle zu einem Rezidiv einer paradoxen Hirnembolie bestand nicht. Kein Patient erlitt im Beobachtungszeitraum eine periphere Embolie.

3.5.4 Untersuchung auf Koagulopathie

Eine ausführliche Gerinnungsuntersuchung erfolgte bei 50 Patienten während des ersten Aufenthaltes. In weiteren 38 Fällen erfolgte die Gerinnungsuntersuchung im Rahmen der Nachuntersuchung, überwiegend bei Patienten, welche in den Jahren 1992–1997 in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Gerinnungsstörung lag bei 11% der Patienten vor (n=10, siehe Tabelle 3.11). Es handelte sich ausschließlich um Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv auftrat. Bei einer Patientin wurde der isolierte Befund von positiven antinukleären Antikörpern erho-

ben, nach Ausschluss anderer Merkmale einer cerebralen Vaskulitis wurde dieser Befund nicht als Hinweis auf eine Koagulopathie gewertet.

3.5.5 Allgemeines Rezidivrisiko

Innerhalb des Beobachtungszeitraums kam es bei 5 Patienten, welche in Tabelle 3.13 kasuistisch dargestellt sind, zu einem Rezidivereignis. Drei dieser Patienten erlitten eine TIA, weitere zwei Patienten erlitten einen Hirninfarkt. Zu anderen embolischen Ereignissen (z. B. Embolie in ein peripheres Gefäß) kam es bei keinem der untersuchten Patienten. Die Gesamtzahl der beobachteten Patientenjahre beträgt 280,8 Jahre und damit durchschnittlich 3,1 Jahre pro Patient. Aus diesen Daten errechnet sich mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,2%–28,2% ein kumulatives

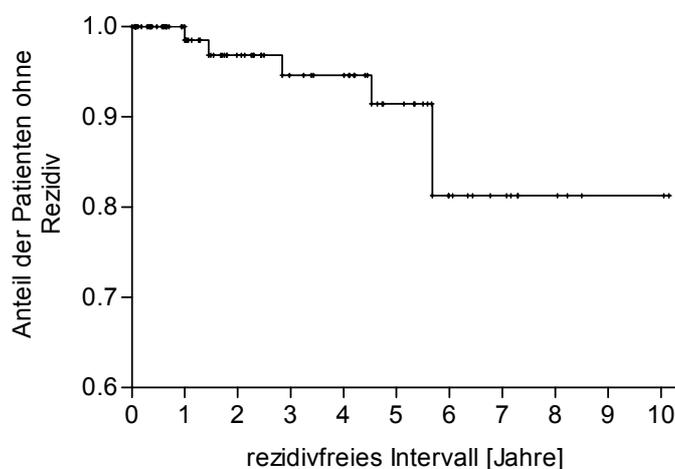


Abbildung 3.4 Überlebenskurve für die gesamte Stichprobe der Patienten unter Langzeitbeobachtung. Als Endpunkt wurde das Auftreten eines zerebrovaskulären Ereignisses (Hirninfarkt oder transitorisch ischämische Attacke) gewertet

Risiko von 15% und mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,1%–3,3% ein aktuarielles (jährliches) Risiko von 1,6% pro Jahr für alle zerebrovaskulären Ereignisse (Tabelle 3.14). 2 der 5 Patienten mit Rezidiv eines zerebrovaskulären Ereignisses im Beobachtungsintervall erlitten einen Hirninfarkt. Damit errechnet sich mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,5%–9,9% ein kumulatives Risiko von 4,2% und mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,2%–1,0% ein aktuarielles (jährliches) Risiko von 0,4% pro Jahr für das Rezidiv eines Hirninfarktes.

Die Überlebenskurve für jegliches zerebrovaskuläres Ereignis in der gesamten Stichprobe zeigt Abbildung 3.4. Entsprechend des Studiendesigns lag ein zensierter Datensatz vor, wenn das Nachbeobachtungsintervall beendet war. Eine separate Aufstellung findet sich in Tabelle 3.13.

3.5.6 Spezielle Risikofaktoren für ein Rezidiv

Zur Bestimmung des Einflusses von anamnestischen Daten sowie klinischen und apparativen Befunden auf die Rezidivrate wurden die einzelnen Parameter zwischen den Gruppen (Rezidiv / kein Rezidiv) verglichen. Für kontinuierliche Größen (z. B. Alter) erfolgte ein Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben, für kategoriale

Tabelle 3.14 Jährliches und kumulatives Risiko eines erneuten zerebrovaskulären Ereignisses nach paradoxer Hirnembolie unter Langzeitbeobachtung. Aktuarielles Risiko = 1,6% (95% Konfidenzintervall: 0,1%–3,3%)

	0–1 Jahr	1–2 Jahre	2–3 Jahre	3–4 Jahre	4–5 Jahre
jährliches Risiko [%]	0	3,3	2,5	0	3,5
95% Konfidenzintervall	0	0–7,8	0–4,5	0	0,8–6,1
kumulatives Risiko [%]	0	3,3	5,8	5,8	9,3
95% Konfidenzintervall	0	0–7,8	0–12,4	0–12,4	0,1–18,5
Anzahl [n]	90	62	47	37	23
	5–6 Jahre	6–7 Jahre	7–8 Jahre	8–9 Jahre	9–10 Jahre
jährliches Risiko [%]	5,7	0	0	0	0
95% Konfidenzintervall	1,1–10,3	0	0	0	0
kumulatives Risiko [%]	15	15	15	15	15
95% Konfidenzintervall	1,2–28,2	1,2–28,2	1,2–28,2	1,2–28,2	1,2–28,2
Anzahl [n]	13	9	5	2	2

Variablen (z. B. Geschlecht) erfolgte ein Fisher-Exact-Test. Für keine der erhobenen Größen (siehe Tabelle 3.8 bis Tabelle 3.9) zeigte sich ein Unterschied zwischen den Patientengruppen.

In einem weiteren Schritt wurden die möglichen Einflussgrößen im Rahmen von multivariaten Modellen (logistische Regression) getestet. Als abhängige Variable ging in dieses Modell das Auftreten eines Rezidivereignisses ein. Die Auswertung möglicher Einflussgrößen auf ein Rezidivereignis erfolgt in dieser Art der Auswertung ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes des Auftretens eines Rezidivs oder der Dauer des Beobachtungsintervalls.

3 multivariate Modelle wurden mit folgenden unabhängigen Variablen durch schrittweise logistische Regression berechnet.

- anamnestische Daten und klinische Merkmale des Hirninfarktes (Alter,

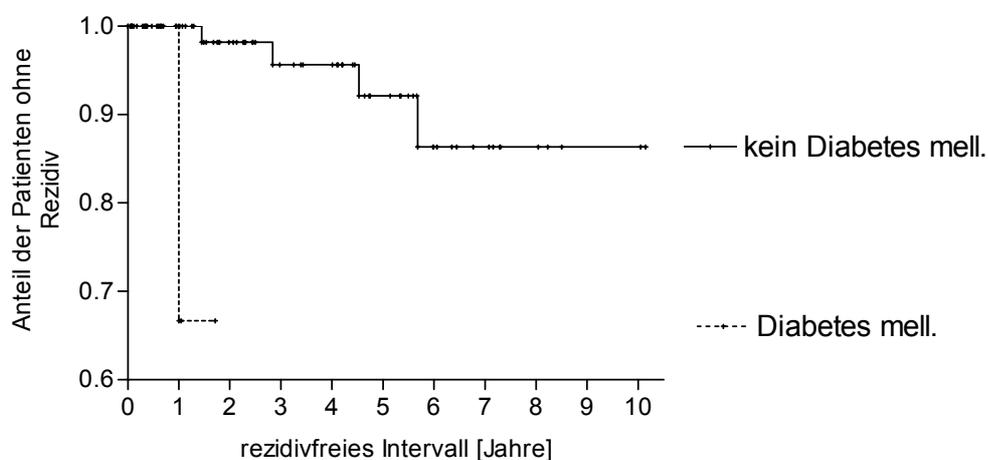


Abbildung 3.5 Überlebenskurve aller Patienten unter Langzeitbeobachtung in Abhängigkeit von dem Vorliegen eines Diabetes mellitus. Als Endpunkt wurde das Auftreten eines zerebrovaskulären Ereignisses (Hirninfarkt oder transitorisch ischämische Attacke) gewertet

Geschlecht, Migräne, Diabetes, Hypertonie, Hormonbehandlung, Rauchen, früherer Hirninfarkt, TIA oder Hirninfarkt)

- Ergebnisse des Echovist® Mikrobläschentests (geringe, mittlere, hohe funktionelle Relevanz des Rechts-Links-Shunt)
- Ergebnisse der Gerinnungsanalyse und Sekundärprophylaxe bei Wiedervorstellung

Keines dieser Modelle konnte einen speziellen Risikofaktor für das Auftreten

Tabelle 3.15 Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls bis zum Auftreten eines Hirninfarktes oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) in Abhängigkeit von klinischen und apparativen Befunden

	Rezidivrisiko pro Jahr (Konfidenzintervall)	
	Merkmal vorhanden	Merkmal nicht vorhanden
Alter < 45 Jahre	0,7 (0–2,1)	2,3 (0–5,2)
Geschlecht männlich	2,3 (0,1–5,2)	0,5 (0–1,6)
Diabetes (p < 0,01)	4,0 (0–18,3)	1,5 (0–3,1)
Hypertonie (p < 0,05)	2,7 (0,2–6,0)	0,9 (0–2,7)
Migräne	0	1,6 (0,1–3,4)
Gerinnungsstörung	0	2,1 (0,2–4,5)
„Shower“ unter Valsalva Manöver	6,7 (0–100)	1,3 (0–3,4)
Septumabnormalität	0	1,8 (0,2–3,8)
TIA / Infarkt in der Anamnese	1,2 (0–3,7)	1,8 (0–3,9)
Verlauf	TIA: 3,8 (0–10,3)	Hirninfarkt: 0,7 (0–1,7)

eines Rezidivereignisses identifizieren.

Eine Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse wurde für folgende Faktoren unabhängig voneinander durchgeführt:

- Alter (< 45 vs. ≥ 45)
- funktionelle Bedeutung des RLS („Shower“ unter Valsalva)
- Vorliegen einer Gerinnungsstörung oder einer Migräne
- klinischer Verlauf des Insultes (Hirninfarkt oder TIA)
- vorhergehende Episode einer zerebralen Ischämie
- „klassische“ Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie)

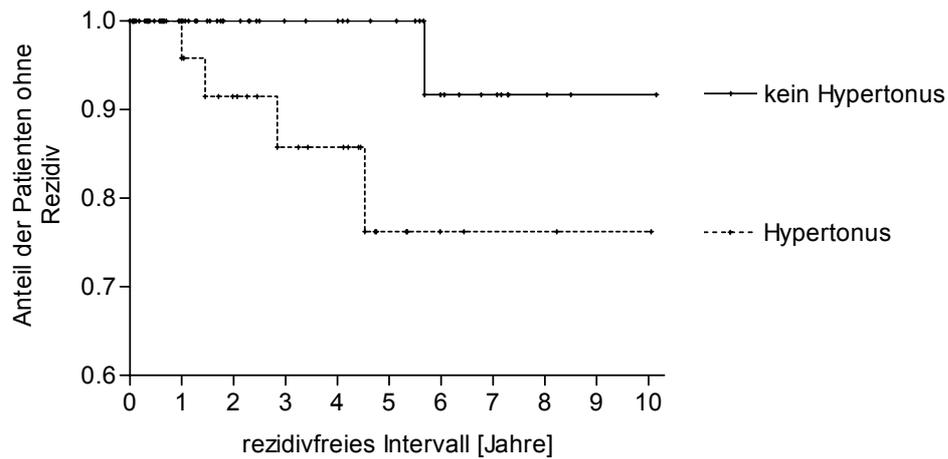


Abbildung 3.6 Überlebenskurve für die gesamte Stichprobe der Patienten unter Langzeitbeobachtung in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Hypertonie. Als Endpunkt wurde das Auftreten eines zerebrovaskulären Ereignisses (Hirnfarkt oder transitorisch ischämische Attacke) gewertet

Die Kaplan-Meier Schätzung für verschiedene Einflussgrößen auf die Zeit bis zum Rezidiv konnte auf dem 0,05 Niveau einen signifikanten Einfluss für das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie aufzeigen. Die Daten der Kaplan-Meier Schätzung für sämtliche untersuchten Einflussgrößen finden sich in Tabelle 3.15. Die Überlebenskurven mit dem Endpunkt eines zerebrovaskulären Ereignisses (Hirnfarkt oder TIA) aller Patienten, eingeteilt nach dem Vorliegen oder Fehlen eines Diabetes mellitus (Abbildung 3.5) oder einer Hypertonie (Abbildung 3.6) sind ebenfalls dargestellt.

4 Diskussion

4.1 Diagnose eines Rechts-Links-Shunt

4.1.1 Verträglichkeit und direkter Vergleich der Methoden

Ziel der Validierungsstudie war der direkte Vergleich zweier diagnostischer Methoden zur Detektion eines offenen Foramen ovale. Der Echovist® Mikrobläschentest mit transkranieller Dopplersonographie als „bedside Test“ wurde bei 50 Patienten mit dem TEE als „Gold-Standard“ verglichen.

Bei der Anwendung des für diese Indikation zugelassenen Diagnostikums Echovist® bei insgesamt 50 Patienten im Rahmen der Ätiologieabklärung nach Hirninfarkt traten keine Nebenwirkungen auf, so dass wir die Zulassungsstudien im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit bestätigen konnten (SCHLIEF 1988, FRITZSCH et al. 1988, ROVAI et al. 1991, SCHLIEF et al. 1993b).

In 42 von 50 Fällen stimmte der in der transkraniellen Dopplersonographie mit Echovist® unter Ruhebedingungen erhobene Befund mit dem TEE Befund überein, in 49 von 50 Fällen bestand unter Anwendung des Valsalva Manövers im Echovist® Mikrobläschentest eine Konkordanz mit dem TEE Befund. Unter Anwendung des a priori festgelegten Diskriminationsintervalls von 25 Sekunden erfolgte bei dem Patienten mit diskordantem TCD Befund ein Übertritt erst jenseits des Diskriminationsintervalls und wurde entsprechend dem Protokoll der Validierungsstudie als negativ gewertet.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Studie (1993) lagen nur wenige Arbeiten vor, welche beide Methoden in direktem Vergleich untersuchten. Im Verlauf erschienen weitere Arbeiten über den Vergleich von TEE und TCD in der Detektion eines kardialen Rechts-Links-Shunt, welche sich im Hinblick auf methodische Details der Testdurchführung unterschieden.

4.1.1.1 Sensitivität und Spezifität

Wie Tabelle 4.1 zeigt, konnten andere Studien unter Verwendung des gleichen Kontrastmittels (Echovist®) oder eines anderen Kontrastmittels (Kochsalz / Luft oder Gelatine / Luft) die Ergebnisse unserer Studie teilweise reproduzieren. Die Sensitivität reichte dabei von 68% (DI TULLIO et al. 1993) bis hin zu 100% bei Anwendung eines Kochsalz / Luft Gemisches (TEAGUE und SHARMA 1991, CHIMOWITZ et al. 1991, NEMEC et al. 1991b, DEVUYST et al. 1997), aber auch bei Gabe von Echovist® (SCHWARZE et al. 1999). Eine maximale Spezifität von 100% fand sich bei Gabe von Gelatine (KARNIK et al. 1992), bei Verwendung eines Kochsalz / Luft Gemisches (CHIMOWITZ et al. 1991, DI TULLIO et al. 1993, ANZOLA et al. 1995b, DEVUYST et al. 1997) und bei Verwendung von Echovist®, was sowohl in unserer Studie, als auch von HAMANN et al. (1998) gezeigt werden konnte. Die Studie von HAMANN konnte auch kardiologische Untersuchungen (GIN et al. 1993) bestätigen, nach denen eine Kontrastmittelinjektion in die Vena femoralis gegenüber einer Injektion in die Kubitalvenen einen Zugewinn an Sensitivität bringt. Dies ist vermutlich Folge der mor-

phologischen Struktur des Vorhofseptums, bei welchem das Septum secundum von oben das Septum primum bedeckt (Abbildung 1.3), und ein Kontrastmittelstrom aus der Vena cava inferior eher in der Lage ist, diesen Ventilmechanismus zu öffnen als ein Kontrastmittelstrom aus der Vena cava superior.

4.1.1.2 Echovist im Vergleich mit anderen Kontrastmitteln

Das in dieser Studie verwendete Kontrastmittel Echovist® unterliegt als zugelassenes Diagnostikum entsprechenden Sicherheitskontrollen. Dies gilt sowohl für die Herstellung, als auch für die Vorgaben, welche Lagerung und Zubereitung betreffen (SCHÜRMANN und SCHLIEF 1994), wobei detailliertere Informationen den entsprechenden Arbeiten über das Nachfolgemedikament Levovist® SHU 508 zu entnehmen sind (SCHLIEF et al. 2002). Alternativ verwendete Kontrastmittel wie Kochsalz / Luft Gemische oder Gelatine / Luft Gemische werden kurz vor der Testdurchführung durch den Untersucher hergestellt und sind damit pharmakologisch von inkonstanter Beschaffenheit. Ein, zumindest theoretisches, Problem stellt auch die in das Gemisch eingebrachte Luft dar, welche verunreinigt oder unsteril sein kann, so dass beim Aufziehen ein Partikelfilter verwendet werden sollte.

Die Größe der Mikrobläschen ist beim Kochsalz / Luft Gemisch nicht defi-

Tabelle 4.1 Sensitivität und Spezifität des Mikrobläschentests gegenüber dem Gold-Standard der transösophagealen Echokardiographie (TEE) für unterschiedliche Kontrastmitteltypen und unterschiedliche Kontrastmitteldosierungen

Autor	Kontrastmittel und Dosis pro Injektion	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
TEAGUE und SHARMA 1991 ¹⁾	5 ml NaCl, 0,2 ml Luft	100	76
NEMEC et al. 1991 ³⁾	6 ml NaCl, 0,2 ml Luft	100	-
KARNIK et al. 1992	Gelatine	87	100
CHIMOWITZ et al. 1991	NaCl / Luft / Gelatine	100	100
DI TULLIO et al. 1993	10 ml NaCl, 0,5 ml Luft	68	100
JAUSS et al. 1994a	5 ml Echovist	93	100
JOB et al. 1994	Oxypolygelatine	89	92
KLÖTZSCH et al. 1994	5 ml Echovist	91	94
SCHMINKE et al. 1995	5 ml Echovist	91	81
ANZOLA et al. 1995	20 ml NaCl "agitated"	90	100
ZANETTE et al. 1996 ^{2), 3)}	10 ml Kochsalz / Luft	79	-
DEVUYST et al. 1997	0,2 ml Luft / 9 ml NaCl	100	100
HORNER et al. 1997	10 ml Echovist®	97	70
HAMANN et al. 1998 ⁴⁾	2,5 ml Echovist®	75	100
SCHWARZE et al. 1999	5-10 ml Echovist®	100	97
DROSTE et al. 1999a	1ml Luft / 9 ml NaCl	95	75
DROSTE et al. 1999a	5 ml Echovist®	95	75
DROSTE et al. 1999b	10 ml Echovist®	90 ⁵⁾	85 ⁵⁾
DROSTE et al. 2002b	1 ml Luft / 9 ml NaCl	100	83
DROSTE et al. 2002b	2*5 ml Echovist®	100	83

¹⁾ Als Gold-Standard wurde die transthorakale Echokardiographie anstelle des TEE verwendet. ²⁾Die Werte beziehen sich auf die Injektion des Kontrastmittels vor Valsalva Manöver. ³⁾Nur Patienten mit Nachweis eines offenen Foramen ovale durch TEE wurden in diese Studie eingeschlossen. ⁴⁾Die Werte beziehen sich auf die kubitale Kontrastmittelinjektion. ⁵⁾Die Werte beziehen sich auf das Zeitfenster 0-22 Sekunden.

Tabelle 4.2 Sensitivität und Spezifität des Mikrobläschentests gegenüber dem Gold-Standard der transösophagealen Echokardiographie für unterschiedliche Zeitintervalle („Zeitfenster“) bei der Auswertung des Mikrobläschentests. RLS: Rechts-Links-Shunt

Autor	Anzahl der Mikrobläschen und Zeitintervall in welchem ein Mikrobläschnachweis in der A. cerebri media als Nachweis eines RLS gewertet wird	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
TEAGUE und SHARMA 1991 ¹⁾	≥ 1 Mikrobläschen, kein Zeitintervall	100	76
JAUSS et al. 1994a	≥ 1 Mikrobläschen, 25 Sekunden	93	100
JOB et al. 1994	≥1 Mikrobläschen, 4–15 Sekunden	89	92
KLÖTZSCH et al. 1994	≥1 Mikrobläschen, 6 Herzzyklen	91	94
ANZOLA et al. 1995a	≥ 1 Mikrobläschen, 10 Sekunden	90	100
ZANETTE et al. 1996 ^{2), 3)}	≥ 1 Mikrobläschen, 22 Sekunden	79	-
DEVUYST et al. 1997	> 3 Mikrobläschen, 10 Sekunden	100	100
HAMANN et al. 1998 ⁴⁾	> 10 Mikrobläschen, 10 Sekunden	75	100
DROSTE et al. 1999b	≥ 1 Mikrobläschen, 22 Sekunden	90	85
DROSTE et al. 1999a	≥ 1 Mikrobläschen, 25 Sekunden	95	75
DROSTE et al. 2002b ⁵⁾	≥ 1 Mikrobläschen, 25 Sekunden	100	83

¹⁾Als Gold-Standard wurde die TTE Untersuchung anstelle des TEE verwendet ²⁾Die Werte beziehen sich auf die Injektion des Kontrastmittels vor Valsalva Manöver. ³⁾Nur Patienten mit Nachweis eines OFO durch TEE wurden eingeschlossen. ⁴⁾Die Werte beziehen sich auf kubitale Kontrastmittelinjektion. ⁵⁾Die Werte beziehen sich auf die Untersuchung mit Echovist®.

niert und variiert bei unterschiedlicher Intensität des Aufschüttelns und mit der Latenz zwischen Herstellung und Injektion. Die Mikrobläschengröße bei Echovist® liegt zwischen 1 µm–8 µm mit einer durchschnittlichen Größe von 3 µm (SCHLIEF 1998) und ist innerhalb der vorgegebenen Zeit nach Herstellung (5–10 Minuten) stabil. Dennoch scheinen die pharmakologischen und physikalischen Unterschiede zwischen den einzelnen Kontrastmitteln im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, da in einer direkten Vergleichsstudie (DROSTE et al. 1999a) diese Werte zwischen Kochsalz / Luft Gemisch und Echovist® nicht signifikant unterschiedlich waren (Tabelle 4.1). Lediglich die Anzahl der Mikrobläschen, welche in der A. cerebri media nachgewiesen wurden, war bei Echovist® Gabe signifikant höher, ein Unterschied, welcher für die Parameter Sensitivität und Spezifität keine Rolle spielt, wenn man als positiven Nachweis eines Rechts-Links-Shunt bereits das Auftreten eines einzelnen Mikrobläschens in der A. cerebri media wertet.

4.1.1.3 Zeitintervall

Die ersten Studien zur Anwendung des Mikrobläschentests auf Rechts-Links-Shunt, ebenso wie die von uns durchgeführte Studie, verwendeten ein festgelegtes Zeitintervall zur Diskrimination eines Mikrobläschenübertritts auf Vorhofebene von einem Übertritt bei einer Lungenpassage. In vorhergehenden Studien wird ein Intervall von 6 Herzzyklen (KLÖTZSCH et al. 1994) bis hin zu 25 Sekunden (JAUSS et al. 1994) verwendet. Eine Übersicht der verwendeten Diskriminationsintervalle und der damit verbundenen Sensitivität und Spezifität findet sich in Tabelle 4.2. Auch hier wurde, unabhängig von den jeweiligen Zeitintervallen, jeweils eine hohe Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Unser Zeitintervall von 25 Sekunden nach Injektion wurde a priori festgelegt und führte dazu, dass bei einem Patienten ein falsch negatives Ergebnis im Echovist® Mikrobläschentest erhoben wurde. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die Lunge für Mikropartikel ab 20 µm einen Filter darstellt (BUTLER 1979, BUTLER und HILLS 1985), die Größe der Echovist® Mikropartikel liegt mit durchschnittlich 3 µm darunter. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Auflösung der Galaktose-Suspension mit nachfolgender Freisetzung von Mikrobläschen rasch erfolgt, begünstigt durch die Kapillarpassage in der Lunge (MOTTLEY et al. 1993), so dass nach einer Lungenpassage unter physiologischen Bedingungen die echogenen Eigenschaften verloren gehen (SCHLIEF 1988, SCHLIEF et al. 1993b). Die daraus resultierende Frage, ob in Anbetracht unterschiedlicher Kreislaufzirkulationszeiten und einer weiteren Verzögerung durch mögliches Anhaften von Kontrastmittelpartikeln an der venösen Gefäßwand ein festes Zeitintervall zur Diskrimination zwischen intra- und extrakardialer Mikrobläschenpassage sinnvoll ist, wird in Abschnitt 4.2.2.1 diskutiert.

In unserer Arbeit wurde der Beginn der Kontrastmittelinjektion als Zeitpunkt, gewählt, zu welchem das Valsalva Manöver in Abhängigkeit von der Kontrastmittelinjektion durch den Patienten eingeleitet wurde. Diese Festlegung erfolgte willkürlich, da zum Zeitpunkt der Studie noch keine Daten über die zeitliche Abstimmung zwischen Valsalva Manöver und Kontrastmittelinjektion vorlagen. Ein Vergleich verschiedener Studien (Tabelle 4.3) zeigt unterschiedliche Werte für Sensitivität und Spezifität in verschiedenen Studien ohne offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Valsalva Manövers. Erst in einer direkten Vergleichstudie (ZANETTE et al. 1996), welche verschiedene Zeitpunkte systematisch testete, konnte gezeigt werden, dass eine Injektion vor Beginn des VM die Sensitivität der Shuntdetektion steigern kann, Ergebnisse, welche später in einer ähnlichen Studie bestätigt wurden (DROSTE et al. 2000).

4.1.2 Zusammenfassung der Validierungsstudie

Als invasive Untersuchungen für die Diagnose eines OFO steht seit den 70er Jahren die Herzkatheteruntersuchung zur Verfügung (MEISTER et al. 1972, CHENG 1976), diese ist aber aufgrund von Aufwand und Risiken als Screeningverfahren ungeeignet, so dass erst durch die Einführung der Echokardiographie (LYNCH und SCHUCHARD 1984, LOSCALZO 1986, HARVEY et al. 1986, BILLER et al. 1986b) und der kontrastmittelunterstützten TEE (FRISONI et al. 1990, TEAGUE und SHARMA 1991, CUJEC et al. 1991, LEE et al. 1991) ein klinisch praktikabler Gold-Standard für die Detektion eines OFO zur Verfügung steht.

Aufgrund der Daten in dieser Validierungsstudie konnte der Mikrobläschentest mit transkranieller Dopplersonographie nach Gabe von Echovist® als Bedside-Test in der Frühphase nach Hirninfarkt etabliert werden. Dadurch können bereits zu einem frühen Zeitpunkt wertvolle Hinweise auf eine mögliche Ätiologie gewonnen werden. Dieser Test kann unproblematisch in den Routineablauf der dopplersonographischen Untersuchung des Hirninfarktpatienten integriert werden, insbesondere in der Frühphase nach Hirninfarkt, wenn eine Untersuchung mit TEE bei einer

Schluckstörung als eine zusätzliche Gefährdung erscheint. Die weitere Abklärung kann auf diese Weise gezielter durchgeführt werden und daraus resultierende Untersuchungen können bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen. Dieses spielt z. B. bei der Indikationsstellung für eine Phlebographie eine Rolle. Üblicherweise gelingt der Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose, eines der drei diagnostischen Kriterien nach Johnson (JOHNSON 1951), bei klinischem Verdacht auf paradoxe Hirnembolie selten (LETHEN et al. 1997) oder überhaupt nicht (RANOUX 1993). Es gibt allerdings Arbeiten, welche zeigen konnten, dass eine zeitnahe Durchführung die diagnostische Ausbeute dieser Untersuchung erhöhen kann (STÖLLBERGER et al. 1993, STÖLLBERGER et al. 2002) und im Falle eines Nachweises einer tiefen Beinvenenthrombose mögliche sekundärprophylaktische Maßnahmen (Antikoagulation) schneller eingeleitet werden können. Auf diese Weise kann die Gefährdung durch weitere thrombembolische Komplikationen für den Patienten reduziert werden.

4.2 Methodischer Konsens zur Untersuchungstechnik

4.2.1 Konsens: Ziel, Struktur, Ergebnis

Bereits zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Validierungsstudie (JAUSS et al. 1994) lagen mehrere Publikationen über den Mikrobläschentest vor (TEAGUE und SHARMA 1991, CHIMOWITZ et al. 1991, NEMEC et al. 1991b, KARNIK et al. 1992, DI TULLIO et al. 1993, JOB et al. 1994), welche sich in Details von denen der Validierungsstudie unterschieden. In den nächsten Jahren erweiterte sich mit der zuneh-

Tabelle 4.3 Sensitivität und Spezifität des Mikrobläschentests gegenüber dem Gold-Standard der transösophagealen Echokardiographie für unterschiedliche Injektionszeiten in Zusammenhang mit dem Valsalva Manöver. Es wurden nur Studien aufgeführt, bei welchen Angaben über die Injektionszeit in Zusammenhang mit dem Valsalva Manöver vorlagen. VM: Valsava Manöver, V: Injektion vor VM, W: Injektion während VM, N: Injektion nach VM, Ruhebed.: Ruhebedingungen

Autoren	Art der Injektion	Sensitivität Ruhebed. [%]	Spezifität Ruhebed. [%]	Sensitivität VM [%]	Spezifität VM [%]
TEAGUE und SHARMA 1991 ¹⁾	W	100	79	100	76
JAUSS et al. 1994a	V	47	100	93	100
ZANETTE et al. 1996 ^{2), 3)}	V, W, N	53	-	79	-
DROSTE et al. 2000	V	100	33	95	76
HAMANN et al. 1998 ⁴⁾	V	40	100	75	100
DROSTE et al. 1999b ⁵⁾	V	55	88	90	85

¹⁾Als Gold-Standard wurde die transthorakale Echokardiographie anstelle der transösophagealen Echokardiographie (TEE) verwendet. ²⁾Die Werte beziehen sich auf die Injektion des Kontrastmittels vor Valsalva Manöver. ³⁾Nur Patienten mit Nachweis eines offenen Foramen ovale durch TEE Untersuchung wurden in diese Studie eingeschlossen. ⁴⁾Die Werte beziehen sich auf kubitale Kontrastmittelinjektion. ⁵⁾Die Werte beziehen sich auf das Zeitfenster 0–22 Sekunden.

menden Anzahl der Publikationen die methodische Vielfalt. Zur Standardisierung der Untersuchungstechnik wurde daher der Wissensstand zusammengefasst und im Rahmen eines strukturierten Verfahrens ein Konsens für eine standardisierte Untersuchungsmethode erarbeitet und publiziert.

Als strukturiertes Verfahren zur Konsensfindung wurde von uns der sogenannte „Glaser’s approach“ aus einer Auswahl verschiedener Verfahren gewählt. Obwohl nicht allgemein bekannt, wurden derartige Verfahren bereits in einem wichtigen Feld der neurologischen Therapieforschung angewendet, um die Indikationsstellung zur Karotischirurgie zu hinterfragen (MERRICK et al. 1987, PARK et al. 1989) und führten zur Initiierung großer Therapiestudien auf diesem Gebiet (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group 1989, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991).

Am bekanntesten ist die sogenannte **„Delphi Methode“** (DALKEY et al. 1972), dabei wird von Experten Auskunft auf einem thematisch ausgerichteten Erhebungsbogen erfragt, wobei die ursprüngliche Methode sogar eine anonyme Beantwortung vorgab. Nach der Auswertung der Fragebögen werden diese modifiziert und in eine weitere Runde gegeben. Diese Fragerunden werden wiederholt. Der Prozess ist beendet, wenn eine Konvergenz der einzelnen Antworten erreicht ist oder die Ausbeute der Ergebnisse abnimmt. Das Verfahren wurde für ein großes Spektrum an Themen z. B. in der Zukunftsforschung oder Verteidigungsplanung (BROWN 1968) eingesetzt. Die Grenzen dieses Verfahrens liegen darin begründet, dass die Mitarbeit der Teilnehmer nach mehreren Fragerunden häufig abnimmt (STARKWEATHER et al. 1975).

Bei einem anderen Verfahren, dem **„Nominal Group“ Prozess**, handelt es sich um eine strukturiert ablaufende Konferenz von Teilnehmern mit entsprechender Expertise (DELBECQ et al. 1975). Nach einer Phase der Ideenfindung werden diese in einer strukturierten Diskussion bewertet und modifiziert. Dieses Verfahren wurde im Gesundheitswesen z. B. zur Erfassung des Rollenverständnisses einzelner Mitarbeiter (VAN DE VEN und DELBECQ 1972), zur Erfassung von Aufgabendelegation (TRIVEDI 1982) oder zur Qualitätssicherung (WILLIAMSON 1978) verwendet. Der Erfolg dieses Verfahrens hängt von den Fähigkeiten des Moderators zur Herstellung einer Atmosphäre der Kooperation ab und dem Willen der Teilnehmer, in dieser hoch strukturierten Weise zusammenzuarbeiten (FINK et al. 1984).

Das **„NIH Consensus Development“**, ein weiteres Verfahren zur Konsensfindung, wurde entwickelt, um medizinisch-technisches Wissen und Kenntnis über neue biomedizinische Produkte einer breiten Zahl von Ärzten zugänglich zu machen. Es handelt sich um das formale Verfahren zur Leitlinienentwicklung im amerikanischen Gesundheitssystem unter der Federführung des Office for Medical Application of Research (PERRY und KALBERER, JR. 1980). Das Verfahren des NIH Consensus Development ist jedoch eng an die entsprechenden Institutionen gebunden, weshalb eine Anwendung in dem hier vorgesehenen Rahmen nicht geboten erschien.

Der von uns verwendete **„Glaser’s Approach“**, (GLASER 1980, FINK et al. 1984) wurde erstmals zur Konsensfindung auf dem Gebiet der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (DUDLEY et al. 1980) angewendet. In einem vorbereitenden Schritt wird ein Entwurf mit einem Überblick der aktuellen Literatur entsprechend der zuvor angewendeten Literaturrecherche an das Expertenkomitee versendet. Die

Literatur wird entsprechend des Evidenzniveaus bewertet. Im Rahmen einer Konsenskonferenz werden fehlende Informationen in persönlichem Austausch zusammengetragen. Kontroverse Punkte, bei welchen die Datenlage zum Zeitpunkt der Konsensfindung nicht erlaubte, eine Entscheidung zu treffen, wurden durch Abstimmung entschieden. Das Resultat besteht aus einem abschließenden Konsenspapier mit einer Auflistung der Punkte, über welche Einigkeit erzielt werden konnte und mit einer Darstellung der Details, welche in weiteren Untersuchungen geklärt werden sollten. Glaser führt aus, dass ein wichtiger Punkt des von ihm empfohlenen Vorgehens beinhaltet, dass das Ergebnis einer Konsenskonferenz den „potential users“ rasch und umfassend zugänglich gemacht wird (GLASER 1980).

Die Methode der Konsensfindung nach dem „Glaser’s Approach“ hat sich bei medizinischen Fragestellungen als übersichtlich und strukturiert erwiesen und wurde bei der gegebenen Möglichkeit eines persönlichen Kontaktes im Rahmen des „4th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics“ ausgewählt. Hingegen erschien die auf ausschließlich schriftlichem Austausch basierende Delphi Methode ungeeignet. Die nach dem persönlichen Austausch durchgeführte Ausformulierung konnte nach Durchsicht von allen Experten zeitnah in der Zeitschrift „Cerebrovascular Disease“ publiziert werden (JAUSS und ZANETTE 2000).

4.2.2 Bedeutung des Ergebnisses des Konsens

Die Bedeutung eines Konsens zeigt sich auf zweierlei Weise. Zunächst einmal sind die technischen Details, welche im Rahmen des Konsens festgelegt wurden in die Untersuchungs- und Auswertungstechnik eingeflossen. Das dokumentieren Publikationen, welche die Ergebnisse dieser Konsenskonferenz und die methodischen Details entsprechend angewendet haben (DROSTE et al. 2000, GERRIETS et al. 2000, BLERSCH et al. 2002, DROSTE et al. 2002a, DROSTE et al. 2002b, DROSTE et al. 2002c).

Entsprechend den Kriterien für die Beurteilung von Konsenskonferenzen in der Medizin (SELBMANN 1992, OLLENSCHLÄGER et al. 1998) deutet „das Aufdecken von weißen Feldern“ auf „eine hohe Qualität der Konsenskonferenz“ hin. Es wurden in dem abschließenden Dokument zwei Fragenkomplexe herausgestellt, bei denen zum Zeitpunkt der Konsenskonferenz die Datenlage nicht ausreichend war und Teilnehmer zur Planung und Durchführung entsprechender Studien ermutigt wurden.

4.2.2.1 Untersuchungen nach Abschluss der Konsensfindung

Für die definitive Entscheidung der Menge des Kontrastmittels und für die Wahl des geeigneten Kontrastmittels (Kochsalz / Luft, Echovist®) wurde die Datenlage zum Zeitpunkt der Konsensfindung als unzureichend angesehen.

Seit der Erstellung des Konsenspapiers sind verschiedene Untersuchungen zur Methodik der Detektion eines RLS mit Ultraschallkontrastmittel publiziert worden. Es konnte dargestellt werden, dass die Ausbeute an Mikrobläschen bei Anwendung von Echovist® im Vergleich zu Kochsalzlösung höher ist (DROSTE et al. 1999b).

Es konnte auch gezeigt werden, dass eine repetitive Testung die Wahrscheinlichkeit des Mikrobläschnachweises in der A. cerebri media erhöht (DROSTE et al. 2000).

Die zuvor zitierten Arbeiten zeigen, dass eine Steigerung der Sensitivität für die Detektion eines RLS dazu führen kann, dass die Spezifität für die Detektion eines Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene abnimmt. Außerdem erscheint die Bedeutung des einmaligen Nachweises eines Mikrobläschens nach zweimaliger Injektion von jeweils 10 ml Echovist® bei suffizient durchgeführtem Valsalvamanöver als Hinweis auf eine abgelaufene paradoxe Embolie fraglich.

Nach dem jetzigen Stand kann also ein Maximum an Sensitivität durch Gabe von Echovist® (10 ml) bei wiederholter Injektion erreicht werden. In mehreren Arbeiten mit dieser Methode zeigte sich allerdings eine Reduktion der Spezifität im Vergleich zum Nachweis eines OFO mit dem bisherigen Gold-Standard (TEE). Es fand sich dabei (DROSTE et al. 2000, DROSTE et al. 2002b) der Nachweis von Mikrobläschen in der A. cerebri media ohne dass, trotz wiederholter TEE Untersuchung, ein OFO oder Vorhofseptumdefekt nachgewiesen werden konnte. Es ist daher zu vermuten, dass bei dem Versuch, die Sensitivität der Methode zu steigern, vermutlich auch extracardiale Rechts-Links-Shunts nachgewiesen werden (HORNER et al. 1997). Dessen Relevanz in der Hirninfarktätologie ist allerdings, trotz des Vorliegens von Fallberichten über die Passage von embolischem oder infektiösem Material durch pulmonale Shunts (MARQUEZ et al. 1981, KIMURA et al. 1999, NATARAJAN et al. 2000, WINGEN und GÜNTHER 2001), noch unklar.

Eine Erweiterung der Methodik wurde durch den Einsatz der Farbduplexsonographie bei 40 Patienten mit Hirninfarkt vorgestellt (BLERSCH et al. 2002) und zeigte dabei eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 88%. Es wird in der Arbeit auf den Vorteil der Farbduplexsonographie zur sicheren Identifikation des Referenzgefäßes, in diesem Fall der A. cerebri media, hingewiesen.

4.2.3 *Bewertung des Mikrobläschentests*

Ein positiver Befund im TCD Mikrobläschentest sollte durch ein TEE bestätigt werden. Im Falle des Nachweises eines kardialen Rechts-Links-Shunt ist dieser ein Baustein für das Mosaik bei der Diagnostik einer paradoxen Hirnembolie wie in Abschnitt 1.1.3 ausgeführt (JOHNSON 1951). Im Falle eines diskordanten Befundes sollte die technische Optimierung sowohl des Echovist® Mikrobläschentests als auch der TEE Untersuchung angestrebt werden. Letztere ist beispielsweise durch Verwendung biplaner Sonden und der offline Auswertung möglich.

Um die Sensitivität zu maximieren, kann jeder Nachweis eines Mikrobläschens in der A. cerebri media als Hinweis auf einen Rechts-Links-Shunt auf kardialer Ebene gewertet werden. Man erhält in diesem Fall eine gewisse Anzahl falsch positiver Ergebnisse, wenn der Gold-Standard des TEE zugrunde gelegt wird. In jedem Fall kommt es bei Optimierung der Methode im Hinblick auf die Sensitivität durch wiederholte Injektion, beidseitige Ableitung, Gabe hoher Kontrastmittelmengen und die Berücksichtigung jedes Mikrobläschnachweises nach Injektion unabhängig von

deren zeitlichem Auftreten zu einer Verringerung der Spezifität bei Anwendung des TEE als Gold-Standard (DROSTE et al. 2002c).

In dem Konsens wurde festgehalten, dass das Kontrastmittelgestützte TEE (LEE et al. 1991, CUJEC et al. 1991, CHIMOWITZ et al. 1991, NEMEC et al. 1991a, PEARSON et al. 1991a, HAUSMANN et al. 1992, BELKIN et al. 1994) der Gold-Standard zur Detektion des OFO ist. Trotz der besonderen diagnostischen Vorteile, hat das TEE diagnostische Grenzen. So stellt das TEE wegen seiner hohen Sensitivität bei sehr langsamem Blutfluss (z.B. bei Herzinsuffizienz) auch Spontanechos im linken Vorhof dar, die mit dem Kontrasteffekt des Echovist® leicht verwechselt werden können. Außerdem können im Farbdoppler durch Verwirbelungen im linken Vorhof Befunde erhoben werden, welche denen eines Rechts-Links-Shunts ähneln. Darüber hinaus kann die Durchführung eines Valsalva Manövers bei liegender TEE Sonde erschwert sein. Da die zweidimensionale Sonde des TEE keine vollständige Wiedergabe der dreidimensionalen Verhältnisse eines OFO gewährt ist zur besseren dreidimensionalen Darstellung die Verwendung einer biplanen Sonde sinnvoll.

4.3 Computertomographische Befunde

Die Standarduntersuchung bei Verdacht auf Hirninfarkt stellt die Computertomographie (CT) dar. Hiermit kann der akute Hirninfarkt dargestellt werden und es können ältere Läsionen identifiziert werden.

4.3.1 Abhängigkeit vom funktionellen RLS

Theoretische Betrachtungen führen zu der Annahme, dass im Falle einer paradoxen Hirnembolie ein großes Foramen ovale, bzw. ein Rechts-Links-Shunt hoher funktioneller Relevanz mit größerer Wahrscheinlichkeit zum Verschluss eines großen Gefäßes mit einem ausgedehnten Hirninfarkt führt, als ein Shunt von geringer funktioneller Relevanz. Während die morphologische Ausdehnung eines OFO nur postmortal (HAGEN 1984) oder durch invasive Untersuchungen wie z. B. Balloninflation während einer Herzkatheteruntersuchung bestimmt werden kann (CARMINATI et al. 2000), ist der Untersucher durch den Mikrobläschentest auf nicht invasive Weise in der Lage, die funktionelle Relevanz eines Rechts-Links-Shunt zu bestimmen. Wir bestimmten daher die funktionelle Relevanz des Rechts-Links-Shunt durch Mikrobläschentest mit Echovist® und die Infarktgröße durch quantitative Auswertung der computertomographischen Befunde. Dabei konnten wir keinen Zusammenhang zwischen funktionellem RLS und der Infarktgröße nachweisen. Auch andere computertomographische Merkmale wie z. B. die Lokalisation des Infarktes oder die Beteiligung kortikaler Anteile unterschieden nicht signifikant zwischen den Patientengruppen mit verschiedener funktioneller Relevanz des RLS. Ergebnisse anderer Arbeiten, welche eine erhöhte Inzidenz von Infarkten im hinteren Strombahngebiet beschreiben (KLINGELHÖFER et al. 1997) bzw. eine piale Beteiligung als Hinweis auf eine embolische Genese angeben (RINGELSTEIN et al. 1989), konnten von uns mit der Methode des DWI-MRT nicht bestätigt werden.

Eine andere Untersuchung verglich die Läsionsgröße bei Patienten mit vermuteter paradoxer Hirnembolie in Abhängigkeit von dem Vorliegen und der Größe eines OFO (STEINER et al. 1998) und konnte einen Zusammenhang dieser Parameter nachweisen, wobei allerdings die Methode der Quantifizierung der TEE Befunde und der CT Befunde nicht näher beschrieben wurde.

Die morphologische Größenbestimmung eines RLS mit TEE ist aus technischen und anatomischen Gründen problematisch. Die Ebene der Einstellung wird sich während der Untersuchung trotz Bemühungen von Untersucher und Patient in unterschiedlichem Ausmaß verschieben. Das Septum primum und das Septum secundum überlappen in interindividuell unterschiedlicher Weise, so dass die Messpunkte für Abstandsmessung nicht klar definiert sind.

Die funktionelle Relevanz eines RLS kann darüber hinaus nicht nur von der morphologischen Größe abhängen, sondern auch von nicht-morphologischen Faktoren wie den Flussverhältnissen im rechten und linken Vorhof, dem Druckgradienten zwischen dem rechten und linken Vorhof und dem Effekt eines Valsalva Manövers auf den Blutfluss zwischen dem rechten und linken Vorhof. Darüber hinaus können sich die vorgenannten Parameter auch noch während eines Herzzyklus ändern, so dass eine direkte Vergleichbarkeit zwischen Größe und funktioneller Relevanz eines OFO nicht besteht.

Die in den vorgenannten Studien aufgezeigten Zusammenhänge zwischen morphologischer Größe des OFO und Veränderungen im CT konnten durch eigene Befunde im Hinblick auf die funktionelle Bedeutung des RLS nicht bestätigt werden. Das Fehlen eines Zusammenhanges ist offensichtlich, wenn man berücksichtigt, dass bei der Hälfte der 12 Patienten mit einem funktionell hoch relevanten RLS kein Hirninfarkt im CT nachgewiesen werden konnte (Tabelle 3.4).

4.3.2 *Sonstige CT Befunde bei paradoxer Hirnembolie*

Unabhängig von der funktionellen Relevanz des RLS zeigt ein Blick auf die Verteilung der Größe der Infarkte (Abbildung 3.3), dass es sich bei den Infarkten nach vermuteter paradoxer Hirnembolie zu einem großen Anteil um kleine Infarkte handelt. Lediglich bei 2 Fällen, und zwar unabhängig von der funktionellen Relevanz des Rechts-Links-Shunt (Tabelle 3.4) liegt ein Infarkt vor, welcher das gesamte Versorgungsgebiet der A. cerebri media betrifft im Sinne eines „total anterior cerebral infarction“ (TACI) nach BAMFORD (BAMFORD et al. 1991). So schwer auch ein solches Einzelschicksal wiegt, verstellen derartige Fälle möglicherweise den Blick auf die Tatsache, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten (44 von 87 Patienten) ein normales CT vorlag bzw. im CT lediglich ein kleiner Infarkt (12 von 87 Patienten) nachgewiesen wurde. Bei der hier untersuchten, unselektierten populationsbasierten Stichprobe kann man also davon ausgehen, dass es sich dabei um ein Merkmal einer paradoxen Hirnembolie handelt, wie auch von einer anderen Studie gezeigt wurde (ANZOLA et al. 1995a). Die Tatsache, dass ein großer Anteil der Infarkte lediglich von geringer Ausdehnung in der Computertomographie war, erklärt auch, warum eine

Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede für die Infarktgröße zwischen den einzelnen Gruppen aufzeigen konnte.

Aufgrund früherer Studien wird im allgemeinen davon ausgegangen, dass ein Hirninfarkt bei embolischem Ursprung üblicherweise piale Arterien mit einbezieht (RINGELSTEIN et al. 1989). Wir fanden bei 11 von 33 Patienten mit pathologischem CT lediglich subkortikale Läsionen. Das kann Folge der mangelnden Sensitivität des CT im Vergleich zur diffusionsgewichteten Kernspintomographie sein. Es wird allerdings auch aufgrund neuer DWI-MRT Studien (BAIRD et al. 2000, KOENNECKE et al. 2001) diskutiert, dass das alleinige Vorliegen subkortikaler Läsionen bei embolischen Infarkten häufiger ist als bisher angenommen, eine Vermutung, welche durch die Daten unserer Studie bestätigt wird.

Das Fehlen einer direkten Beziehung zwischen der funktionellen Bedeutung der RLS und der Ausdehnung des Infarktes in der Computertomographie kann darüber hinaus Ausdruck der Tatsache sein, dass durch die morphologische Größe des offenen Foramen ovale die Thrombusgröße lediglich nach oben, nicht jedoch nach unten limitiert ist, da ein kleines thrombotisches Fragment natürlich zwanglos in der Lage ist, ein großes Foramen zu passieren, und eine Fragmentgröße von 2–3 mm ausreichend ist, um den Hauptstamm der A. cerebri media zu verschließen. Außerdem ist die Größe einer ischämischen Läsion in der Bildgebung nicht nur abhängig von der Größe eines okkludierenden Thrombus, sondern auch von anderen Faktoren wie der Ausdehnung des Versorgungsgebietes des okkludierten Gefäßes, der Dauer der Okklusion oder der Ausprägung der Kollateralversorgung.

Im Gegensatz zu anderen Studien (STEINER et al. 1998) beschränkten wir unsere Stichprobe auf Patienten, bei denen im Mikrobläschentest ein RLS nachgewiesen wurde und im TEE der Befund eines OFO erhoben wurde. Wir schlossen Patienten mit Nachweis einer anderen Ätiologie aus. Allerdings ist insbesondere bei kleinen, lakunären Läsionen eine sichere Unterscheidung zwischen einem embolischen Infarkt und einem Infarkt als Folge einer Mikroangiopathie nicht möglich (MOHR 2001). Da auch Patienten mit Risikofaktoren für einen mikroangiopathischen Hirninfarkt (Hypertonie, Diabetes) untersucht wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich in der hier untersuchten Stichprobe auch Patienten mit einem lakunären Hirninfarkt als Folge einer Mikroangiopathie anstatt einer paradoxen Hirnembolie befinden.

Die relativ hohe Inzidenz von Infarkten im hinteren Strombahngebiet in unserer Stichprobe bestätigt Befunde früherer Studien (KLINGELHÖFER et al. 1997). Obwohl das Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas zusätzlich zu einem OFO in einer früheren Studie als Risikofaktor für ein Rezidivinsult identifiziert wurde (MAS et al. 2001) war in unseren Untersuchungen das Vorhofseptumaneurysma, welches immerhin bei 19 von 87 Patienten vorlag, weder mit einer hohen funktionellen Relevanz, noch mit spezifischen computertomographischen Merkmalen assoziiert (Tabelle 3.5).

4.4 Kernspintomographische Befunde

Kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit unterschiedlicher Infarkt­etiologie konnten mit Hilfe der Diffusionswichtung darlegen, dass ein verteiltes Muster von Diffusionsstörungen im Sinne von „scattered pattern“ (KOENNECKE et al. 2001) und der Nachweis von Diffusionsstörungen in verschiedenen Strombahngebieten in hohem Maße mit dem Vorliegen einer embolischen Hirninfarkt­etiologie assoziiert sind. Es wird vermutet, dass derartige Läsionen durch multiple Embolien oder die Fragmentation eines Embolus entstehen (BAIRD et al. 2000). In der hier vorliegenden Studie sollte bei den Patienten unserer Kohorte mit sicherem Nachweis eines offenen Foramen ovale im diffusionsgewichteten MRT untersucht werden, ob sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine erhöhte Inzidenz eines derartigen embolischen Infarktmusters findet.

4.4.1 Diffusionsgewichtetes MRT bei Verdacht auf paradoxe Hirnembolie

Es wurde in dieser Studie ein deutlich häufigeres Auftreten von disseminierten Diffusionsstörungen in der Gruppe mit nachgewiesenem OFO im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhoben. Der Befund eines disseminierten Musters von Diffusionsstörungen zeigte mit einer Sensitivität von 0,56 und einer Spezifität von 0,87 das Vorliegen eines OFO an.

Diese Spezifität für ein embolisches Infarktmuster zeigte allerdings lediglich der Befund einer verteilten Läsion in **einem** Strombahngebiet. Läsionen in **mehreren** Strombahngebieten traten zwar ebenfalls spezifisch bei Patienten mit OFO auf, waren aber insgesamt so selten, dass dieser Befund keine statistische Signifikanz erreichte.

Es muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden, dass der Beobachtungszeitraum kurz war. Die Zusammenstellung der Kontrollgruppe kann daher Ausdruck von zufälliger Verteilung der Hirninfarkt­etiologie in der Stichprobe sein. Aus medizinischen und logistischen Gründen umfasste die Abklärung der Schlaganfall­etiologie im Untersuchungszeitraum nicht bei jedem Patienten ein DWI-MRT. In der klinischen Routine wird der positiv prädiktive Wert einer Kernspintomographie außerdem als geringer empfunden werden, da sowohl unsere Vergleichsgruppe, als auch die Gruppe von Patienten mit OFO aus Patienten bestand, bei denen ein Hirninfarkt oder eine TIA am Ende der diagnostischen Aufarbeitung als gesichert galt. Andere Patienten, welche im klinischen Alltag auch ein MRT erhalten, ohne dass in der endgültigen Zusammenschau die Diagnose einer cerebralen Ischämie gestellt wird, sind in dieser Studie nicht enthalten. Diese tragen jedoch im klinischen Alltag zu einem nicht geringen Anteil negativer Untersuchungen im MRT bei.

Der in unserer Studie ermittelte positiv prädiktive Wert von 0,81 für eine diffusionsgewichtete Kernspintomographie bei dieser Patientengruppe zeigt die Notwendigkeit einer umfassenden Abklärung mit der diffusionsgewichteten Kernspintomographie in Zusammenhang mit der hier diskutierten Fragestellung. Insgesamt fanden wir in unserer Stichprobe bei 11 von 32 Patienten multiple Areale mit Diffusionsstörung. Dieser hohe Anteil im Vergleich zu einer anderen Studie (BAIRD et al.

2000) ist bedingt durch die Tatsache, dass in unserer Studie bereits bei der Hälfte der Patienten eine Emboliequelle, nämlich das offene Foramen ovale, vorliegt.

Da die kernspintomographische Abklärung in dieser Studie Teil der diagnostischen Abklärung von Hirninfarktpatienten war, bestand eine hohe Varianz für das Zeitintervall vom Auftreten der Symptomatik bis zur Durchführung des DWI-MRT. Da bekannt ist, dass die Absenkung des ADC_w ein passageres Phänomen für eine Dauer von 2–10 Tage nach Hirninfarkt ist (WARACH et al. 1992, WARACH et al. 1995, LUTSEP et al. 1997, SCHLAUG et al. 1997), kann vermutet werden, dass die Sensitivität (in unserer Studie 0,56) durch eine frühere Durchführung eines DWI-MRT noch gesteigert werden kann. Die Sensitivität wird allerdings dennoch begrenzt sein, da auch Patienten mit OFO einen lakunären Infarkt aufgrund einer Mikroangiopathie oder einer „branch disease“ (CAPLAN 1989), also einer konkurrierenden Ätiologie, erleiden können.

Für eine differenzierte Therapie wird bei anderen Patientengruppen bereits eine Einteilung des Schlaganfalltyps vorgenommen (ADAMS, JR. et al. 1993, GOLDSTEIN et al. 2001) und bei der Entscheidung im Hinblick auf die Sekundärprophylaxe berücksichtigt (EVANS et al. 2001). Ein derartiges Vorgehen wird auch für Therapieentscheidungen nach paradoxer Hirnembolie gefordert (OVERELL et al. 2001).

Die zu erreichende Spezifität der vorgenannten kernspintomographischen Befunde für eine paradoxe Hirnembolie ist naturgemäß limitiert, da in der Patientengruppe ohne Hinweis auf Rechts-Links-Shunt trotz umfassender Abklärung zum Ausschluss offensichtlicher Emboliequellen (z. B. einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder einer Erkrankung der Herzklappen) eine passagere Emboliequelle nicht detektiert werden kann bzw. eine permanente Emboliequelle dem Nachweis entgangen sein kann (MOHR und BARNETT 1986, ADAMS, JR. et al. 1993, GORDON et al. 1993). In der von uns untersuchten Kontrollgruppe fanden wir bei 2 von 16 Patienten ohne Nachweis einer Emboliequelle ein embolisches Hirninfarktmuster.

Eine kernspintomographische Untersuchung mit Diffusionswichtung kann auch in jenen Fällen einen Infarkt nachweisen, bei denen zunächst klinisch weder ein Infarkt noch eine transitorisch ischämische Attacke vermutet wird (JAUSS et al. 2002a) und im T2 gewichteten Bild keine sichere Läsion nachzuweisen ist. Bei diesen Patienten wurden bisher ein „MR negative stroke“ diagnostiziert (ALBERTS et al. 1992, MARKUS et al. 1994, GASS et al. 1997). Die zusätzliche Information multipler akuter Läsionen war in unserer Studie bei 31% der Fälle ausschließlich in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie zu erheben. In derartigen Fällen wäre ohne die entsprechenden bildgebenden Verfahren (DWI-MRT) die embolische Genese vermutlich nicht aufgedeckt worden (GERRATY et al. 2002).

4.5 Rezidivhäufigkeit nach paradoxer Hirnembolie

Die jährliche Rezidivrate in den vorgenannten Studien unter Berücksichtigung unserer eigenen Daten liegt zwischen 1,6% (unsere Studie) und 3,8% pro Jahr

(BOGOUSLAVSKY et al. 1996) für jegliches zerebrovaskuläres Ereignis und 0,4% (unsere Studie) bis zu 8,9% pro Jahr (HOMMA et al. 2002) für einen Hirninfarkt. Die Spannweite dieser Zahlen ist auf Unterschiede in Patientenselektion und im Studiendesign zurückzuführen und zeigt, dass diese Werte nur in präziser Kenntnis der jeweiligen Studie zu interpretieren sind.

4.5.1 Risikofaktoren für paradoxe Hirnembolie

Aus theoretischen Überlegungen sind alle Risikofaktoren für eine tiefe Beinvenenthrombose im Falle des Vorliegens eines OFO ebenfalls als Risikofaktoren für eine paradoxe Hirnembolie zu betrachten. Hier wären als Beispiel eine angeborene Gerinnungsstörung des venösen Systems oder eine Immobilisation zu nennen. Faktoren, welche den Übertritt eines Thrombus aus dem rechten in den linken Vorhof begünstigen (z. B. Valsalva-Manöver, pulmonale Hypertension, Vorhofseptumaneurysma) kommen ebenfalls als Risikofaktoren in Betracht. Denkbar ist außerdem, dass ein vermuteter Risikofaktor lediglich einen Surrogatmarker darstellt und letztendlich eine andere pathologische Veränderung des Herzens an der Mitentstehung einer Hirnembolie beteiligt ist. Ein derartiger Zusammenhang wird für das Vorhofseptumaneurysma diskutiert, welches möglicherweise nicht durch die Begünstigung der Passage eines Thrombus vom rechten in den linken Vorhof an der Entstehung einer paradoxen Embolie beteiligt ist, sondern über Herzrhythmusstörungen zu Thromben führt (SCHNEIDER et al. 1999). Auch die Vermutung, dass das Vorhofseptumaneurysma Ausdruck einer Erkrankung des Endokards mit erhöhter Thromboseneigung an dessen Oberfläche ist, wird diskutiert (MORELLI et al. 1995, AGMON et al. 1999, SCHNEIDER et al. 1999).

4.5.1.1 Gerinnungsstörungen

Da die erhöhte Resistenz gegen aktiviertes Protein C erst 1993 (DAHLBÄCK et al. 1993, SVENSSON und DAHLBÄCK 1994) und die Prothrombinmutation erst 1997 beschrieben wurden (POORT et al. 1996), sind diese wichtigen, für eine tiefe Beinvenenthrombosen prädisponierenden Risikofaktoren in den „großen“ Verlaufsstudien (MAS et al. 2001, HOMMA et al. 2002) nach paradoxer Hirnembolie nicht erhoben worden. In unserer Studie wurden diese hereditären Gerinnungsstörungen, wenn nicht bereits bei Aufnahme vorliegend, im Rahmen der Nachuntersuchung erhoben. Das Vorliegen einer hereditären Gerinnungsstörung konnte in der statistischen Auswertung jedoch nicht als zusätzlicher Risikofaktor für ein Rezidiv identifiziert werden.

Unter Berücksichtigung der gesamten Stichprobe fanden wir bei 11% aller Patienten eine Gerinnungsstörung, wobei kein Patient aus der Gruppe der Rezidivpatienten an einer Koagulopathie litt (Tabelle 3.11). Die häufigste Gerinnungsstörung war ein Protein S Mangel (5%), gefolgt von der Prothrombinmutation (3%) und einer erhöhten APC Resistenz und dem Nachweis von Lupusantikoagulanzen und Cardiolipin-Antikörpern (je 1%). Bei keinem Patienten konnte ein Mangel von AT III nachgewiesen werden.

Bei einem Vergleich mit Werten in der Literatur liegen die Inzidenzwerte von Hirninfarktpatienten für einen Protein S Mangel bei 20% (MAYER et al. 1993) und für einen AT III Mangel bei 0%–7% (ERNERUDH et al. 1990, TOSETTO et al. 1997). Die Inzidenz eines Protein C Mangels wird mit 0%–4% angegeben (TOSETTO et al. 1997, DE LUCIA et al. 1998).

Die Angaben zur Häufigkeit einer erhöhten Resistenz gegen aktiviertes Protein C reichen von 0–38%, es liegen mehr als 30 klinische Studien (BUSHNELL und GOLDSTEIN 2000), teilweise mit hohen Fallzahlen vor (NABAVI et al. 1998). Seltener ist die Prothrombinmutation, deren Inzidenz bei Hirninfarktpatienten zwischen 1% und 12,5% beträgt (MARTINELLI et al. 1997, BENTOLILA et al. 1997). Die Odds Ratio dafür, einen Hirninfarkt bei dem Vorliegen dieser Mutation zu erleiden wird mit 5,1 angegeben (DESTEFANO et al. 1998). Die vorgenannten Werte sind allerdings nicht in allen Einzelheiten auf ein jüngeres Patientenkollektiv, wie in unserem Falle, zu übertragen (WEIH und VILLRINGER 2001).

Die Inzidenz für Cardiolipin-Antikörper bei Patienten mit Hirninfarkt wird in einer hier beispielhaft erwähnten Studie mit 34% angegeben, wobei für eine Kontrollgruppe von Patienten ohne Hirninfarkt diese bei 11% liegt (TUHRIM et al. 1999). Deren Bedeutung als alleiniger Risikofaktor muss allerdings hinterfragt werden, da auch diskutiert wird, ob es sich bei Cardiolipin-Antikörpern um einen unspezifischen Marker für Arteriosklerose (TANNE et al. 1999, TANNE et al. 2002) mit einer altersabhängigen Inzidenz (MANOUSSAKIS et al. 1987, FIELDS et al. 1989) handelt. Daher ist möglicherweise die niedrige Inzidenz der Cardiolipin-Antikörper und des Lupusantikoagulanz in unserem Kollektiv eher Ausdruck der Tatsache, dass Arteriosklerose in unserem Kollektiv in der Hirninfarktetiologie nur eine geringe Rolle spielt und unser Kollektiv jünger ist als in den genannten Inzidenzstudien. Ferner wurden Patienten ohne OFO in unserer Studie nicht berücksichtigt, so dass, entsprechend der Fragestellung unserer Studie, eine andere Patientenselektion erfolgte als in den zuvor zitierten Studien. Daher ist das Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern in der Patientengruppe mit gekreuzter Hirnembolie eher als konkurrierende Ursache (TOSCHI et al. 1998) und nicht als begünstigender Faktor für eine gekreuzte Embolie aufzufassen. Aufgrund unserer Daten ist das Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern nicht als Risikofaktor für ein Rezidiv zu betrachten.

Bezüglich der Einschätzung der Gefährdung der Patienten muss auf Erfahrungen und Daten von Untersuchungen über tiefe Beinvenenthrombosen zurückgegriffen werden. Auch im Falle einer angeborenen Gerinnungsstörung treten Thrombosen in mehr als 50% nicht spontan, sondern im Rahmen begünstigender Ereignisse wie einer Operation, bei Immobilisation oder während einer Schwangerschaft auf (VANDENBROUCKE et al. 1994, SELIGSOHN und LUBETSKY 2001). Das höchste Thromboserisiko findet sich bei Patienten mit Antithrombinmangel mit 0,9%–1,6% thrombotischen Komplikationen pro Jahr. Das Risiko, im Falle eines Mangels von Protein C oder Protein S eine Thrombose zu erleiden, ist im mittleren Bereich einzuordnen. Ein geringes Thromboserisiko besteht bei Patienten mit der Prothrom-

binmutation und erhöhter Resistenz gegen aktiviertes Protein C mit einer jährlichen Thromboseinzidenz von 0,25%–0,45% (SELIGSOHN und LUBETSKY 2001). Die pragmatischen Empfehlungen der Rezidivprophylaxe nach tiefer Beinvenenthrombose gehen dahin, eine langfristige Marcumartherapie erst nach dem ersten Rezidiv durchzuführen, und lediglich im Falle eines AT III Mangels bereits nach dem ersten Ereignis eine lebenslange Marcumartherapie zu empfehlen. Ob ein derartiges Vorgehen für die Sekundärprophylaxe nach paradoxer Embolie und Gerinnungsstörung sinnvoll ist, kann angesichts der Datenlage nicht sicher bestimmt werden. Sollte jedoch bereits aufgrund der Gerinnungsstörung und der Anamnese eine Indikation für eine Marcumarbehandlung, unabhängig von der paradoxen Embolie, bestehen, so ist nach dem jetzigen Kenntnisstand ein operativer oder transfemoraler Verschluss eines OFO nicht notwendig, da der Ausgangspunkt jeder paradoxen Embolie, die Venenthrombose, in diesem Falle ohnehin Ziel der Sekundärprophylaxe ist.

4.5.1.2 Tiefe Beinvenenthrombose

Um die Kausalkette einer paradoxen Embolie zu schließen, ist es naheliegend, den Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose zu fordern. In unserer Studie wurde beim Vorliegen klinischer Zeichen, also in 37 Fällen, eine entsprechende Untersuchung durchgeführt. Obwohl Fallserien bei Patienten mit einer Lungenembolie eine geringe Sensitivität der klinischen Zeichen gegenüber apparativen Untersuchungen auf tiefen Beinvenenthrombose fanden (HULL et al. 1983), war es bei dem hier untersuchten Kollektiv weder ethisch vertretbar noch logistisch durchführbar, eine Phlebographie in jedem Falle anzustreben. Wir fanden bei 11% der untersuchten Fälle eine tiefe Beinvenenthrombose (Tabelle 3.9), so dass wir Ergebnisse einer anderen Studie (STÖLLBERGER et al. 1993) mit Thrombosenachweis bei 57% einer Patientengruppe mit Verdacht auf paradoxe Embolie, nicht nachvollziehen konnten. Allerdings berichtet eine andere Arbeit von einer wesentlich niedrigeren Inzidenz für tiefe Beinvenenthrombose in Höhe von 9,5% (LETHEN et al. 1997).

Die Gründe für den seltenen Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose trotz vermuteter paradoxer Embolie sind vielfältig. Wenn eine Thrombose auf distale Venen beschränkt ist, kann diese bei einer Duplexuntersuchung oder der Anwendung plethysmographischer Techniken unerkant bleiben (KEARON et al. 1998). Die Diagnosestellung erfordert dann eine Phlebographie oder den nuklearmedizinischen Nachweis einer Thrombose (TAILLEFER et al. 2000). Wenn diese außerhalb der Bein- oder Beckenvenen (z. B. paraprostatisch, parauterin, ovarial, mesenterial, hepatisch, kubital oder im Bereich der V. subclavia) lokalisiert ist, kann eine Darstellung ebenfalls nur nuklearmedizinisch (TAILLEFER et al. 2000) oder kernspintomographisch (BERTSCH et al. 1997, DESSOLE et al. 2003) möglich sein. Ein negativer Phlebographiebefund kann außerdem die Folge einer spontanen Rekanalisation sein (STÖLLBERGER et al. 2002).

Ein Problem in der Aufdeckung des Zusammenhangs zwischen Beinvenenthrombose und paradoxer Hirnembolie ergibt sich aus dem Sachverhalt, dass eine Venenthrombose bei OFO nicht nur Ursache sondern auch Folge eines Hirninfark-

tes mit der auf den Hirninfarkt folgenden Immobilisierung sein kann (LANDI et al. 1992, KELLY et al. 2001). Die Einordnung einer tiefen Beinvenenthrombose als Ursache oder Folge eines Hirninfarktes ist insbesondere problematisch, wenn die Diagnose der Beinvenenthrombose erst spät im klinischen Verlauf gestellt wurde.

4.5.1.3 Migräne

Die erste, kasuistische Arbeit über die Verbindung von OFO, Migräne und Hirninfarkt (RIES et al. 1996) wies lediglich auf die Notwendigkeit hin, bei dem Verdacht eines migränösen Hirninfarkt, auch eine kardiogene Genese in der Abklärung zu berücksichtigen. Der Hinweis, dass ein OFO bei Migränepatienten auch dann eine Rolle spielt, wenn sich kein Hirninfarkt ereignet hat, kam von WILMSHURST, welcher retrospektiv bei 21 Tauchern, die an Migräne mit Aura litten, nach perkutanem Verschluss bei 7 Personen einen völligen Rückgang der Migräne registrierte und auch eine Beziehung zwischen Größe des Rechts-Links-Shunt vor dem Verschluss und der Schwere der Migräneattacken fand (WILMSHURST et al. 2000). Pathophysiologisch wurde diskutiert, dass die Lunge als Filter für migräneinduzierende Substanzen dient und diese Filterfunktion im Fall eines RLS nur eingeschränkt wirksam ist (WILMSHURST et al. 2000), oder dass eine erhöhte Koagulationsneigung im Plasma und erhöhte Plättchenaktivität in der Migräneattacke (KITANO et al. 1994) im Falle eines OFO zu gekreuzten Mikroembolien führt. Derartige Theorien werden unterstützt durch die Beobachtung, dass die Frequenz von Migräneattacken mit Aura unter Marcumartherapie rückläufig ist (VAN PUIJENBROEK et al. 1996, FRAGOSO 1997, MORALES-ASIN et al. 2000).

Bei Migränepatienten wurde eine deutlich höhere Inzidenz eines RLS (41%) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (16%) und einer Patientengruppe mit kryptogenem Hirninfarkt (35%) festgestellt (DEL SETTE et al. 1998). Eine weitere Studie (ANZOLA et al. 1999) fand eine erhöhte Inzidenz eines OFO lediglich bei Migränepatienten, die unter Attacken mit Aura litten (Odds Ratio = 3,13 im Vergleich zu Patienten mit einer Migräne ohne Aura), während Patienten mit einfacher Migräne keine erhöhte Inzidenz eines OFO zeigten. Dazu passend fand eine andere Arbeitsgruppe (SZTAJZEL et al. 2002) bei Patienten mit operativem Verschluss des Foramen ovale ebenso wie unter Marcumartherapie einen Rückgang der Migräneattacken.

In unsere Studie fanden wir nur in geringer Inzidenz (8%) eine Migräne in der Vorgeschichte (Tabelle 3.8). In der Patientengruppe, welche im Verlauf ein Rezidiv erlitt, fand sich kein Patient mit einer Migräne, so dass wir keinen Hinweis auf die Bedeutung der Migräneanamnese für die Wahl der Sekundärprophylaxe fanden.

4.5.1.4 Vorhofseptumaneurysma

Ein Vorhofseptumaneurysma ist eine Aussackung des Septum primums durch das Foramen ovale. Dieses kann auskultatorisch mit einem systolischen Klick einhergehen (ALEXANDER et al. 1981), wird aber üblicherweise im TEE diagnostiziert (HANLEY et al. 1985, PEARSON et al. 1991a). Es ist sowohl alleine (BELKIN et al. 1987, SCHNEIDER et al. 1990, PEARSON et al. 1991b), als auch in Kombination mit einem OFO (CABANES et al. 1993) als Risikofaktor für einen embolischen Hirninfarkt be-

schrieben. Ein gehäuftes Auftreten wird außerdem in Zusammenhang mit einem Mitralklappenprolaps diskutiert (ABINADER et al. 1988). Es gibt Hinweise auf eine vermehrte Arrhythmie neigung in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas im Sinne von ventrikulären oder supraventrikulären Rhythmusstörungen sowohl bei Neugeborenen (RICE et al. 1988, TORO et al. 1994), als auch bei Erwachsenen (ONG et al. 1982, ILICETO et al. 1983, HANLEY et al. 1985, MORELLI et al. 1995, MÜGGE et al. 1995) mit einer Inzidenz von bis zu 52% (SCHNEIDER et al. 1999). Es wird in den vorgenannten Arbeiten vermutet, dass Bewegungen des Aneurysmas im Herzzyklus mit Dehnung des Endokards derartige Arrhythmien verursachen (ONG et al. 1982). Eine ausführliche Studie zeigte jedoch kürzlich, dass im Falle von Arrhythmien bei dieser Patientengruppe häufig neben dem Vorhofseptumaneurysma auch andere kardialen Auffälligkeiten wie ein vergrößerter Durchmesser des linken Vorhofs oder des linken Ventrikels vorliegen (SCHNEIDER et al. 1999), so dass in dieser Studie nur bei 2 von 26 Patienten mit Vorhofseptumaneurysma und Herzrhythmusstörungen keine weiteren kardialen Auffälligkeiten bestanden.

Die Beobachtung, dass ein Vorhofseptumaneurysma mit erhöhtem Rezidivrisiko einhergeht (MAS und ZUBER 1995, MAS et al. 2001) konnten weder wir noch die Autoren der PICC-Studie (HOMMA et al. 1994) bestätigen.

4.5.2 *Verlaufsuntersuchungen im Vergleich*

Die Kenntnis der Häufigkeit von Rezidivereignissen unter verschiedenen Therapien zur Sekundärprophylaxe ist entscheidend für die Auswahl der geeigneten Maßnahmen nach paradoxer Hirnembolie. Es soll daher im Folgenden ein Überblick über die bisher vorliegenden Untersuchungen unter medikamentöser Behandlung und unter transfemoralem und operativem Verschluss gegeben werden.

4.5.2.1 *Medikamentöse Behandlung*

Die erste Verlaufsuntersuchung (Tabelle 4.4) bei Patienten mit OFO und Hirninfarkt wurde 1995 vorgestellt (MAS und ZUBER 1995) und errechnete eine jährliche Rezidivrate von 3,4% pro Jahr für alle zerebrovaskulären Ereignisse mit einer erhöhten Inzidenz von Rezidiven für Patienten mit der Kombination eines OFO und einem Vorhofseptumaneurysma. Eine im Jahre darauf publizierte Verlaufsstudie mit 140 Patienten teilte eine jährliche Rezidivrate von 3,8% mit und konnte dabei Patienten mit Migräne und mit einem Infarkt im hinteren Strombahngebiet als Risikogruppe identifizieren (BOGOUSLAVSKY et al. 1996).

Eine prospektive und multizentrische Studie wurde im Jahre 2001 vorgestellt (MAS et al. 2001) und stellt zusammen mit der Studie von Homma (HOMMA et al. 2002) bei einem Evidenzniveau von Ib (KUNZ et al. 2000, ELDREDGE 2002, Centre for Evidence based Medicine 2003) die Grundlage für alle fundierten Abschätzungen des Rezidivrisikos dar. Während MAS bei Patienten mit einem Vorhofseptumaneurysma zusätzlich zu einem OFO ein erhöhtes Rezidivrisiko fand, konnte diese Beobachtung von sowohl von HOMMA, als auch in unserer Studie nicht reproduziert werden. HOMMA fand sowohl für die Therapiegruppe unter Warfarin als auch für jene Patienten unter Acetylsalicylsäure keinen signifikanten Unterschied in der Rezi-

Tabelle 4.4 Studien zur Bestimmung von Rezidiv- und Komplikationsrate bei Patienten mit OFO unter medikamentöser Therapie. k. A.: Keine Angaben, ASS: Acetylsalicylsäure

	Therapie	Anzahl[n]; Follow up [Jahre]	TIA und Hirnfarkt pro Jahr	Rezidiv (nur Hirnfarkt) pro Jahr	Kompli- kation
MAS und ZUBER 1995	ASS, Marcumar	132; 1,9	3,4	1,2	0,8 / Jahr
BOGOUSLAVSKY et al. 1996a	ASS, Marcumar	140; 3	3,8	1,9	0
MAS et al. 2001	ASS				
Kein OFO ¹⁾		307; 1–4	5,3	3,9	9 ²⁾
OFO ¹⁾		216; 1–4	6,0	2,8	0,5 ²⁾
OFO und ASS ¹⁾		51; 1–4	15,7	11,8	0
ASS ¹⁾		10; 1–4	0	0	0
NEDELTCHEV et al. 2002	ASS, Marcumar				
1 Ereignis vor Diagnose		115; 2,4±1,9	3,7	1,1	0
Mehrere Ereignisse vor Diagnose		44; 2,4±1,9	9,9	3,6	0
DE CASTRO et al. 2000	ASS	101; 0,3–2,4	2,4 ⁶⁾	k. A.	0
HOMMA et al. 2002	ASS, Marcumar				
Kein OFO		152; 2	k. A.	4,2 / 8,2 ³⁾ 4)	0,2 bzw. 0,08 pro Jahr ⁴⁾ 5)
OFO		98; 2	k. A.	4,8 / 8,9 ³⁾ 4)	
Vorliegende Studie	ASS, Marcumar	90; 0,1–10,1	1,6	0,4	0

¹⁾Die Patientengruppe mit 1-jährigem Nachuntersuchungsintervall wurde berücksichtigt. ²⁾Tod unabhängig von paradoxer Embolie, die Zahl bezieht sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum von 4 Jahren. ³⁾Die 1-Jahresrezidivrate wurde durch Halbieren der 2-Jahresrezidivrate ermittelt und bezieht sich auf die Patienten mit kryptogenem Hirnfarkt (n=250). ⁴⁾Die erste Zahl bezeichnet die Rezidivrate unter Marcumartherapie, die zweite Zahl bezeichnet die Rezidivrate unter Thrombozytenaggregation, die Rezidivrate schließt Todesfälle mit ein. ⁵⁾Eine Aufteilung der Komplikationsrate entsprechend des Vorliegens eines OFO erfolgte in der Originalarbeit nicht. ⁶⁾Die jährliche Rezidivrate wurde aus den Daten der Originalarbeit nach der Formel 2.6 (Seite 30) errechnet.

divhäufigkeit zwischen Patienten mit OFO und Patienten ohne OFO (HOMMA et al. 2002).

Das Gesamtbeobachtungsintervall unserer Studie liegt mit 281 Jahren unterhalb der Werte anderer multizentrischer Verlaufsstudien (MAS et al. 2001, HOMMA et al. 2002). Für die erstgenannte Studie (MAS et al. 2001) ist von einem gesamten Beobachtungszeitraum für Patienten mit OFO, Vorhofseptumaneurysma und deren Kombination zwischen 708 und 961 Jahren und einem Beobachtungsintervall zwischen 748 und 1027 Jahren für die Kontrollgruppe auszugehen, aufgrund der kontinuierlichen Rekrutierung sind aus den publizierten Daten keine genaueren Angaben zu berechnen. Der Beobachtungszeitraum der PICCS Studie (HOMMA et al. 2002) betrug 408 Jahre. Bei einer weiteren Studie (NEDELTCHEV et al. 2002) lag der Gesamtbeobachtungszeitraum bei 382 Jahren (NEDELTCHEV 2003).

In unserer Studie wurden 90 Patienten im Rahmen einer Nachuntersuchung ausgewertet. Es kam bei 5 Patienten zu einem Rezidiv, was mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,1%–3,3% einem aktuarischen Risiko von 1,6% entspricht. Diese Ergebnisse liegen noch unterhalb des bisher publizierten Spektrums von 2,4% pro Jahr (BOGOUSLAVSKY et al. 1996) bis zu 12,5% in 3 Jahren (DE CASTRO et al. 2000b).

Derartig unterschiedliche Angaben sind Folge unterschiedlicher Patientenkollektive, wobei hier beispielhaft das maximale Einschlussalter aufgeführt ist, das von 55 Jahren (MAS et al. 2001) bis hin zu 85 Jahren (HOMMA et al. 2002) reicht.

Auch weitere Risikofaktoren für ein Rezidiv konnten trotz umfangreicher Erhebung möglicher Einflussgrößen in unserer Studie nicht identifiziert werden.

Die Komplikationsrate bei medikamentöser Behandlung ist niedrig, wir beobachteten keinerlei Therapiekomplication. Angaben zur Inzidenz von Therapiekomplicationen wurden allerdings in den begutachteten Studien oft nicht nach Art der Therapie aufgeschlüsselt. Die Angaben liegen zwischen 0,2% pro Jahr (HOMMA et al. 2002) und 0,8% pro Jahr (MAS und ZUBER 1995). Teilweise ist die therapiebedingte Komplikationsrate zusammen mit Komplikationen aufgeführt, welche nicht als Nebenwirkungen der Therapie aufzufassen sind. In unserer Studie fanden sich Komplikationen bei zwei Patienten (Tod), die sicher nicht als Nebenwirkung einer Therapie zu betrachten sind und ebenso wenig Folge eines Rezidivinsultes waren. MAS diskutiert, dass aufgrund der Ergebnisse seiner Studie für die Subgruppe von Patienten mit OFO und Vorhofseptumaneurysma bei einer Rezidivrate für jegliche zerebrovaskulären Ereignisse von 15,7% pro Jahr eine Prophylaxe mit Aspirin nicht ausreichend sei. Dieses stimmt überein mit der Beobachtung an einer selektierten Gruppe von 38 Patienten, an der eine alleinige Therapie mit ASS als Risikofaktor für ein Rezidiv ermittelt wurde (CUJEC et al. 1999).

Als medikamentöse Alternative zu der Gabe von ASS steht, äquivalent zu der Sekundärprophylaxe bei tiefer Beinvenenthrombose (WILLEKE et al. 2002) oder bei absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern (SPAF Study Group 1994), eine Antikoagulation mit Kumarinderivaten (üblicherweise Marcumar®) zur Verfügung. Diese hemmen die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, so dass letztlich funktionsuntüchtige Gerinnungsproteine gebildet werden. Die Folge ist eine längere Blutungszeit und somit auch eine verstärkte Blutungsneigung bei Verletzungen. Marcumar ist ein sehr potentes gerinnungshemmendes Mittel mit der Nebenwirkung von Blutungskomplikationen, teilweise mit tödlichem Ausgang. Die Rate der Blutungskomplikationen nach Marcumar wird üblicherweise im Bereich von 3 auf 100 Patientenjahre angegeben (The European Atrial Fibrillation Trial Study Group 1995), es muss jedoch zur Beurteilung der Komplikationsrate unter Marcumartherapie auf Studien zurückgegriffen werden, die nicht bei der Zielpopulation von Patienten mit paradoxer Hirnembolie durchgeführt wurden. Eine Studie an 565 Patienten unter Marcumar (LANDEFELD und GOLDMAN 1989) zeigt eine kumulative Inzidenz für schwere Blutungskomplikationen von 11% für das erste Behandlungsjahr und 22% für die ersten 4 Behandlungsjahre. Risikopatienten (Alter höher als 65 Jahre, Herzinfarkt, gastrointestinale Blutung, Niereninsuffizienz oder Vorhofflimmern) zeigten eine Inzidenz von 63% in 4 Jahren, während Patienten ohne diese Risikofaktoren lediglich eine Inzidenz von 2% für schwere Blutungskomplikationen aufwiesen. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit kryptogenem Hirninfarkt und offenem Foramen ovale eher der letzteren Gruppe zuzurechnen sind.

Insgesamt liegen die Werte für die jährlichen Blutungskomplikationen zwischen 9% und 15%, wobei der Anteil schwerer Blutungen 2–5% pro Jahr beträgt (LANDEFELD und BEYTH 1993, LEVINE et al. 1995), und das Risiko zu Beginn der Behandlung hoch ist, jedoch im Verlauf niedriger wird (LANDEFELD und BEYTH 1993).

Zusätzlich zu den medizinischen Risikofaktoren für eine Marcumarbedingte Komplikation spielt die Compliance der Patienten für die Höhe der Komplikationsrate eine Rolle. Diese wird bei Schlaganfallpatienten als hoch eingeschätzt (ARNSTEN et al. 1997), allerdings war auffallend, dass die Subgruppe von jungen Männern (mit einem Alter unter 50 Jahre) eher als nicht compliant eingestuft wird. Häufige Blutabnahme zur Therapiekontrolle sind ein weiterer Nachteil der Marcumartherapie so dass in prospektiven Studien eine Abbruchrate von 6% beschrieben wurde (SCHULMAN et al. 1997).

Es ist zu vermuten, dass die Rate von Marcumarassoziierten Nebenwirkungen bei Erfassung im Rahmen von klinischen Studien, ebenso wie die Compliance, höher ist, da im Rahmen von klinischen Studien eine höhere Sorgfalt bezüglich der Aufklärung, Kontrolle und Überwachung der Marcumartherapie gelegt wird als im alltäglichen Einsatz im Sinne des bei klinischen Studien auftretenden Hawthorne Effektes (MAYO 1933, MAYO 1945, TIFFIN und MCCORMICK 1962). Eine ähnliche Situation zeigt sich bei der Karotischirurgie, wobei die perioperative Komplikationsrate in diesen Fällen die von ausgesuchten Studienzentren ist und möglicherweise unterhalb jener liegt, welche in der „Fläche“ anzutreffen ist (CHASSIN 1998).

4.5.2.2 *Behandlung mit transfemoralem Verschluss*

Der transfemorale (perkutane) Verschluss eines Vorhofseptumdefektes wurde vor über 25 Jahren erstmals durchgeführt (KING und MILLS 1974, MILLS und KING 1976, KING et al. 1976, MILLS et al. 1976). Zunächst blieb die Methode im Hintergrund und wurde nur gelegentlich angewendet. Das änderte sich im Verlauf der späten 80er Jahre, auch bedingt durch die Aufmerksamkeit, die der paradoxen Hirnembolie zu Teil wurde, als der transfemorale Verschluss als therapeutische Alternative zur Operation immer häufiger erwogen wurde. Seither sind zahlreiche technische Lösungen für den transfemorale Verschluss eines Vorhofseptumdefektes oder eines offenen Foramen ovale auf den Markt gekommen.

- **Rashkind Device:** Dieses Verschlussystem stand am Beginn der Entwicklung und wird jetzt nicht mehr eingesetzt (RASHKIND 1983)
- **Sideris Buttoned Occluder®** (Ped. cardiol. and Med. Devices, Amarillo, TX, USA): Ein rhombisches Okkludersystem, aufgespannt an Stahldrähten (SIDERIS et al. 1990). Dieses Verschlussystem wurde nach anfänglichen Komplikationen modifiziert und mittlerweile nicht mehr eingesetzt

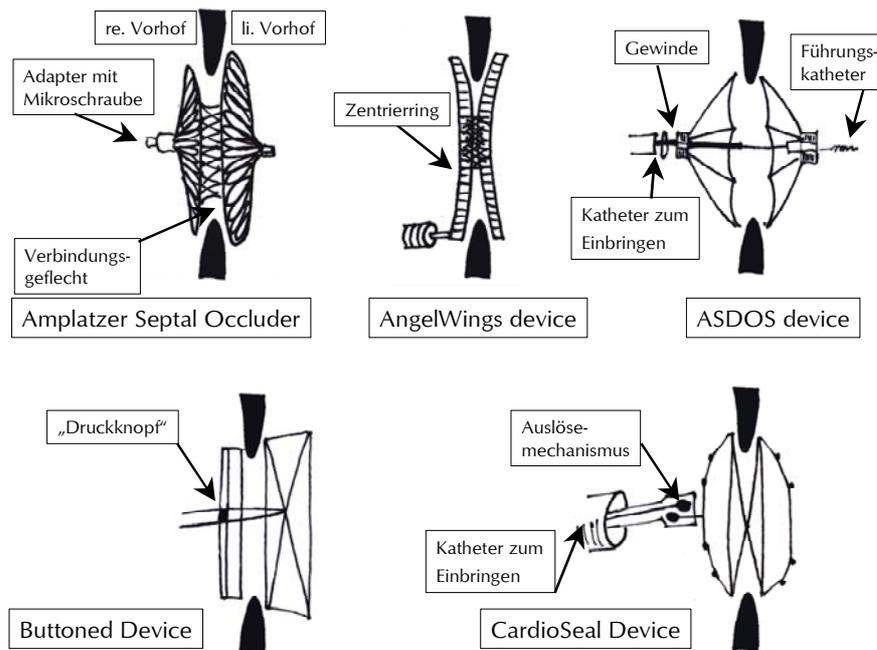


Abbildung 4.1 Schematische Darstellung verschiedener Systeme für den transfemorale Verschluss eines offenen Foramen ovale oder eines Vorhofseptumdefektes

- **CardioSeal®** (NMT Medical Inc, Boston, MA, USA): 2 rechteckige Schirme sind an Aluminiumdrähten aufgespannt und werden nach Platzierung durch einen Ring verbunden (LOCK et al. 1989, PERRY et al. 1993, PIECHAUD 2001)
- **Angel-Wings®** (Microvena Corporation, White Bear Lake, MN): 2 Scheiben aus Dacron und Nitinol werden nach Positionierung in der Mitte verbunden. Dieses Verschlussystem wird aufgrund von Komplikationen nicht mehr eingesetzt (DAS et al. 1993, RICKERS et al. 1998), ein Nachfolgemodell (DAS et al. 2000) ist in Erprobung
- **Monodisk:** Dieses Verschlussystem wird nicht mehr eingesetzt (PAVCHNIK et al. 1993)
- **ASDOS®** (Sulzer-Osypka, Grenzach-Wyhlen, Germany): Es handelt sich um jeweils eine Polyurethane Membran, welche an 5 Doppeldrähten aus Nitinol aufgespannt sind und bei der Implantation nacheinander aufgespannt werden (SIEVERT et al. 1998, O'LAUGHLIN und HARRISON 1999). Das Platzierungssystem erfordert allerdings zusätzlich zum Zugang durch die V. femoralis einen zweiten Katheter in der A. femoralis. Dieses Verschlussystem wird aufgrund von Komplikationen nicht mehr eingesetzt (BABIC 2000)
- **PFO-star®** (Cardia, Burnsville, Minnesota, USA): Es handelt sich um zwei Dacron-Patches, welche an Nitinol Drähten aufgespannt sind (BUTERA et al. 2001), eine Weiterentwicklung ist unter dem Namen

Cardio-Star® erhältlich

- **Amplatzer®** (AGA, Golden Valley, MN, USA): Es handelt sich um ein spezielles Geflecht aus Nitinol Draht, welches beim Herausschieben aus dem Führungssystem zwei scheibenförmige Drahtgeflechte bildet, die im Verlauf endothelialisieren (WALSH et al. 1999, BERGER et al. 1999, CHAN et al. 1999)
- **Helex Septal Occluder®** (W.L. Gore and Associates, Flagstaff, AZ, USA): Ein Polyurethane-Patch ist in Spiralförmigkeit zwischen zwei Scheiben an Nitinol Draht aufgespannt, es handelt sich um eine Einheit, welche so vorgeformt ist, dass beide Seiten eines OFO auf diese Weise verschlossen werden (LATSON et al. 2000)

Im Verlauf der nächsten Jahre erschienen zunehmend Kasuistiken über das Versagen der jeweiligen Schirme oder über Komplikationen nach Implantation. So wurde zunächst bei der Verwendung des Rashkind Device über unvollständigen Verschluss berichtet (SIEVERT et al. 1994). Für das ASDOS Device liegen, vermutlich auch aufgrund der höheren Verbreitung, mehr Komplikationsberichte vor wie z. B. Thrombose, Restshunt, Deformation bis hin zu einer Vorhofperforation mit Hämoperikard, (CHAN et al. 1999) wobei viele Komplikationen bei Anwendung zum Verschluss eines Vorhofseptumdefekts auftraten. Es wird daher empfohlen, dieses System nicht mehr zu verwenden (BÖHM et al. 1997).

Nach Implantation des Amplatzer-Schirms wurde über passagere ST Hebung, passagere AV Block sowie den Verdacht auf eine transitorisch ischämische Attacke berichtet (KRUMSDORF et al. 2001). Patienten nach Implantation des PFO-Star Device zeigen in einer Vergleichsuntersuchung eine hohe Rezidivrate (WAHL et al. 2001), auch operative Entfernung war in Einzelfällen notwendig (BERDAT et al. 2001). Fallbe-

Tabelle 4.5 Studien zur Bestimmung von Rezidiv- und Komplikationsrate bei Patienten mit OFO bei transfemoralem Verschluss

	Therapie	Anzahl [n]; Follow up [Jahre]	TIA und Hirnininfarkt pro Jahr	Rezidiv (nur Hirnininfarkt) pro Jahr	Komplikation
SIEVERT et al. 1998	ASDOS ¹⁾	163(46) ²⁾ ;0,5–3	1,5	0	13 % ²⁾
HUNG et al. 2000	Clamshell, Buttoned, CardioSEAL ³⁾	63;0,1–8,2	6	Keine Angaben	6% („surgical repair“)
WINDECKER et al. 2000	div. Occluder	80;1,6	3,4 ⁴⁾	0	10%
BRUCH et al. 2002	APO, ASO, PFO-Star, CardioSEAL, Starflex ⁵⁾	66;0,1–3,7	0	0	0

¹⁾Atrial Septal Defect Occlusion System, Sulzer Osypka, Rheinfelden, D. ²⁾In 163 Fällen lagen Follow-up Daten vor, dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Patienten mit Vorhofseptumdefekt vom Sekundum Typ, lt. Originalarbeit wurden 46 Patienten mit offenem Foramen ovale eingeschlossen, in der Komplikations- und Rezidivrate wurde nicht zwischen der jeweiligen Indikationsstellung unterschieden. ³⁾Bard Clamshell Septal Occluder Device (Bard, Billerica, MA, USA), Buttoned Device (Ped. cardiol. and Med. Devices, Amarillo, TX, USA), CardioSEAL Septal Occluder, (NMT Medical Inc., Boston, MA, USA). ⁴⁾Bei Patienten mit einem persistierenden Shunt nach transfemoralem Schirmapplikation war das Rezidivrisiko auf 27% erhöht. ⁵⁾APO: Amplatzer PFO Occluder, ASO: Amplatzer Septal Occluder (AGA Medical Corporation, Golden Valley, MN, USA), PFO-Star (Applied Biometrics, Burnsville, MN, USA), CardioSEAL und Starflex (NMT Medical Inc, Boston, MA, USA).

richte geben naturgemäß keinen statistischen Überblick über die tatsächliche Komplikationsrate, da in den jeweiligen Berichten keine Informationen zur Häufigkeit der jeweiligen Verschlussverfahren angegeben werden. Informationen über die Komplikationshäufigkeit in Zusammenhang mit der Implantationshäufigkeit finden sich in monozentrischen Fallserien. Die Komplikationsrate nach transfemoralem Schirmverschluss mit der Notwendigkeit operativer Entfernung liegt in derartigen Untersuchungen bei 3% (SIEVERT et al. 1998). Rezidive nach Verschluss wurden mit einer Inzidenz von 1/46 Patientenjahre (SIEVERT et al. 1998) bzw. 9/259 Patientenjahre (WAHL et al. 2001) berichtet. In einer Fallserie von 80 Patienten mit OFO, welche mit transfemoralem Verschluss behandelt wurden (WINDECKER et al. 2000), ist über ein Rezidivrisiko von 3,4%, welches im Falle eines Residualshunt mit 27% deutlich erhöht war berichtet worden.

Aktuell befindet sich eine Studie über einen direkten Vergleich von medikamentöser Therapie mit dem transfemoralem Schirmverschluss (PC-TRIAL 2003) in der Phase der Rekrutierung, Ergebnisse liegen noch nicht vor, die Rekrutierungsrate liegt allerdings bislang unterhalb der Erwartungen.

4.5.2.3 Operativer Verschluss

Der operative Verschluss (Tabelle 4.6) war für einen langen Zeitraum das einzige Verfahren für einen permanenten Verschluss eines OFO oder eines Vorhofseptumdefektes. Da der morphologische Defekt einschließlich eines Vorhofseptumaneurysmas behoben wird und kein Fremdkörper eingebracht wird, besteht der prinzipielle Vorteil dieses Verfahrens darin, dass paradoxe Embolien definitiv vermieden werden können, ohne dass Risiken einer langfristigen medikamentösen Therapie bestehen (OCHSENFART et al. 1999), erkaufte allerdings durch die Notwendigkeit einer medianen Sternotomie oder Mini-Sternotomie (DEARANI et al. 1999) und einer Operation an der Herz-Lungen-Maschine.

Da ein Restshunt nach Intervention als Risikofaktor für ein Rezidiv ermittelt wurde (WINDECKER et al. 2000) und einer Residualshuntrate von 10% nach operativem Verschluss (DEVUYST et al. 1996) eine Rate von 27% nach perkutanem Verschluss gegenüber steht (WINDECKER et al. 2000), wird diskutiert, ob die operative Methode mit einer höheren Sicherheit der Patienten vor einem Rezidivinsult verbunden ist. In den Diskussionen wird angeführt, dass ein Residualshunt nach transfemoralem Schirmverschluss zwar insgesamt häufig, aber meist von geringer funktioneller Relevanz war (in 16% der Fälle nur 1–5 Übertritte von Mikrobläschen) und lediglich in 11% der Fälle ein Shunt mit funktioneller Relevanz (mehr als 5 Übertritte von Mikrobläschen) nach dem Eingriff nachzuweisen war.

Aus Sicht eines Patienten zählen jedoch keine TEE Befunde, sondern lediglich die periprozeduralen Komplikationen und die Rezidivrate. Die Verlaufsstudie nach operativem OFO Verschluss mit der größten Fallzahl (DEARANI et al. 1999) zeigte eine Rezidivfreiheit für jegliches zerebrovaskuläres Ereignis von 93% im ersten Jahr und 84% über 4 Jahre. Die Komplikationen waren die einer Operation am offenen Herzen (DEARANI et al. 1999) mit einer Morbidität von 21%, welche sich aufteilt in

Tabelle 4.6 Studien zur Bestimmung von Rezidiv- und Komplikationsrate bei Patienten mit OFO bei operativem Verschluss

	Anzahl [n]; Follow up [Jahre]	TIA und Hirnin- farkt / Jahr	Rezidiv (nur Hirnfarkt) / Jahr	Kompli- kation
DEVUYST et al. 1996	30; 2	0	0	0
GUFFI et al. 1996	11; 1	0	0	0
HOMMA et al. 1997 ¹⁾	28; 1,6	19,5	4,9	0
DEARANI et al. 1999	91; 1,9	4,5	0	7,7

¹⁾Eine Erhöhung der Rezidivrate mit einer Odds-Ratio von 2,6 bei einem um 10 Jahre erhöhten Patientenalter wurde festgestellt.

Vorhofflimmern (12%), Perikarderguss mit Notwendigkeit einer Drainage (4%), Nachblutung mit Notwendigkeit der Revision (3%) und Wundinfektion (1%). Zum Vergleich seien hier die Zahlen einer Studie zum perioperativen Verschluss (WIND-ECKER et al. 2000) mit einem Anteil an rezidivfreien Patienten von 92% im 1. Jahr und 84% nach 4 Jahren erwähnt.

Während DEARANI in seiner Patientengruppe bei 91 Patienten in 8 Fällen zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtete, traten in einer anderen Studie (DEVUYST et al. 1996) bei operativem Verschluss an 30 Patienten keinerlei Komplikationen auf. Bei der Follow-up Untersuchung war in der Patientengruppe kein neuer Hirnfarkt oder eine TIA aufgetreten. Allerdings war bei drei Patienten weiterhin ein leichter Shunt durch das operativ verschlossene Foramen ovale im TEE und TCD nachzuweisen, insbesondere bei Patienten, bei denen Einzelnähte anstelle einer doppelten und fortlaufenden Naht verwendet wurden. Im Gegensatz zu DEVUYST beobachtete HOMMA in einer Patientengruppe im Alter von 17–64 Jahre eine Rezidivrate von 19,5% bei einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 13 Monaten (HOMMA et al. 1997). Es wurde eine altersabhängige Zunahme der Rezidivrate festgestellt, vermutlich als Folge konkurrierender Ursachen, wobei allerdings ein Restshunt postoperativ nicht bestimmt wurde. Zusammenfassend liegen bezüglich der operativen Intervention weniger Daten vor als für andere sekundärprophylaktischen Maßnahmen.

4.5.3 Planung zukünftiger Studien

Trotz einer Fallzahl im mittleren Bereich der bisher publizierten Studien konnten in unserer Studie lediglich das Vorliegen von Diabetes und Hypertonie als Risikofaktor für ein früheres Auftreten eines Rezidives identifiziert werden, wobei diese Faktoren nicht als begünstigende, sondern als konkurrierende Risikofaktoren zu einer paradoxen Hirnembolie anzusehen sind.

4.5.3.1 „Recall bias“

In der hier vorgestellten Studie wurde hohe Sorgfalt aufgewendet, um die zuvor ausgewählten Patienten (Gruppe der „intention-to-study“ Patienten) vollständig im Langzeitverlauf zu erfassen 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 gewissenhafte Anwendung dieser Maßnahmen wurde die Zahl der Patienten,

über die keinerlei Follow-up Informationen erhalten werden konnten, auf drei Patienten reduziert. Der Anteil der „lost-to-follow-up“ Patienten liegt mit 3,2% niedrig, es handelte sich bei hierbei ausschließlich um ausländische Patienten, welche sich zum Zeitpunkt des Hirninfarktes nur vorübergehend in Deutschland aufhielten.

4.5.3.2 Patientenselektion

Im Vergleich zu den bisher vorliegenden, prospektiven Verlaufsstudien (MAS et al. 2001, HOMMA et al. 2002) handelt es sich bei unserer Studie um eine prospektive Kohortenstudie, in welcher initial fehlende Daten durch Nachuntersuchung ergänzt wurden. Der Vorteil einer Kohortenstudie wie in unserem Falle besteht in genau definierten Selektionskriterien. Entsprechend Abbildung 4.2 handelt es sich bei unserer Patientengruppe demnach um die „eligible population“ einer definierten Patientengruppe über einen definierten Zeitraum, während in anderen Studien (MAS

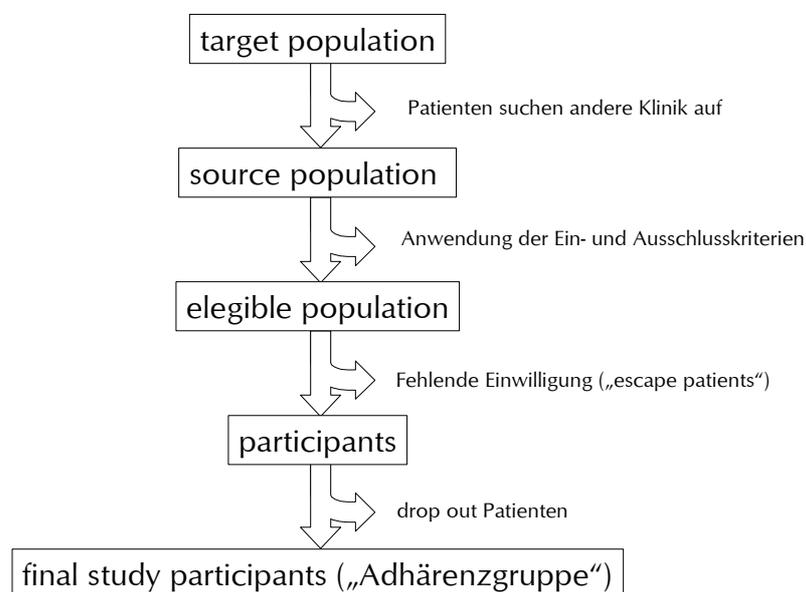


Abbildung 4.2 Darstellung der Selektionsstufen einer klinischen Studie (ELWOOD 2000 modifiziert nach SCHNABEL et al. 2001)

et al. 2001, HOMMA et al. 2002) die Patientenrekrutierung lediglich auf dem Niveau der „Adhärenzgruppe“ (SCHNABEL et al. 2001, ELWOOD 2003) stattfindet. Nur eine weitere Studie verfolgte, ebenso wie unsere Studie, einen populationsbasierten Selektionsansatz (NEDELTCHEV et al. 2002).

4.5.3.3 Beobachtungsintervall, Fallzahl und Power

Die niedrige Rezidivrate erschwert die Planung, Durchführung und Auswertung von Beobachtungsstudien und insbesondere Therapiestudien mit mehr als zwei Therapiearmen. In derartigen Studien muss die niedrige Rezidivrate durch hohe Fallzahlen und lange Beobachtungszeiträume kompensiert werden (OVERELL et al.

2001). In einer Beobachtungsstudie nach transfemoralem Verschluss (WINDECKER et al. 2000) liegt das Rezidivrisiko für alle Endpunkte (TIA, Hirninfarkt oder periphere Embolie) bei 3,4% und damit in der Größenordnung der Rezidivrate, welche Mas bei Patienten mit OFO unter medikamentöser Behandlung beobachtete (MAS et al. 2001) und im Lausanne Schlaganfallregister für kryptogenen Hirninfarkt generell angegeben werden (BOGOUSLAVSKY et al. 1996). Alleine im Vergleich dieser Studien wäre einer invasiven Therapie kein Vorzug zu geben, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die in unserer Studie erhobenen Werte für Rezidivereignisse noch darunter lagen.

Obwohl in der Literatur das Vorliegen einer Migräne (BOGOUSLAVSKY et al. 1996), eines Vorhofseptumaneurysmas (MAS und ZUBER 1995, MAS et al. 2001) und die Anamnese eines früheren Hirninfarktes (NEDELTCHEV et al. 2002) als Risikofaktoren für eine Rezidiv identifiziert wurden, konnten wir diese Ergebnisse trotz eines Beobachtungsintervalls im mittleren Bereich im Vergleich zu den zuvor zitierten Studien nicht bestätigen.

Dabei besteht die Möglichkeit, dass trotz des langen Beobachtungszeitraums und der im Rahmen einer monozentrischen Studie nicht weiter zu steigenden Fallzahl die Power unserer Studie nicht ausreichend war, um einen Risikofaktor zu identifizieren. Eine Fallzahlabeschätzung unter Zugrundelegung der von uns erhobenen Inzidenz potentieller Risikofaktoren führt zu höheren Fallzahlen, als unserer Studie, aber auch bereits laufenden Studien (PC-TRIAL 2003, PEPSIS 2003) zugrunde liegt. Bei der angenommenen Inzidenz eines Risikofaktors (z. B. dem Vorliegen einer Gerinnungsstörung) von 10% in der Gruppe ohne Rezidiv und einer Inzidenz von 40% in der Gruppe mit Rezidiv wäre eine Fallzahl von 64 ausreichend. Bei der in unserer Studie untersuchten Fallzahl von 90 kann ein Risikofaktor für ein Rezidiv innerhalb des durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 3,1 Jahren mit einer Power von 80% bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als solcher identifiziert werden, wenn dieser in einer der beiden Gruppen mit einer 3,3-fach höheren Wahrscheinlichkeit auftritt. Keiner der von uns untersuchten potentiellen Risikofaktoren trat in der Gruppe der Rezidivpatienten auch nur annähernd in einer 3,3-fachen Häufigkeit auf.

Eine Auswertung durch Kaplan-Meier Analyse unter Berücksichtigung des rezidivfreien Intervalls kann bei der vorliegenden Fallzahl einen Risikofaktor mit einer Power von 80% bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% identifizieren, wenn dieser zu einer Reduktion des Medians des symptomfreien Intervalls von 10 Jahre auf 5 Jahre führt. Die hier angewendeten Fallzahlberechnungen setzen jedoch eine Gleichverteilung der jeweiligen Gruppen (z. B. der Gruppen mit und ohne Risikofaktor) voraus, diese Tatsache trifft nur für wenige Faktoren (z. B. Geschlecht) zu, so dass die tatsächliche Power, mit welcher ein potentieller Risikofaktor als solcher identifiziert werden kann, noch geringer ist (HEINECKE und KÖPCKE 1998).

Noch problematischer wird die Durchführung einer Studie, wenn man postuliert, dass unterschiedliche Subgruppen einem unterschiedlich hohen Rezidivrisiko

ausgesetzt sind. Eine Studie mit der oben beschriebenen Fallzahl müsste für alle Subgruppen durchgeführt werden, bei denen ein unterschiedlich hohes Rezidivrisiko im Spontanverlauf bekannt ist. Ein erhöhtes Rezidivrisiko wird momentan für Patienten mit Vorhofseptumaneurysma (MAS et al. 2001), zuvor stattgehabtem Hirninfarkt (NEDELTCHEV et al. 2002), Migräne (BOGOUSLAVSKY et al. 1996), Hypertonie (unsere Studie) und Diabetes mellitus (ebenfalls unsere Studie) postuliert. Für andere Patientengruppen (z. B. Patienten mit Gerinnungsstörung) wird ein erhöhtes Risiko aufgrund theoretischer Annahmen postuliert, ist aber bisher noch nicht in Studien nachgewiesen worden.

Die in unserer Studie beobachteten Patienten erhielten als Sekundärprophylaxe überwiegend ASS und in Einzelfällen Marcumar, entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes. Diese Gruppe entspricht im Hinblick auf die Wahl der Sekundärprophylaxe der Kontrollgruppe des PC-TRIAL (PC-TRIAL 2003). In beiden Fällen erhielten die Patienten das „best medical treatment“, die Entscheidung darüber war in unserer Studie, ebenso wie im laufenden PC-TRIAL, der Entscheidung des behandelnden Arztes überlassen („left to the treating physician“).

Den klinischen Alltag erfasst eine Studie erst, wenn mindestens 3 Therapiearme (ASS, Marcumar, transfemorale Verschluss) untersucht werden, so dass die Fallzahl für eine derartige Studien noch wesentlich höher als in dem zuvor genannten Rechenbeispiel liegt. Daher schlägt OVERELL vor, dass aufgrund der niedrigen Rezidivrate unter Behandlung mit ASS auch diese Option als Therapiearm geprüft wird (OVERELL et al. 2001) und empfiehlt „adaptive randomization techniques“, ohne diese allerdings näher zu beschreiben. Durch derartige Verfahren sollen unterschiedliche klinische Präsentationen (kleine Läsionen, große Läsionen, transiente Symptome, Rezidiv unter medikamentöser Therapie) berücksichtigt werden und in die geeigneten Therapiearme randomisiert werden.

Eine derartig hohe Zahl von Studienteilnehmern kann nur in einer multizentrischen Studie, unter entsprechend hohem Aufwand, eingeschlossen werden. Die vor kurzem initiierten Therapiestudien zeigen Rekrutierung unterhalb der Erwartungen (PC-TRIAL 2003) oder wurden abgebrochen (PEPSIS 2003). Eine Unterstützung derartiger Studien durch eine unabhängige Organisation, äquivalent zu den Studien der Karotischirurgie (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991) wäre wünschenswert in Übereinstimmung mit J. P. Mohr, welcher die Bedeutung der paradoxen Embolie mit den Worten „The patent foramen ovale is the carotid stenosis of the next decade“ (MOHR 2002) hervorhob. Die Rezidivrate beträgt bei einer asymptomatischen Stenose 2% pro Jahr und steigt bei einer symptomatischen Stenose (>70 %) auf 10–15% an (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991). Im Vergleich zu diesen Werten erscheint die Rezidivrate von 1,6% wie in unserer Stichprobe gering. Allerdings zeigt die längerfristige Beobachtung der Stichprobe eine Addition auf 15%. Die im allgemeinen jüngeren Patienten (das Durchschnittsalter in unserer Studie betrug 46,5 Jahre) sehen demnach einem hohen kumulativen Risiko entgegen, vorausgesetzt,

dass das Rezidivrisiko sich im Laufe der Jahre nicht ändert. Langzeituntersuchungen, welche diese Frage beantworten, gibt es jedoch nicht, in unserer Untersuchung trat das letzte Rezidiv 5 Jahre nach dem ersten Insult auf.

4.5.3.4 Aktuelle Verlaufsstudien

Die jährliche Rezidivrate in den vorgenannten Studien für jegliches zerebrovaskuläres Ereignis liegt zwischen 1,6% (unsere Studie) und 3,8% pro Jahr (BOGOUSSLAWSKY et al. 1996) und für einen Hirninfarkt zwischen 0,4% (unsere Studie) und 8,9% pro Jahr (HOMMA et al. 2002). Die Spannweite dieser Zahlen ist auf Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen und zeigt, dass diese Werte nur sehr eingeschränkt miteinander zu vergleichen sind.

Trotz der uneinheitlichen Datenlage wurde bereits 1997 ein Versuch unternommen, mit dem mathematischen Verfahren des „Markov Model“ (SONNENBERG und BECK 1993) die Entscheidungsfindung zu unterstützen (NENDAZ et al. 1997). Unter Zugrundelegung der damaligen Datenlage (MAS und ZUBER 1995, BOGOUSSLAWSKY et al. 1996) zeigte das verwendete Modell bei einer angenommenen Rezidivrate für Hirninfarkt von 0,7% pro Jahr für 30-jährige einen Gewinn von 0,7 quality adjusted life years bei Intervention, welcher für 50-jährige allerdings nicht mehr bestand. Unter Annahme einer Rezidivrate von 7% betrug der Gewinn 14,4 Jahre (30-jährige) bzw. 1,6 Jahre (50-jährige) für die jeweilige Patientengruppe. Unter einer hypothetischen Rezidivrate von 0,8% jährlichem Risiko war der Verzicht auf jegliche Therapie für die Gruppe der über 50-jährigen die Entscheidung der Wahl.

4.5.3.5 Pragmatische Empfehlungen

Die mangelhafte Datenlage findet ihren Ausdruck auch in der Tatsache, dass in verschiedenen Editorials und Übersichtsartikeln die bisher vorhandenen Studien zitiert und diskutiert werden, die jeweiligen Verfasser aus diesen Studien jedoch unterschiedliche Schlussfolgerungen ziehen. So wird in einem Übersichtsartikel (MEIER und LOCK 2003) gefolgert, dass sich aufgrund des geringen Risikos des transfemorale Verschlusses die Indikationsstellung erweitern wird und der transfemorale Verschluss den operativen Verschluss komplett ersetzen wird. Der gleiche Autor (LOCK 2000) hat sich 3 Jahre zuvor, ohne dass zwischenzeitlich neue Daten vorliegen, vorsichtiger ausgedrückt und einen Verschluss („either by catheter or surgery“) lediglich bei Patienten mit großem OFO und bei dem Vorliegen von Kontraindikation für Marcumar bzw. Therapieversagen unter Marcumar empfohlen. In einem anderen Editorial wird außerdem auf die diagnostische Unsicherheit bei der Diagnosestellung einer gekreuzten Embolie hingewiesen, welche vergleichbar sei mit „incriminating a suspect on the basis of the findings of a victim and a bullet hole without actually locating the weapon“ (HALPERIN und FUSTER 2002).

Die Anwendung des transfemorale Verschlusses mit Schirmimplantation muss darüber hinaus die lokalen Zulassungsvorschriften berücksichtigen. Während in Deutschland für die Anwendung eines Medizinproduktes lediglich die CE Zulassung erforderlich ist (HEDLEY-WHYTE und MILAMED 1999, SHEDDEN 1999), benötigt ein „medical device“ in den USA eine spezielle, indikationsbezogene Zulassung bei der

Federal Drug Administration (FDA). Für die Implantation eines Schirmes (CardioSEAL, NMT Medical Inc, Boston, MA, USA) besteht beispielsweise eine Zulassung „...for the closure of a patent foramen ovale (PFO) in patients with recurrent cryptogenic stroke due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale and who have failed conventional drug therapy“ (NMT MEDICAL 2003).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die Konsequenzen aus der Diagnose eines Rechts-Links-Shunt und dem klinischen Verdacht auf paradoxe Hirnembolie nicht endgültig geklärt sind. Die hier vorgestellten Daten können als Planungsgrundlage für eine entsprechende Studie dienen, so dass zum jetzigen Zeitpunkt nur pragmatische Empfehlungen für die Sekundärprophylaxe nach kryptogenem Hirninfarkt bei dem Vorliegen eines kardialen Rechts-Links-Shunt gegeben werden können.

Zunächst sollte im Hinblick auf eine invasive Form der Sekundärprophylaxe in jedem Einzelfall geklärt werden

- ob eine paradoxe Embolie die Ursache des Hirninfarktes ist und
- ob eine Rezidivprophylaxe (über Acetylsalicylsäure hinausgehend) notwendig ist und wenn dies der Fall ist,
- ob eine transfemorale Okklusion, eine Operation oder eine Marcumargabe empfohlen werden soll.

Bei einer Häufigkeit eines OFO von etwa 30% (HAGEN 1984) wird man bei systematischem Screening zufällig ein OFO nachweisen, ohne dass dieser Befund in Zusammenhang mit der Schlaganfallätiologie steht. Eine diffusionsgewichtete Kernspintomographie kann, wie in dieser Arbeit dargelegt, im Falle spezieller Infarktmuster Hinweise auf ein embolisches Ereignis geben (JAUSS et al. 2002a). Weitere Elemente der Kausalitätskette sind neben dem Ausschluss anderer Ursachen (z. B. Dissektion, Vaskulitis) der Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose (STÖLLBERGER et al. 1993) oder der Nachweis eines spontanen Rechts-Links-Shunt, z. B. bei Rechts-herzbelastung.

Bei der Wahl zwischen ASS, Marcumar, Operation und dem transfemoralem Schirmverschluss muss berücksichtigt werden, dass die Rezidivgefahr im Gesamtkollektiv, wie in unserer Studie erhoben, gering ist, und dass es nur wenige Daten über die Langzeitkomplikation bei Schirmverschluss gibt. Daten über die Langzeitkomplikationen von Marcumar liegen vor, sind aber bei einem Patientenkollektiv erhoben worden, welches sich von den Patienten mit paradoxer Hirnembolie im Hinblick auf Alter und Risikofaktoren unterscheidet.

Trotz uneinheitlicher Ergebnisse verschiedener Verlaufsstudien sind auch jene Arbeiten in der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen, welche zeigten, dass das Rezidivrisiko einer Subgruppe (Patienten mit Vorhofseptumaneurysma zusätzlich zum OFO, Patienten mit Rezidivinsulten) erhöht ist, so dass eine Sekundärprävention mit ASS in diesem Fall als nicht ausreichend erscheint. Als therapeutische Option kommen in diesem Fall Marcumar oder eine transfemorale Schirmimplantation in

Betracht, im Falle ausgeprägter morphologischer Vorhofseptumveränderungen kann auch eine Operation empfohlen werden. Der Patient muss über die therapeutischen Alternativen aufgeklärt werden, insbesondere, da es sich bei der Schirmimplantation um eine Entscheidung mit einer lebenslangen Tragweite handelt, während medikamentöse Therapie jederzeit modifiziert bzw. beendet werden kann. Es wird darüber hinaus empfohlen, eine Schirmimplantation im Rahmen einer kontrollierten Studie vornehmen zu lassen um im Interesse zukünftiger Patienten weitere Information für Therapieentscheidungen zu erhalten.

5 Zusammenfassung

Eine paradoxe Embolie kommt als Schlaganfallätiologie in Frage, wenn ein kardialer Rechts-Links-Shunt diagnostiziert wurde und andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Die Diagnosestellung erfolgte bisher durch transösophageale Echokardiographie (TEE) und war in der Frühphase nach Hirninfarkt nur eingeschränkt möglich.

In der vorliegenden Arbeit wird daher ein einfaches, nicht-invasives Untersuchungsverfahren mit transkranieller Dopplersonographie und nicht-lungengängigem Ultraschallkontrastmittel zur Detektion eines Rechts-Links-Shunts vorgestellt (Mikrobläschentest mit Echovist®). Im Vergleich mit dem TEE wurde bei 50 Patienten eine Sensitivität von 0,47 und eine Spezifität von 0,99 unter Ruhebedingungen ermittelt. Eine Untersuchung während eines Valsalva Manövers zur intraatrialen Druckerhöhung im rechten Vorhof konnte die Sensitivität auf 0,91 bei unveränderter Spezifität steigern.

Zur Optimierung und Vereinheitlichung dieser Untersuchungstechnik wurde durch den Verfasser ein strukturiertes Verfahren zur Konsensbildung initiiert. Nach Sichtung der aktuellen Literatur wurde eine Diskussionsgrundlage erstellt und von den Teilnehmern bewertet. Eine Konsenskonferenz unter Federführung des Verfassers stimmte Details der Untersuchungstechnik ab und publizierte die Ergebnisse in einer internationalen Fachzeitschrift.

Eine Untersuchung der Wertigkeit bildgebender Verfahren bei paradoxer Hirnembolie an 87 Patienten zeigte, dass die computertomographisch ermittelte Ausdehnung des Hirninfarktes nicht von der dopplersonographisch bestimmten funktionellen Relevanz eines Rechts-Links-Shunt oder dem Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas abhängt.

Bei der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) kann das Muster der Signalveränderungen Informationen über die Hirninfarktätiologie geben. Bei 32 Patienten bis zum 60. Lebensjahr mit unterschiedlicher Infarktätiologie, unter Ausschluss von Makroangiopathie oder kardialer Emboliequelle, konnte gezeigt werden, dass ein embolisches Läsionsmuster (mehr als eine akute Läsion) im DWI-MRT mit dem Vorliegen eines OFO assoziiert ist (positiver Vorhersagewert = 0,81), während im Falle anderer Ätiologien lediglich mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,13 ein embolisches Muster zu erwarten ist.

Für die Wahl der Sekundärprophylaxe ist die Kenntnis der Rezidivrate nach paradoxer Hirnembolie wichtig. Wir beobachteten daher 90 Patienten mit paradoxer Hirnembolie und medikamentöser Sekundärprophylaxe über einen Zeitraum bis zu 10 Jahren. Das jährliche Risiko für den kombinierten Endpunkt Hirninfarkt oder transitorisch-ischämische Attacke betrug 1,6% (kumulatives Risiko = 15%) und für den Endpunkt Hirninfarkt 0,4% (kumulatives Risiko = 4,2%). Die Kaplan-Meier Schätzung konnte für Patienten mit konkurrierender Ätiologie (Diabetes mellitus, Hypertonie) eine signifikante Verkürzung des rezidivfreien Intervalls aufzeigen.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Rezidivrate nach paradoxer Hirnembolie unter medikamentöser Therapie gering ist, aber nicht völlig vernachlässigt werden kann. Eine generelle Empfehlung, über medikamentöse Sekundärprophylaxe hinausgehend, einen transfemorale oder operativen Verschluss bei offenem Foramen ovale nach Hirninfarkt durchzuführen, kann nicht gegeben werden. Eine derartige Maßnahme sollte Patienten mit offenem Foramen ovale und Vorhofseptumaneurysma oder Rezidivinsult bei Fehlen von konkurrierenden Ursachen vorbehalten bleiben.

6 Literaturverzeichnis

Anmerkung: Die Zitation von Internetquellen erfolgte nach BLEUEL J (2001) Zitation von Internet-Quellen in HUG T (Hrsg) Wie kommt die Wissenschaft zu Wissen. Schneider Verlag, Hohengehren. Auch online im Internet: URL <http://www.bleuel.com/ip-zit.pdf> [PDF-Datei Stand 2003-07-03]

AASLID R (1986) Transcranial Doppler examination techniques. In: AASLID R (Hrsg) Transcranial Doppler Sonography. Springer Verlag, Wien New York 1. Aufl, S 39–59

AASLID R, MARKWALDER TM und NORNES H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57(6) S 769–774

ABINADER EG, ROKEY R, GOLDHAMMER E, KUO LC und SAID E (1988) Prevalence of atrial septal aneurysm in patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 62(16) S 1139–1140

ABOYANS V, LACROIX P, OSTYN E, CORNU E und LASKAR M (1998) Diagnosis and management of entrapped embolus through a patent foramen ovale. *Eur J Cardiothorac Surg* 14(6) S 624–628

ABROUG F, AYARI M, BELGHITH M, BOUDJARIA R, BOUCHOUCHA S (1990) Embolie pulmonaire et embolie paradoxale chez un insuffisant respiratoire chronique en ventilation mecanique. *Rev Pneumol Clin* 46 S 39–42

ADAMS HP JR, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ, BILLER J, LOVE BB, GORDON DL und MARSH EE (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24(1) S 35–41

AGMON Y, KHANDHERIA BK, MEISSNER I, GENTILE F, WHISNANT JP, SICKS JD, O'FALLON WM, COVALT JL, WIEBERS DO und SEWARD JB (1999) Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 99(15) S 1942–1944

ALBERTS MJ, FAULSTICH ME und GRAY L (1992) Stroke with negative brain magnetic resonance imaging. *Stroke* 23(5) S 663–667

ALEXANDER MD, BLOOM KR, HART P, D'SILVA F und MURGO JP (1981) Atrial septal aneurysm: a cause for midsystolic click. Report of a case and review of the literature. *Circulation* 63(5) S 1186–1188

ALTMANN DG, MACHIN D, BRYANT TN und GARDNER MJ (2000) Statistics with confidence (2nd Edition) Universities Press BMJ, Belfast

ANZOLA GP, MAGNANI B, COSTA A, COBELLI M und GIUSTI S (1995a) Clinical correlates of paradoxical embolism. *Eur J Neurol* 2 S 40

ANZOLA GP, MAGONI M, GUINDANI M, ROZZINI L und DALLA VG (1999) Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 52(8) S 1622–1625

ANZOLA GP, RENALDINI E, MAGONI M, COSTA A, COBELLI M und GUINDANI M (1995b) Validation of transcranial Dopplersonography in the Assessment of Patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 5 S 194–198

ARNSTEN JH, GELFAND JM und SINGER DE (1997) Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med* 103(1) S 11–17

BABIC UU (2000) Experience with ASDOS for Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale. *Curr Interv Cardiol Rep* 2(2) S 177–183

BAIRD AE, LOVBLAD KO, SCHLAUG G, EDELMAN RR und WARACH S (2000) Multiple acute stroke syndrome: marker of embolic disease? *Neurology* 54(3) S 674–678

BALLI E, ALFIERI A und DEL CITERNA F (1995) Direct evidence of patent foramen ovale as a route for paradoxical embolism. *Br Heart J* 74(4) S 470

BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M, BURN J und WARLOW C (1991) Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 337(8756) S 1521–1526

BELKIN RN, HURWITZ BJ und KISSLO J (1987) Atrial septal aneurysm: association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke* 18(5) S 856–862

- BELKIN RN, POLLACK BD, RUGGIERO ML, ALAS LL und TATINI U (1994) Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 128(3) S 520–525
- BENTOLILA S, RIPOLL L, DROUET L, MAZOYER E und WOIMANT F (1997) Thrombophilia due to 20210 G→A prothrombin polymorphism and cerebral ischemia in the young. *Stroke* 28(9) S 1846–1847
- BERDAT PA, CHATTERJEE T, PFAMMATTER JP, WINDECKER S, MEIER B und CARREL T (2001) Surgical Management of Complications after Transcatheter Closure of an Atrial Septal Defect or Patent Foramen ovale. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(6) S 1034–1039
- BERGER F, EWERT P, BJORNSTAD PG, DAHNERT I, KRINGS G, BRILLA-AUSTENAT I, VOGEL M und LANGE PE (1999) Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Young* 9(5) S 468–473
- BERTINA RM, KOELEMAN BP, KOSTER T, ROSENDAAL FR, DIRVEN RJ, DE RONDE H, VAN DER VELDEN PA und REITSMA PH (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369(6475) S 64–67
- BERTINA RM und ROSENDAAL FR (1998) Venous thrombosis – the interaction of genes and environment. *N Engl J Med* 338(25) S 1840–1841
- BERTSCH NM, MASTROBATTISTA JM, KAWASHIMA A und KRAMER LA (1997) Antepartum bilateral ovarian vein thrombosis: magnetic resonance imaging diagnosis. *Am J Perinatol* 14(10) S 597–599
- BILLER J, ADAMS HP JR, JOHNSON MR, KERBER RE und TOFFOL GJ (1986a) Paradoxical cerebral embolism: eight cases. *Neurology* 36 S 1356–1360
- BILLER J, JOHNSON MR, ADAMS HP JR, KERBER RE, CORBETT JJ, BRUNO A und LETH RJ (1987) Further observations on cerebral or retinal ischemia in patients with right-left intracardiac shunts. *Arch Neurol* 44 S 740–743
- BILLER J, JOHNSON MR, ADAMS HP JR, KERBER RE, TOFFOL GJ und BUTLER MJ (1986b) Echocardiographic evaluation of young adults with nonhemorrhagic cerebral infarction. *Stroke* 17 S 608–612
- BLERSCH WK, DRAGANSKI BM, HOLMER SR, KOCH HJ, SCHLACHETZKI F, BOGDAHN U und HÖLSCHER T (2002) Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 225(3) S 693–699
- BOGOUSLAVSKY J (1991) Double infarction in one cerebral hemisphere. *Ann Neurol* 30(1) S 12–18
- BOGOUSLAVSKY J, GARAZI S, JEANRENAUD X, AEBISCHER N und VAN MELLE G (1996) Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Neurology* 46(5) S 1301–1305
- BOGOUSLAVSKY J, VAN MELLE G und REGLI F (1988) The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 19 S 1083–1092
- BÖHM J, BITTIGAU K, KÖHLER F, BAUMANN G und KONERTZ W (1997) Surgical removal of atrial septal defect occlusion system-devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 12(6) S 869–872
- BOWIE EJW, THOMPSEN JH, PASCUZZI CA und OWEN CA (1963) Thrombosis and systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 62 S 64–67
- BROWN BB (1968) Delphi Process: A Methodology used for the Elicitation of Opinions of Experts Rand Corporation, Santa Monica CA USA
- BRUCH L, PARSİ A, GRAD MO, RUX S, BURMEISTER T, KREBS H und KLEBER FX (2002) Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. *Circulation* 105(24) S 2845–2848
- BUSHNELL CD und GOLDSTEIN LB (2000) Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 31(12) S 3067–3078
- BUTERA G, BINI MR, CHESSA M, BEDOGNI F, ONOFRI M und CARMINATI M (2001) Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke *Ital Heart J* 2(2) S 115–118
- BUTLER BD (1979) The Lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol* 47 S 537–543

- BUTLER BD und HILLS BA (1985) Transpulmonary passage of venous air emboli. *J Appl Physiol* 59 S 543–547
- CABANES L, MAS JL, COHEN A, AMARENCO P, CABANES PA, OUBARY P, CHEDRU F, GUERIN F, BOUSSER MG und DE RECONDO J (1993) Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 24(12) S 1865–1873
- CAES FL, VAN BELLEGHEM YV, MISSAULT LH, COENYE KE und VAN NOOTEN GJ (1995) Surgical treatment of impending paradoxical embolism through patent foramen ovale. *Ann Thorac Surg* 59(6) S 1559–1561
- CAPLAN LR (1989) Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39(9) S 1246–1250
- CARMINATI M, GIUSTI S, HAUSDORF G, QURESHI S, TYNAN M, WITSENBURG M, HESS J, PIECHAUD JF, BONHOEFFER P, DONTI A, OVAERT C, SIEVERT H, ELZENGA N, TALSMA M, VAN OORT A, ERNST J, GEWILLIG M und DE GEETER B (2000) A European multicentric experience using the CardioSEAL and Starflex double umbrella devices to close interatrial communications holes within the oval fossa. *Cardiol Young* 10(5) S 519–526
- Centre for Evidence-Based Medicine (2003) Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Online im Internet: URL http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp [Stand 2003-07-03]
- CHAN KC, GODMAN MJ, WALSH K, WILSON N, REDINGTON A und GIBBS JL (1999) Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart* 82(3) S 300–306
- CHASSIN MR (1998) Appropriate use of carotid endarterectomy. *N Engl J Med* 339(20) S 1468–1471
- CHATURVEDI S (1998) Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 160(2) S 158–160
- CHENG TO (1976) Paradoxical embolism. A diagnostic challenge and its detection during life. *Circulation* 53(3) S 564–568
- CHENG TO (1991) Impending paradoxical embolism: a rare but important diagnosis. *Br Heart J* 66(3) S 258
- CHENG TO (1998) Pulmonary embolism and impending paradoxical embolism: a role for echocardiography? *Clin Cardiol* 21(8) S 611
- CHENG TO (1999) Impending paradoxical embolism: a transesophageal echocardiographic image. *Clin Cardiol* 22(5) S 328–329
- CHIMOWITZ MI, NEMEC JJ, MARWICK TH, LORIG RJ, FURLAN AJ und SALCEDO EE (1991) Transcranial Doppler ultrasound identifies patients with right-to-left cardiac or pulmonary shunts. *Neurology* 41 S 1902–1904
- COHNHEIM J (1882) Thrombose und Embolie. In: COHNHEIM J, Vorlesungen über allgemeine Pathologie – ein Handbuch für Aerzte und Studierende. Verlag von August Hirschwald, Berlin 2. Aufl, S 165–231
- COMP PC und ESMON CT (1984) Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 311(24) S 1525–1528
- CUJEC B, MAINRA R und JOHNSON DH (1999) Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 15(1) S 57–64
- CUJEC B, POLASEK P, VOLL C und SHUAIB A (1991) Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 22 S 727–733
- CULCLASURE TF und KRUGER M (1997) Images in cardiovascular medicine Impending paradoxical embolus. *Circulation* 95(3) S 753

- DAHLBÄCK B, CARLSSON M und SVENSSON PJ (1993) Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(3) S 1004–1008
- DALKEY NC, ROURKE L und LEWIS R (1972) *Studies in the quality of life; Delphi and decision-making*. Lexington books, Lanham MD USA
- DAMIAN MS, SEIBEL P, REICHMANN H, SCHACHENMAYR W, LAUBE H, BACHMANN G, WASSILL KH und DORNDORF W (1995) Clinical spectrum of the MELAS mutation in a large pedigree. *Acta Neurol Scand* 92(5) S 409–415
- DAS GS, HARRISON JK und O'LAUGHLIN MP (2000) The Angel Wings Das Devices for Atrial Septal Defect Closure. *Curr Interv Cardiol Rep* 2(1) S 78–85
- DAS GS, VOSS G, JARVIS G, WYCHE K, GUNTHER R und WILSON RF (1993) Experimental atrial septal defect closure with a new transcatheter self-centering device. *Circulation* 88(4 Pt 1) S 1754–1764
- DE CASTRO S, CARTONI D, FIORELLI M, RASURA M, ANZINI A, ZANETTE EM, BECCIA M, COLONNESE C, FEDELE F, FIESCHI C und PANDIAN NG (2000a) Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 31(10) S 2407–2413
- DE CASTRO S, CARTONI D, FIORELLI M, RASURA M, BENI S, URANI C, PAPETTI F und FEDELE F (2000b) Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 86(4 Suppl 1) S 51–52
- DE DOMINICIS E, BOSCHELLO M, TREVISAN G und DE NARDIS R (1995) Minaccia di embolia paradossale: visualizzazione diretta mediante ecocardiografia bidimensionale. *G Ital Cardiol* 25(6) S 733–736
- DE LUCIA D, D'ALESSIO D, PEZZELLA S, MAISTO G, DI MAURO C, MAROTTA R, DEL G, V und IACOVIELLO L (1998) A hypercoagulable state in activated protein C resistant patients with ischemic stroke. *Int J Clin Lab Res* 28(1) S 74–75
- DEARANI JA, UGURLU BS, DANIELSON GK, DALY RC, MCGREGOR CG, MULLANY CJ, PUGA FJ, ORSZULAK TA, ANDERSON BJ, BROWN RD JR und SCHAFF HV (1999) Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 100(19 Suppl) S II171–II175
- DEL SETTE M, ANGELI S, LEANDRI M, FERRIERO G, BRUZZONE GL, FINOCCHI C und GANDOLFO C (1998) Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 8(6) S 327–330
- DELBECQ AL, VAN DE VEN AH und GUSTAFSON DH (1975) *Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Processes* Scott Foresman and Company Gelnview IL USA
- DESAI SP, REES C und JINKINS JR (1991) Paradoxical cerebral emboli associated with pulmonary arteriovenous shunts: report of three cases. *Am J Neuroradiol* 12 S 355–359
- DESSOLE S, CAPOBIANCO G, ARRU A, DEMURTAS P und AMBROSINI G (2003) Postpartum ovarian vein thrombosis: an unpredictable event: two case reports and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 267(4) S 242–246
- DESTEFANO V, CHIUSOLO P, PACIARONI K, CASORELLI I, ROSSI E, MOLINARI M, SERVIDEI S, TONALI PA und LEONE G (1998) Prothrombin G₂₀₂₁₀A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 91(10) S 3562–3565
- DEVERALL PB, PADAYACHEE TS, PARSONS S, THEOBOLD R und BATTISTESSA SA (1988) Ultrasound detection of micro-emboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2(4) S 256–260
- DEVUYST G, BOGOUSSLAVSKY J, RUCHAT P, JEANRENAUD X, DESPLAND PA, REGLI F, AEBISCHER N, KARPUZ HM, CASTILLO V, GUFFI M und SADEGHI H (1996) 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* 47(5) S 1162–1166
- DEVUYST G, DESPLAND PA, BOGOUSSLAVSKY J und JEANRENAUD X (1997) Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 38(1) S 21–25

DI TULLIO M, SACCO RL, GOPAL A, MOHR JP und HOMMA S (1992) Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 117(6) S 461–465

DI TULLIO M, SACCO RL, VENKETASUBRAMANIAN N, SHERMAN D, MOHR JP und HOMMA S (1993) Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 24(7) S 1020–1024

DICHGANS M (2002) CADASIL: a monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 13 Suppl 2 S 37–41

DICHGANS M, MAYER M, UTTNER I, BRÜNING R, MÜLLER-HOCKER J, RUNGGER G, EBKE M, KLOCKGETHER T und GASSER T (1998) The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 44(5) S 731–739

DITTRICH R, RITTER MA und DROSTE DW (2002) Microembolus detection by transcranial doppler sonography. *Eur J Ultrasound* 16(1–2) S 21–30

DOPPLER C (1843) Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandl Königl Böhm Ges Wiss Ser 2* S 465–482

DROSTE D, FREUND M, WICHTER T, STYPMANN J, MESTERS R, HENNINGSEN H, NABAVI D, DITTRICH R, HEINDEL W und RINGELSTEIN B (2002a) Paradoxe Hirnembolien als Ursache des Schlaganfalls. *Deutsches Ärzteblatt* 99(5) SA281–A291

DROSTE D, REISNER M, KEMÉNY V, DITTRICH R, SCHULTE-ALTEDORNEBURG G, STYPMANN J, WIDIMSKY P und RINGELSTEIN B (1999a) Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Reproducibility comparison of two agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 30(5) S 1014–1018

DROSTE DW, JEKENTAITE R, STYPMANN J, GRUDE M, HANSBERG T, RITTER M, NABAVI D, NAM EM, DITTRICH R, WICHTER T und RINGELSTEIN EB (2002b) Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of Echovist-200 and Echovist-300 timing of the Valsalva maneuver, and general recommendations for the performance of the test. *Cerebrovasc Dis* 13(4) S 235–241

DROSTE DW, KRIETE JU, STYPMANN J, CASTRUCCI M, WICHTER T, TIETJE R, WELTERMANN B, YOUNG P und RINGELSTEIN EB (1999b) Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 30(9) S 1827–1832

DROSTE DW, LAKEMEIER S, WICHTER T, STYPMANN J, DITTRICH R, RITTER M, MOELLER M, FREUND M und RINGELSTEIN EB (2002c) Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 33(9) S 2211–2216

DROSTE DW, SILLING K, STYPMANN J, GRUDE M, KEMÉNY V, WICHTER T, KUHNE K und RINGELSTEIN EB (2000) Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 31(7) S 1640–1645

DUBOURG O, BOURDARIAS J und FARCOT J (1984) Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right to left shunt through a patent foramen ovale. *J Am Cardiol* 4 S 587–594

DUDLEY DL, GLASER EM, JORGENSON BN und LOGAN DL (1980) Psychosocial concomitants to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Part I. Psychosocial and psychological considerations. *Chest* 77(3) S 413–420

EGERBERG O (1965) Inherited antithrombin deficiency causes thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13 S 516–530

EGRED M, PATEL JC und WALTON S (2001) Impending paradoxical embolism. *Circulation* 103(22) S E113–E114

ELDREDGE JD (2002) Evidence-based librarianship: what might we expect in the years ahead? *Health Info Libr J* 19(2) S 71–77

ELWOOD JM (2003) Selection of Subjects for Study. In: Elwood JM, *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*. Oxford University Press Oxford, New York S 55–93

ERNERUDH J, OLSSON JE und VON SCHENCK H (1990) Antithrombin III deficiency in ischemic stroke. *Stroke* 21(6) S 967

- EVANS A, PEREZ I, YU G und KALRA L (2001) Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke* 32(12) S 2828–2832
- EVERS S, ALTENMÜLLER E und RINGELSTEIN EB (2000) Cerebrovascular ischemic events in wind instrument players. *Neurology* 55(6) S 865–867
- FALK V, WALTHER T, KRANKENBERG H und MOHR FW (1997) Trapped thrombus in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg* 45(2) S 90–92
- FARFEL Z, SHECHTER M, VERED Z, RATH S, GOOR D und GAFNI J (1987) Review of echocardiographically diagnosed right heart entrapment of pulmonary emboli-in-transit with emphasis on management. *Am Heart J* 113(1) S 171–178
- FIELDS RA, TOUBBEH H, SEARLES RP und BANKHURST AD (1989) The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 16(5) S 623–625
- FINK A, KOSECOFF J, CHASSIN M und BROOK RH (1984) Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 74(9) S 979–983
- FRAGOSO YD (1997) Reduction of migraine attacks during the use of warfarin. *Headache* 37(10) S 667–668
- FRISONI GB, DI MONDA V und BARISELLI M (1990) Stroke due to paradoxical embolism. *Ital J Neurol Sci* 11 S 61–64
- FRITZSCH T, SCHARTL M und SIEGERT J (1988) Preclinical and clinical results with an ultrasonic contrast agent. *Invest Radiol* 23 (Suppl 1) S 302–305
- GASS A, HENNERICI MG, GAA J und SCHWARTZ A (1997) Rapid recovery from left hemiplegia. *Lancet* 349(9054) S 772
- GERRATY RP, PARSONS MW, BARBER PA, DARBY DG, DESMOND PM, TRESS BM und DAVIS SM (2002) Examining the lacunar hypothesis with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *Stroke* 33(8) S 2019–2024
- GERRIETS T, TETZLAFF K, LICENI T, SCHÄFER C, ROSENGARTEN B, KOPISKE G, ALGERMISSEN C, STRUCK N und KAPS M (2000) Arteriovenous bubbles following cold water sport dives: relation to right-to-left shunting. *Neurology* 55(11) S 1741–1743
- GIN KG, HUCKELL VF und POLLOCK C (1993) Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 22(7) S 1994–2000
- GLASER EM (1980) Using behavioral science strategies for defining the state-of-the-art. *J Applied Behav Sci* 16 S 79–92
- GOLDSTEIN LB, JONES MR, MATCHAR DB, EDWARDS LJ, HOFF J, CHILUKURI V, ARMSTRONG SB und HORNER RD (2001) Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 32(5) S 1091–1098
- GORDON DL, BENDIXEN BH, ADAMS HP JR, CLARKE W, KAPPELLE LJ und WOOLSON RF (1993) Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: implications for clinical trials. The TOAST Investigators. *Neurology* 43(5) S 1021–1027
- GRAEF LM, LUTSEP HL, NORBASH A und ALBERS GW (1997) Use of fluid attenuating inversion recovery MR angiogram, and diffusion-weighted MRI techniques for assessment of pontine infarction in a patient treated with radiation therapy for pituitary neoplasm. *Neurology* 48(2) S 540–542
- GREAVES M, COHEN H, MACHIN SJ und MACKIE I (2000) Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 109(4) S 704–715
- GRIFFIN JH, EVATL B, ZIMMERMAN TS, KLEISS AJ und WIDEMAN C (1981) Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 68(5) S 1370–1373
- GROLIMUND P (1986) Transmission of ultrasound through the temporal bone. In: AASLID R (Hrsg) *Transcranial Doppler Sonography*. Springer Verlag, Wien New York S 10–21
- GROSS CR, KASE CS, MOHR JP, CUNNINGHAM SC und BAKER WE (1984) Stroke in south Alabama: incidence and diagnostic features — a population based study. *Stroke* 15(2) S 249–255

- GUFFI M, BOGOUSLAVSKY J, JEANRENAUD X, DEVUYST G und SADEGHI H (1996) Surgical prophylaxis of recurrent stroke in patients with patent foramen ovale: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112(2) S 260–263
- HAGEN PT (1984) Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clinical Proceeding* 59 S 17–20
- HALPERIN JL und FUSTER V (2002) Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. *Circulation* 105(22) S 2580–2582
- HAMANN GF, SCHÄTZER-KLOTZ D, FRÖHLIG G, STRITTMATTER M, JOST V, BERG G, STOPP M, SCHIMRIGK K und SCHIEFFER H (1998) Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 50(5) S 1423–1428
- HANKEY GJ, SLATTERY JM und WARLOW CP (1991) The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54(9) S 793–802
- HANLEY PC, TAJIK AJ, HYNES JK, EDWARDS WD, REEDER GS, HAGLER DJ und SEWARD JB (1985) Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 6(6) S 1370–1382
- HARVEY JR, TEAGUE SM, ANDERSON JL, VOYLES WF und THADANI U (1986) Clinically silent atrial septal defects with evidence for cerebral embolization. *Ann Intern Med* 105 S 695–697
- HAUSMANN D, MÜGGE A, BECHT I und DANIEL WG (1992) Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 70(6) S 668–672
- HEDLEY-WHYTE J und MILAMED DR (1999) Equipment standards: history, litigation, and advice. *Ann Surg* 230(1) S 120–127
- HEINECKE A und KÖPCKE W (1998) Fallzahlschätzung für den Vergleich von Häufigkeiten zweier unverbundener Stichproben. Online im Internet: <http://medweb.uni-muenster.de/institute/imib/lehre/skripte/biomathe/bio/fallb.html> [Stand 2003-07-07]
- HEINECKE A und KÖPCKE W (1999) JUMBO – Java-unterstützte Münsteraner Biometrie-Oberfläche – Vierfeldertafel – Sensitivität Spezifität. Online im Internet: <http://medweb.uni-muenster.de/institute/imib/lehre/skripte/biomathe/bio/bio.html> [Stand 2003-07-07]
- HOMMA S, DI TULLIO MR, SACCO RL, MIHALATOS D, LI MANDRI G und MOHR JP (1994) Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 25(3) S 582–586
- HOMMA S, DI TULLIO MR, SACCO RL, SCIACCA RR, SMITH C und MOHR JP (1997) Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 28(12) S 2376–2381
- HOMMA S, SACCO RL, DI TULLIO MR, SCIACCA RR und MOHR JP (2002) Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105(82) S 2625–2631
- HORNER S, NI XS, WEIHS W, HARB S, AUGUSTIN M, DUFT M und NIEDERKORN K (1997) Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 150(1) S 49–57
- HULL RD, CARTER CJ, JAY RM, OCKELFORD PA, HIRSCH J, TURPIE AG, ZIELINSKY A, GENT M und POWERS PJ (1983) The diagnosis of acute recurrent deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation* 67(4) S 901–906
- HUNG J, LANDZBERG MJ, JENKINS KJ, KING ME, LOCK JE, PALACIOS IF und LANG P (2000) Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 35(5) S 1311–1316
- IMAGEJ (2003) Image Processing And Analysis Research Services Branch des National Institute of mental Health. Online im Internet: URL <http://rsb.info.nih.gov/ij/> [Stand 2003-07-03]
- ILICETO S, ANTONELLI G, CHIDDO A und RIZZON P (1983) Two-dimensional echocardiographic recognition of an atrial septal aneurysm. *Int J Cardiol* 2(3–4) S 447–449
- IWATA A, TAKAZAWA K, TANAKA N, TAMURA S, KATO T, OHKUBO T, YOSHIDA M und YAMASHINA A (2000) Impending paradoxical embolism visualized by echocardiography combined with pulmo-

nary embolism: a case report (Originalartikel in japanisch, zitiert nach dem Abstract). *J Cardiol* 36(2) S 123–127

JAUSS M, KAPS M, KEBERLE M, HABERBOSCH W und DORNDORF W (1994) A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 25(6) S 1265–1267

JAUSS M, SCHLEIME C, HÜGENS-PENZEL M, TRAUPE H und KAPS M (2002a) Disclosure of Paradoxical Brain Embolism in Two Stroke Patients with Ultrasound Test for right-to-left Shunt and Diffusion-Weighted MRI. *Cerebrovasc Dis* 14(3–4) S 267–269

JAUSS M, SCHLEIME C, TRAUPE H, COCH M und KAPS M (2002b) Lesion pattern and functional significance of right-to-left shunt in patients with paradoxical brain embolism. *Cerebrovasc Dis* 13 S 25

JAUSS M, ELLSIEPEN A, SIEKMANN R, SCHLEIME C und KAPS M (2002c) Embolische Infarktmuster in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie bei paradoxer Hirnembolie. *Akt Neurol* 29(S2) S 83

JAUSS M, ALLENDÖRFER J, TRAUPE H und KAPS M (2002d) Computertomographische Infarktmerkmale und Shuntvolumen bei Patienten mit paradoxer Hirnembolie *Akt Neurol* 29(S2) S 182

JAUSS M und ZANETTE E (2000) Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 10(6) S 490–496

JEANRENAUD X und KAPPENBERGER L (1991) Patent foramen ovale and stroke of unknown origine. *Cerebrovasc Dis* 1 S 193–202

JOB FP, RINGELSTEIN EB, GRAFEN Y, FLACHSKAMPF FA, DOHERTY C, STOCKMANN A und HANRATH P (1994) Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 74(4) S 381–384

JOHNSON BJ (1951) Paradoxical Embolism. *J Clin Pathol* 4 S 316–332

JONES HR JR, CAPLAN LR, COME PC, SWINTON NW JR und BRESLIN DJ (1983) Cerebral emboli of paradoxical origin. *Ann Neurol* 13(3) S 314–319

KAPLAN EL und MEIER P (1958) Nonparametric estimations from incomplete observations *American Statistical Association Journal* 53 S 457–481

KARNIK R, STÖLLBERGER C, VALENTIN A, WINKLER WB und SLANY J (1992) Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 69(5) S 560–562

KASPER W, GEIBEL A, TIEDE N und JUST H (1992) Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 340(8819) S 561–564

KEARON C, JULIAN JA, NEWMAN TE und GINSBERG JS (1998) Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative*. *Ann Intern Med* 128(8) S 663–677

KEIDAR S, GRENADIER E, BINENBOIM C und PALANT A (1984) Transient right to left atrial shunt detected by contrast echocardiography in the acute stage of pulmonary embolism. *J Clin Ultrasound* 12(7) S 417–419

KELLY J, RUDD A, LEWIS R und HUNT BJ (2001) Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 32(1) S 262–267

KENDALL M und STUART A (1979) *The Advanced Theory of Statistics Vol 2: Inference and relationship* Charles Griffin & Company London

KESSEL-SCHAEFER A, LEFKOVITS M, ZELLWEGER MJ, BRETT W, RUTER F, PFISTERER ME und BUSER P (2001) Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 103(14) S 1928

KHAN KA, YEUNG M und SHUAIB A (1997) Comparative study of 18 gauge and 20 gauge intravenous catheters during transcranial Doppler ultrasonography with saline solution contrast. *J Ultrasound Med* 16(5) S 341–344

KIMURA K, MINEMATSU K, WADA K, YASAKA M, TAGAYA M, KURIBAYASHI S und YAMAGUCHI T (1999) Transcranial Doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Neuroradiol* 20(10) S 1881–1884

- KING TD und MILLS NL (1974) Nonoperative closure of atrial septal defects *Surgery* 75(3) S 383–388
- KING TD, THOMPSON SL, STEINER C und MILLS NL (1976) Secundum atrial septal defect Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 235(23) S 2506–2509
- KISTLER JP und FURIE KL (2000) Carotid endarterectomy revisited. *N Engl J Med* 342(23) S 1743–1745
- KITANO A, SHIMOMURA T, TAKESHIMA T und TAKAHASHI K (1994) Increased 11-dehydrothromboxane B2 in migraine: platelet hyperfunction in patients with migraine during headache-free period. *Headache* 34(9) S 515–518
- KLINGELHÖFER J, SCHWARZE JJ, SANDER D, KUKLA C und WITTICH I (1997) Distribution of ultrasonic medium predicts the territory of cerebral infarction. In: KLINGELHÖFER J, BARTELS E und RINGELSTEIN E, *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. Elsevier, Amsterdam S 494–499
- KLÖTZSCH C, JANSSEN G und BERLIT P (1994) Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 44(9) S 1603–1606
- KOENNECKE HC, BERNARDING J, BRAUN J, FAULSTICH A, HOFMEISTER C, NOHR R, LEISTNER S und MARX P (2001) Scattered brain infarct pattern on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 11(3) S 157–163
- KRONIK G, SCHUH M, POPELAK F, HODLMOSER E, GRASCHOPF D, GLASER F und ROHLA M (1994) Transösophageale Echokardiographie bei nicht-rheumatischem Vorhofflimmern: eine mäßig sensitive Methode zur Abschätzung des Risikos zerebrovaskulärer Komplikationen. *Wien Klin Wochenschr* 106 S 280–282
- KRÜLLS-MÜNCH J, KOINZER-ADAMSCHKE C, HERPOLSHEIMER F, SCHIESSLER A und ANGRES M (1997) Diagnostik und Therapie eines flottierenden Thrombus im offenen Foramen ovale. *Z Kardiol* 86(6) S 474–477
- KRUMSDORF U, KEPPELER P, HORVATH K, ZADAN E, SCHRADER R und SIEVERT H (2001) Catheter closure of atrial septal defects and patent foramen ovale in patients with an atrial septal aneurysm using different devices. *J Interv Cardiol* 14(1) S 49–55
- KRUZER J, WEINBRENNER CE, BORST MM, KOCH TW, KÜBLER W und KUCHE HF (1996) Impending paradoxical embolism and dynamic left ventricular outflow obstruction in a patient with recurrent pulmonary embolism and secondary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 17(9) S 1448–1449
- KU PM, CHENG CC, CHENG BC und HUANG TY (1999) Impending paradoxical embolism: a transesophageal echocardiographic image. *Clin Cardiol* 22(1) S 45
- KUME T, SAITO Y, WATANABE N, AKIYAMA M, KAJI S, KAMIYAMA N, AKASAKA T, YOSHIDA K, FUKUHIRO Y und TANEMOTO K (2002) Thrombus entrapped in a patent foramen ovale of the atrial septum (Original in japanisch, zitiert nach dem Abstract). *Kyobu Geka* 55(9) S 754–757
- KUNZ R, FRITSCHKE L und NEUMAYER H-H (2000) Kritische Bewertung von präventiven oder therapeutischen Interventionen. In: KUNZ R, OLLENSCHLÄGER G, RASPE H, JONITZ G und KOLKMANN FW (Hrsg) *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Deutscher Ärzteverlag, Köln S 120–135
- LANDEFELD CS und BEYTH RJ (1993) Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 95(3) S 315–328
- LANDEFELD CS und GOLDMAN L (1989) Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 87(2) S 144–152
- LANDI G, D'ANGELO A, BOCCARDI E, CANDELISE L, MANNUCCI PM, MORABITO A und ORAZIO EN (1992) Venous thromboembolism in acute stroke Prognostic importance of hypercoagulability. *Arch Neurol* 49(3) S 279–283
- LANE DA, OLDS QJ, BOISCLAIR M, CHOWDHURY V, THEIN SL, COOPER DN, BLAJCHMAN M, PERRY D, EMMERICH J und AIACH M (1995) Antithrombin III mutation database: first update For the Thrombin

and its Inhibitors. Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 70(2) S 361–369

LATSON LA, ZAHN EM und WILSON N (2000) Helix Septal Occluder for Closure of Atrial Septal Defects. *Curr Interv Cardiol Rep* 2(3) S 268–273

LECHAT P, MAS JL, LASCAULT G, LORON P, THEARD M, KLIMCZAC M, DROBINSKI G, THOMAS D und GROSGOGÉAT Y (1988) Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 318 S 1148–1152

LEE RJ, BARTZOKIS T, YEOH TK, GROGIN HR, CHOI D und SCHNITTGER I (1991) Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke* 22 S 734–739

LETHEN H, FLACHSKAMPF FA, SCHNEIDER R, SLIWKA U, KOHN G, NOTH J und HANRATH P (1997) Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 80(8) S 1066–1069

LEUNG DY, BLACK IW, CRANNEY GB, WALSH WF, GRIMM RA, STEWART WJ und THOMAS JD (1995) Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events Role of transthoracic echocardiography. *Stroke* 26(10) S 1820–1824

LEVINE MN, RASKOB G, LANDEFELD S und HIRSH J (1995) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 108(4 Suppl) S 276S–290S

LITTEN M (1880) Ueber embolische Muskelveränderungen und die Resorption tochter Muskelfasern Ein Beitrag von der Ueberwanderung embolischen Materials bei offen gebliebenem Foramen ovale. *Virchows Arch A Pathol Anat Physiol* 7(10) S 281–295

LOCK JE (2000) Patent foramen ovale is indicted but the case hasn't gone to trial. *Circulation* 101(8) S 838

LOCK JE, ROME JJ, DAVIS R, VAN PRAAGH S, PERRY SB, VAN PRAAGH R und KEANE JF (1989) Transcatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies. *Circulation* 79(5) S 1091–1099

LOSCALZO J (1986) Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J* 112 S 141–145

LUTSEP HL, ALBERS GW, DECRESPIGNY A, KAMAT GN, MARKS MP und MOSELEY ME (1997) Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 41(5) S 574–580

LYDEN PD, ZWEIFLER R, MAHDAVI Z und LONZO L (1994) A rapid, reliable, and valid method for measuring infarct and brain compartment volumes from computed tomographic scans. *Stroke* 25(12) S 2421–2428

LYNCH JJ und SCHUCHARD GH (1984) Prevalence of right-to-left Atrial Shunting. *Am J Cardiol* 53 S 1478–1480

MANOUSSAKIS MN, TZIOUFAS AG, SILIS MP, PANGE PJ, GOUDEVENOS J und MOUTSOPOULOS HM (1987) High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 69(3) S 557–565

MARKUS HS, DROSTE DW und BROWN MM (1994) Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet* 343(8904) S 1011–1012

MAROTO LC, MOLINA L, CARRASCAL Y und RUFILANCHAS JJ (1997) Intracardiac thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Eur J Cardiothorac Surg* 12(5) S 807–810

MARQUEZ J, SLADEN A, GENDELL H, BOEHNKE M und MENDELOW H (1981) Paradoxical cerebral air embolism without an intracardiac septal defect Case report. *J Neurosurg* 55(6) S 997–1000

MARTINELLI I, FRANCHI F, AKWAN S, BETTINI P, MERATI G und MANNUCCI PM (1997) The transition G to A at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood* 90(9) S 3806

MARTINELLI I, SACCHI E, LANDI G, TAIOLI E, DUCA F und MANNUCCI PM (1998) High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 338(25) S 1793–1797

MAS JL, ARQUIZAN C, LAMY C, ZUBER M, CABANES L, DERUMEAUX G und COSTE J (2001) Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale Atrial Septal Aneurysm or Both. *N Engl J Med* 345(24) S 1740–1746

MAS JL und ZUBER M (1995) Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale atrial septal aneurysm or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 130(5) S 1083–1088

MAS JL und ZUBER M für die French Study of Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm (1995) Recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and/or atrial septal aneurysm and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *European Journal of Neurology* 2 S 51

MAYER SA, SACCO RL, HURLET-JENSEN A, SHI T und MOHR JP (1993) Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 24(2) S 224–227

MAYO E (1933) The Hawthorne Experiment. In: MAYO E, (Hrsg) *The human problems of an industrial civilization*. The Viking Press, New York S 53–73

MAYO E (1945) Hawthorne and the Western Electric Company: Some further comments on the interview experiment In: MAYO E (Hrsg) *The human problems of an industrial civilization*. The Viking Press, New York, S 68–86

MEACHAM RR III, HEADLEY AS, BRONZE MS, LEWIS JB und RESTER MM (1998) Impending paradoxical embolism. *Arch Intern Med* 158(5) S 438–448

MEIER B und LOCK JE (2003) Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 107(1) S 5–9

MEISTER SG, GROSSMAN W, DEXTER L und DALEN JE (1972) Paradoxical embolism Diagnosis during life. *Am J Med* 53(3) S 292–298

MELTZER RS, TICKNER G, SALINES TP und POPP RL (1980) The source of ultrasound contrast effect. *J Clin Ultrasound* 8 S 121–127

MERRICK NJ, FINK A, PARK RE, BROOK RH, KOSECOFF J, CHASSIN MR und SOLOMON DH (1987) Derivation of clinical indications for carotid endarterectomy by an expert panel. *Am J Public Health* 77(2) S 187–190

MILLS NL und KING TD (1976) Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72(3) S 371–378

MILLS NL, OCHSNER JL und KING TD (1976) Correction of Type C complete atrioventricular canal. Surgical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71(1) S 20–28

MIRODE A, TRIBOUILLOY C, ADAM MC, POULAIN H und LESBRE JP (1993) Diagnostic par échographie d'un thrombus enclavé dans un foramen ovale perméable. A propos d'un cas. *Arch Mal Cœur Vaiss* 86(7) S 1065–1068

MISSLER U, WIESMANN M, FRIEDRICH C und KAPS M (1997) S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 28(10) S 1956–1960

MOHR JP (1988) Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 318(18) S 1197–1198

MOHR JP (2001) Lacunes. In: BARNETT GH, STEIN BM, MOHR JP und YATSU F (Hrsg) *Stroke* Churchill Livingstone, New York Edinburgh 2. Aufl S 539–560

MOHR JP (2002) Medical treatment the PICSS-PFO study (Oral Presentation). *European Stroke Conference Genf* 29 5 –31 5 2000

MOHR JP und BARNETT HJM (1986) Classification of ischemic strokes. In: BARNETT GH, STEIN BM, MOHR JP und YATSU F (Hrsg) *Stroke* Churchill Livingstone, New York Edinburgh 2. Aufl, S 271–284

MOORE TB, CHOW VJ, FERRY D und FEIG SA (1997) Intracardiac right-to-left shunting and the risk of stroke during bone marrow infusion. *Bone Marrow Transplant* 19(8) S 855–856

MORALES-ASIN F, INIGUEZ C, CORNUDELLA R, MAURI JA, ESPADA F und MOSTACERO EE (2000) Patients with acenocoumarol treatment and migraine. *Headache* 40(1) S 45–47

MORELLI S, VOCI P, MORABITO G, SGRECCIA A, DE MARZIO P, MARZANO F und GIORDANO M (1995) Atrial septal aneurysm and cardiac arrhythmias. *Int J Cardiol* 49(3) S 257–265

MOSELEY ME, KUCHARCZYK J, MINTOROVITCH J, COHEN Y, KURHANEWICZ J, DERUGIN N, ASGARI H und NORMAN D (1990) Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol* 11(3) S 423–429

MOTTLEY J, EVERBACH EC, SCHWARZ KQ, SCHLIEF R und MELTZER RS (1993) Decay of ultrasound integrated backscatter from saccharide contrast agent is accelerated by increased pressure. *Circulation (87 Suppl)* S III28

MÜGGE A, DANIEL WG, ANGERMANN C, SPES C, KHANDHERIA BK, KRONZON I, FREEDBERG RS, KEREN A, DENNING K und ENGBERDING R (1995) Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 91(11) S 2785–2792

NABAVI DG, JUNKER R, WOLFF E, LÜDEMANN P, DOHERTY C, EVERS S, DROSTE DW, KESSLER C, ASSMANN G und RINGELSTEIN EB (1998) Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischaemia: a case-control study on 225 patients. *J Neurol* 245(10) S 653–658

NATARAJAN K, KHABIRI H und JUNG S (2000) Case 3 Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM): paradoxical embolism through the arteriovenous fistula can cause brain abscess and infarct. *Am J Roentgenol* 175(3) S 854–858

NEDELTCHEV K, ARNOLD M, WAHL A, STURZENEGGER M, VELLA EE, WINDECKER S, MEIER B und MATTLE HP (2002) Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(3) S 347–350

NEDELTCHEV K (2003) Persönliche Mitteilung [2003-07-03]

NELLESSEN U, DANIEL WG, MATHEIS G, OELERT H, DEPPING K und LICHTLEN PR (1985) Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery. *J Am Coll Cardiol* 5(4) S 1002–1004

NELSON CW, SNOW FR, BARNETT M, MCROY L, WECHSLER AS und NIXON JV (1991) Impending paradoxical embolism: echocardiographic diagnosis of an intracardiac thrombus crossing a patent foramen ovale. *Am Heart J* 122(3 Pt 1) S 859–862

NEMEC JJ, DAVISON MB, MARWICK TH, CHIMOWITZ MI, STOLLER JK, KLEIN AL und SALCEDO EE (1991a) Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with "contrast Doppler" transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 4 S 79–83

NEMEC JJ, MARWICK TH, LORIG RJ, DAVISON MB, CHIMOWITZ MI, LITOWITZ H und SALCEDO EE (1991b) Comparison of transcranial doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of intraarterial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 68 S 1498–1502

NENDAZ M, SARASIN FP und BOGOUSLAVSKY J (1997) How to prevent stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: anticoagulants antiaggregants foramen closure or nothing? *Eur Neurol* 37(4) S 199–204

NISHIMURA RA und TAJIK AJ (1986) The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clinical Proceeding* 61(3) S 211–217

NMT Medical (2003) Cardiac Implants. Clinical Results with CardioSEAL®. Online im Internet: URL http://www.nmtmedical.com/products/ci/fda_disclaimer.htm [Stand 07-07-2003]

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325(7) S 445–453

O'LAUGHLIN MP und HARRISON JK (1999) ASDOS closures: congratulations and technical observations. *Am Heart J* 138(5 Pt 1) S 808–809

OCHSENFART C, HEMMER W, OERTEL F und HANNEKUM A (1999) Chirurgische Therapie des Vorhofseptumaneurysmas mit persistierendem Foramen ovale bei Patienten mit zerebralen Ischämien als alternative Therapie zur lebenslangen Antikoagulation — Befunde und operative Strategie bei 5 Patienten. *Z Kardiol* 88 (11) S 941–947

- OLLENSCHLÄGER G, HELOU A, KOSTOVIC-CILIC L, PERLETH M, RASPE HH, RIENHOFF O, SELBMANN HK und OESINGMANN U (1998) Die Checkliste zur methodischen Qualität von Leitlinien Ein Beitrag zur Qualitätsförderung ärztlicher Leitlinien. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 92(3) S 191–194
- ONG LS, NANDA NC, FALKOFF MD und BAROLD SS (1982) Interatrial septal aneurysm systolic click and atrial tachyarrhythmia – a new syndrome? *Ultrasound Med Biol* 8(6) S 691–693
- OPDYKE DF und BRECHER GA (1950) Effect of normal and abnormal changes of intrathoracic pressure on effective right and left atrial pressures. *Am J Physiol* 160 S 556–566
- OVERELL JR, BONE I und LEES KR (2000) Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 55(8) S 1172–1179
- OVERELL JR, LEES KR und BONE I (2001) Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 103(10) S E56
- PARK RE, FINK A, BROOK RH, CHASSIN MR, KAHN KL, MERRICK NJ, KOSECOFF J und SOLOMON DH (1989) Physician ratings of appropriate indications for three procedures: theoretical indications vs indications used in practice. *Am J Public Health* 79(4) S 445–447
- PARKER C und DEWEY M (2000) Assessing research outcomes by postal questionnaire with telephone follow-up TOTAL Study Group Trial of Occupational Therapy and Leisure. *Int J Epidemiol* 29(6) S 1065–1069
- PATEL MR, SIEWERT B, WARACH S und EDELMAN RR (1995) Diffusion and perfusion imaging techniques *Magn Reson Imaging Clin N Am* 3(3) S 425–438
- PAVCHNIK D, WRIGHT KC und WALLACE S (1993) Monodisk: device for percutaneous transcatheter closure of cardiac septal defects *Cardiovasc Intervent Radiol* 16(5) S 308–312
- PC-TRIAL (2003) Patent Foramen ovale and Cryptogenic embolism Study protocol. Online im Internet: URL http://www.drabo.de/com/dl/pctrtrial_ch.pdf [Stand 2003-07-03]
- PEARSON AC, LABOVITZ AJ, TATINENI S und GOMEZ CR (1991a) Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 17(1) S 66–72
- PEARSON AC, NAGELHOUT D, CASTELLO R, GOMEZ CR und LABOVITZ AJ (1991b) Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 18(5) S 1223–1229
- PEPSIS (2003) Paradoxical Embolism Prevention Study in Ischemic Stroke. Online im Internet: URL <http://www.pepsis.stroke-trial.com/> [Stand 2003-07-03]
- PERRY S und KALBERER JT JR (1980) The NIH consensus-development program and the assessment of health-care technologies: the first two years. *N Engl J Med* 303(3) S 169–172
- PERRY SB, VAN DER VELDE ME, BRIDGES ND, KEANE JF und LOCK JE (1993) Transcatheter closure of atrial and ventricular septal defects. *Herz* 18(2) S 135–142
- PETO R, PIKE MC, ARMITAGE P, BRESLOW NE, COX DR, HOWARD SV, MANTEL N, MCPHERSON K, PETO J und SMITH PG (1976) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient I. Introduction and design. *Br J Cancer* 34(6) S 585–612
- PETO R, PIKE MC, ARMITAGE P, BRESLOW NE, COX DR, HOWARD SV, MANTEL N, MCPHERSON K, PETO J und SMITH PG (1977) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient II. analysis and examples. *Br J Cancer* 35(1) S 1–39
- PIECHAUD JF (2001) Hypoxemia related to right-to-left shunting through a patent foramen ovale: successful percutaneous treatment with the CardioSEAL device. *J Interv Cardiol* 14(1) S 57–60
- POORT SR, ROSENDAAL FR, REITSMA PH und BERTINA RM (1996) 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* 88(10) S 3698–3703
- PULLICINO P, SNYDER W, MUNSCHAUER F, PORDELL R und GREINER F (1996) Interrater agreement of computed tomography infarct measurement. *J Neuroimaging* 6(1) S 16–19
- RANOUX D (1993) Patent foramen ovale: Is Stroke due to Paradoxical Embolism? *Stroke* 24 S 31–34

RASHKIND WJ (1983) Transcatheter treatment of congenital heart disease. *Circulation* 67(4) S 711–716

Report of a WHO Consultation (1999) Definition Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus WHO Genf CH. Online im Internet: URL http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf [Stand 2003-06-21]

REUNER KH, RUF A, GRAU A, RICKMANN H, STOLZ E, JÜTTLER E, DRUSCHKY F und PATSCHEKE H (1998) Prothrombin gene G20210→A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 29(9) S 1765–1769

RICE MJ, McDONALD RW und RELLER MD (1988) Fetal atrial septal aneurysm: a cause of fetal atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 12(5) S 1292–1297

RICKERS C, HAMM C, STERN H, HOFMANN T, FRANZEN O, SCHRADER R, SIEVERT H, SCHRANZ D, MICHEL-BEHNKE I, VOGT J, KECECIOGLU D, SEBENING W, EICKEN A, MEYER H, MATTHIES W, KLEBER F, HUG J und WEIL J (1998) Percutaneous closure of secundum atrial septal defect with a new self centering device ("angel wings"). *Heart* 80(5) S 517–521

RIES S, STEINKE W, NEFF W, SCHINDLMAYR C, MEAIRS S und HENNERICI M (1996) Ischemia-induced migraine from paradoxical cardioembolic stroke. *Eur Neurol* 36(2) S 76–78

RINALDI CA, STEWART AJ und BLAUTH CI (2002) Intracardiac thrombus traversing a patent foramen ovale: impending paradoxical embolism demonstrated by transoesophageal echocardiography. *Int J Clin Pract* 56(3) S 230–231

RINGELSTEIN EB, DROSTE DW, BABIKIAN VL, EVANS DH, GROSSET DG, KAPS M, MARKUS HS, RUSSELL D und SIEBLER M (1998) Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 29(3) S 725–729

RINGELSTEIN EB, KOSCHORKE S, HOLLING A, THRON A, LAMBERTZ H und MINALE C (1989) Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 26(6) S 759–765

RODGERS DM, SINGH S und MEISTER SG (1984) Contrast echocardiographic documentation of paradoxical embolism. *Am Heart J* 107(6) S 1270–1271

ROVAI D, LOMBARDI M, CINI G, MORALES MA, COLONNA M, BECHELLI G, MARINO P, ZANOLLA L, PRIOLI MA und NICOLOSI GL (1991) Echocardiographic contrast imaging of the human right heart: a multicenter study of the efficacy, safety, and reproducibility of intravenous SHU-454. *J Clin Ultrasound* 19(9) S 523–530

SACCO RL, ELLENBERG JH, MOHR JP, TATEMACHI TK, HIER DB, PRICE TR und WOLF PA (1989) Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 25(4) S 382–390

SACCO SE, WHISNANT JP, BRODERICK JP, PHILLIPS SJ und O'FALLON WM (1991) Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 22(10) S 1236–1241

SCHLAUG G, SIEWERT B, BENFIELD A, EDELMAN RR und WARACH S (1997) Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology* 49(1) S 113–119

SCHLIEF R (1988) Echovist: Physikalisch-pharmakologische Eigenschaften Ergebnisse klinischer Prüfungen und Anwendungspotential eines neuartigen Ultraschall-Kontrastmittels. *Jahrbuch der Radiologie Biermann Verlag Münster* S 163–170

SCHLIEF R (1991) Ultrasound contrast agents. *Curr Opin Radiol* 3(2) S 198–207

SCHLIEF R (1996) Developments in echo-enhancing agents. *Clin Radiol* 51 (Suppl 1) S 5–7

SCHLIEF R (1998) Galaktosederivate als Echosignalverstärker. In: BOGDAHN U, BECKER G und SCHLACHETZKI F (Hrsg) Echosignalverstärker und transkraniale Farbduplexsonographie. Blackwell, Berlin Wien S 157–167

SCHLIEF R, ALHASSAN A, WIGGINS J, SCHUMANN W und NIENDORF HP (2002) Safety of the galactose-based ultrasound contrast agent levovist. *Acad Radiol* 9 (Suppl 1) S 240–242

SCHLIEF R, SCHÜRMAN R und NIENDORF HP (1993a) Basic properties and results of clinical trials of ultrasound contrast agents based on galactose. *Ann Acad Med Singapore* 22(5) S 762–767

SCHLIEF R, SCHÜRMAN R, BALZER T, ZOMACK M und NIENDORF H (1993b) Saccharide based contrast agents. In: N NANDA und R SCHLIEF (Hrsg) *Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands S 71–96

SCHLOTTERBECK K, TÄNZER H, ALBER G und MÜLLER P (1997) Zerebrale Luftembolie nach zentralem Venenkatheter. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32(7) S 458–462

SCHMINKE U, RIES S, DAFFERTSHOFER M, STAEDT U und HENNERICI M (1995) Patent foramen ovale: A potential source of cerebral embolism. *Cerebrovasc Dis* 5 S 133–138

SCHNABEL M, SCHMIDT T, TUSCHEN S, LEPPEK R, VASSILIOU T, SCHMIDT M, GOTZEN L und KALUZA G (2001) Selektionseffekte – Ein Problem unfallchirurgischer Studien? Stichprobenselektionseffekte und das Problem der Repräsentativität am Beispiel einer prospektiven randomisierten Studie zur HWS-Beschleunigungsverletzung. *Unfallchirurg* 104(8) S 716–726

SCHNEIDER B, HANRATH P, VOGEL P und MEINERTZ T (1990) Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 16(4) S 1000–1009

SCHNEIDER B, HOFMANN T und MEINERTZ T (1999) Is there an association of atrial septal aneurysm with arrhythmias? *Cardiology* 91(2) S 87–91

SCHUCHLENZ HW, WEIHS W, BEITZKE A, STEIN JJ, GAMILLSCHEG A und REHAK P (2002) Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke* 33(1) S 293–296

SCHULMAN S, GRANQVIST S, HOLMSTRØM M, CARLSSON A, LINDMARKER P, NICOL P, EKLUND SG, NORDLANDER S, LARFARS G, LEIJD B, LINDER O und LOOGNA E (1997) The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 336(6) S 393–398

SCHÜRMAN R und SCHLIEF R (1994) Saccharide-based contrast agents Characteristics and diagnostic potential. *Radiol Med (Torino)* 87(5 Suppl 1) S 15–23

SCHWARZ HP, FISCHER M, HOPMEIER P, BATARD MA und GRIFFIN JH (1984) Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 64(6) S 1297–1300

SCHWARZE JJ, SANDER D, KUKLA C, WITTICH I, BABIKIAN V und KLINGELHÖFER J (1999) Methodological Parameters Influence the Detection of Right-to-left Shunts by Contrast Transcranial Doppler. *Stroke* 30(6) S 1234–1239

SCHWERZMANN M, SELLER C, LIPP E, GUZMAN R, LÖVBALD KO, KRAUS M und KUCHER N (2001) Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med* 134(1) S 21–24

SELBMANN HK (1992) Kriterien für die Beurteilung von Konsenskonferenzen in der Medizin. *Fortschr Med* 110(20) S 377–378

SELIGSOHN U und LUBETSKY A (2001) Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344(16) S 1222–1231

SERENA J, SEGURA T, PEREZ-AYUSO MJ, BASSAGANYAS J, MOLINS A und DAVALOS A (1998) The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 29(7) S 1322–1328

SHEDDEN DJ (1999) CE marking and medical device directives. *Commun Dis Public Health* 2(1) S 73

SHINAR D, GROSS CR, BRONSTEIN KS, LICATA-GEHR EE, EDEN DT, CABRERA AR, FISHMAN IG, ROTH AA, BARWICK JA und KUNITZ SC (1987) Reliability of the activities of daily living scale and its use in telephone interview. *Arch Phys Med Rehabil* 68(10) S 723–728

SIDERIS EB, SIDERIS SE, FOWLKES JP, EHLY RL, SMITH JE und GULDE RE (1990) Transvenous atrial septal defect occlusion in piglets with a "buttoned" double-disk device. *Circulation* 81(1) S 312–318

SIEVERT H, BABIC UU, HAUSDORF G, SCHNEIDER M, HOPP HW, PFEIFFER D, PFISTERER M, FRIEDLI B und URBAN P (1998) Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale with ASDOS device (a multi-institutional European trial). *Am J Cardiol* 82(11) S 1405–1413

SIEVERT H, ENSSLEN R, SPIES H, SCHERER D, MERLE H, SCHULZE R, UTECH A und BAUER U (1994) Nicht-operativer Verschluss des Vorhofseptumdefektes bei Erwachsenen. Erfahrungen mit dem Rashkind- und dem Sideris-Okkluder. *Dtsch Med Wochenschr* 119(40) S 1341–1345

SONNENBERG FA und BECK JR (1993) Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 13(4) S 322–338

SPAF Study Group (1994) Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 343(8899) S 687–691

SPEECHLY-DICK ME, MIDDLETON SJ und FOALE RA (1991) Impending paradoxical embolism: a rare but important diagnosis. *Br Heart J* 65(3) S 163–165

SPENCER MP, CAMPBELL SD, SEALEY JL, HENRY FC und LINDBERGH J (1969) Experiments on decompression bubbles in the circulation using ultrasonic and electromagnetic flowmeters. *J Occup Med* 11(5) S 238–244

SRIVASTAVA TN und PAYMENT MF (1997) Paradoxical Embolism – Thrombus in Transit through a Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* 337 S 681

STARKWEATHER DB, GELWICKS L und NEWCOMER R (1975) Delphi forecasting of health care organization Inquiry 12(1) S 37–46

STEINER MM, DI TULLIO MR, RUNDEK T, GAN R, CHEN X, LIGUORI C, BRAININ M, HOMMA S und SACCO RL (1998) Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 29(5) S 944–948

STEJSKAL E, TANNER J (1965) Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 42 S 288–292

STÖLLBERGER C, FINSTERER J und SLANY J (2002) Why is venous thrombosis only rarely detected in patients with suspected paradoxical embolism? *Thromb Res* 105(2) S 189–191

STÖLLBERGER C, SLANY J, SCHUSTER I, LEITNER H, WINKLER WB und KARNIK R (1993) The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 119(6) S 461–465

Subcommittee on Definition and Prevalence of the 1984 Joint National Committee (1985) Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment, and control in the United States. *Report Hypertension* 7(3) S 457–468

SVENSSON PJ und DAHLBÄCK B (1994) Resistance to activated protein CAs a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 330(8) S 517–522

SZTAJZEL R, GENOUD D, ROTH S, MERMILLOD B und FLOCH-ROHR J (2002) Patent foramen ovale a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 13(2) S 102–106

TAILLEFER R, EDELL S, INNES G und LISTER-JAMES J (2000) Acute thromboscintigraphy with (99m)Tc-apcitide: results of the phase 3 multicenter clinical trial comparing 99m Tc-apcitide scintigraphy with contrast venography for imaging acute DVT Multicenter Trial Investigators. *J Nucl Med* 41(7) S 1214–1223

TANNE D, D'OLHABERRIAGUE L, SCHULTZ LR, SALOWICH-PALM L, SAWAYA KL und LEVINE SR (1999) Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology* 52(7) S 1368–1373

TANNE D, D'OLHABERRIAGUE L, TRIVEDI AM, SALOWICH-PALM L, SCHULTZ LR und LEVINE SR (2002) Anticardiolipin antibodies and mortality in patients with ischemic stroke: a prospective follow-up study. *Neuroepidemiology* 21(2) S 93–99

TANNE D, TRIPLETT DA und LEVINE SR (1998) Antiphospholipid-protein antibodies and ischemic stroke: not just cardiolipin any more. *Stroke* 29(9) S 1755–1758

TANUS-SANTOS JE und MORENO JH (1999) Pulmonary embolism and impending paradoxical embolism: a role for transesophageal echocardiography? *Clin Cardiol* 22(2) S 158–159

TEAGUE SM und SHARMA MK (1991) Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 22 S 740–745

- THALER E und LECHNER K (1981) Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 10(2) S 369–390
- The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group (1989) Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke* 20(7) S 844–849
- The Dutch TIA Study Group (1988) The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. *Stroke* 19(4) S 512–517
- The European Atrial Fibrillation Trial Study Group (1995) Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 333(1) S 5–10
- TIFFIN J und MCCORMICK EJ (1962) The measurement of attitudes and morale. In: TIFFIN J und MCCORMICK EJ (Hrsg) *Industrial psychology*. George Allen & Unwin Ltd, London 2. Aufl, S 302–326
- TORO L, WEINTRAUB RG, SHIOTA T, SAHN DJ, SAHN C, McDONALD RW, RICE MJ und HAGEN-ANSERT S (1994) Relation between persistent atrial arrhythmias and redundant septum primum flap (atrial septal aneurysm) in fetuses. *Am J Cardiol* 73(9) S 711–713
- TOSCHI V, MOTTA A, CASTELLI C, PARACCHINI ML, ZERBI D und GIBELLI A (1998) High prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 29(9) S 1759–1764
- TOSETTO A, RUGGERI M, CASTAMAN G und RODEGHIERO F (1997) Inherited abnormalities of blood coagulation in juvenile stroke. A case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 8(7) S 397–402
- TRIVEDI VM (1982) Measurement of task delegations among nurses by nominal group process analysis *Med Care* 20(2) S 154–164
- TUHRIM S, RAND JH, WU XX, WEINBERGER J, HOROWITZ DR, GOLDMAN ME und GODBOLD JH (1999) Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 30(8) S 1561–1565
- VAN DE VEN AH und DELBECQ AL (1972) The nominal group as a research instrument for exploratory health studies. *Am J Public Health* 62(3) S 337–342
- VAN PUJENBROEK EP, EGBERTS JF, TROOSTER JF und ZOMERDIJK J (1996) Reduction of migrainous headaches during the use of acenocoumarol. *Headache* 36(1) S 48
- VAN SWIETEN JC, KOUDSTAAL PJ, VISSER MC, SCHOUTEN HJ und VAN GIJN J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19(5) S 604–607
- VANDENBROUCKE JP, KOSTER T, BRIET E, REITSMA PH, BERTINA RM und ROSENDAAL FR (1994) Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344(8935) S 1453–1457
- VON REUTERN G-M, KAPS M und VON BÜDINGEN HJ (2000) Doppler- und Duplexsonographie der intrakraniellen Hirnarterien. In: VON REUTERN G-M, KAPS M und VON BÜDINGEN HJ, *Ultraschall-diagnostik der hirnersorgenden Arterien*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 3. Aufl, S 124–158
- WAHL A, MEIER B, HAXEL B, NEDELTCHEV K, ARNOLD M, EICHER E, STURZENEGGER M, SEILER C, MATTLE HP und WINDECKER S (2001) Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 57(7) S 1330–1332
- WALSH KP, WILMSHURST PT und MORRISON WL (1999) Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart* 81(3) S 257–261
- WARACH S, CHIEN D, LI W, RONTAL M und EDELMAN RR (1992) Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 42(9) S 1717–1723
- WARACH S, GAA J, SIEWERT B, WIELOPOLSKI P und EDELMAN RR (1995) Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 37(2) S 231–241
- WARACH S, MOSLEY M, SORENSEN AG und KOROSHETZ W (1996) Time course of diffusion imaging abnormalities in human stroke (letter). *Stroke* 27(7) S 1254–1256

WEBSTER MW, CHANCELLOR AM, SMITH HJ, SWIFT DL, SHARPE DN, BASS NM und GLASGOW GL (1988) Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 2 S 11–12

WEIH M und VILLRINGER A (2001) Coagulopathies in Ischemic Stroke (Letter). *Stroke* 32 S 1234

WILLEKE A, GERDSEN F, BAUERSACHS RM und LINDHOFF-LAST E (2002) Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Dt Ärztebl* 99(31–32) SA2111–A2118

WILLIAMSON JW (1978) Formulating priorities for quality assurance activity Description of a method and its application. *JAMA* 239(7) S 631–637

WILMSHURST PT, NIGHTINGALE S, WALSH KP und MORRISON WL (2000) Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 356(9242) S 1648–1651

WINDECKER S, WAHL A, CHATTERJEE T, GARACHEMANI A, EBERLI FR, SEILER C und MEIER B (2000) Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 101(8) S 893–898

WINGEN MJ und GÜNTHER RW (2001) Pulmonale Arteriovenöse Fisteln. *Dt Ärztebl* 98 S 1326–1330

WOLF PA, ABBOTT RD und KANNEL WB (1987) Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 147(9) S 1561–1564

WOOLFENDEN AR, TONG DC, MARKS MP, ALI AO und ALBERS GW (1998) Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 51(1) S 183–188

ZANETTE EM, MANCINI G, DE CASTRO S, SOLARO M, CARTONI D und CHIAROTTI F (1996) Patent foramen ovale and transcranial Doppler Comparison of different procedures. *Stroke* 27(12) S 2251–2255

ZERIO C, CANTERIN FA, PAVAN D und NICOLOSI GL (1995) Spontaneous closure of a patent foramen ovale and disappearance of impending paradoxical embolism after fibrinolytic therapy in the course of massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 76(5) S 422–424

ZIVELIN A, GITEL S, GRIFFIN JH, XU X, FERNANDEZ JA, MARTINOWITZ U, COHEN Y, HALKIN H, SELIGSOHN U und INBAL A (1999) Extensive venous and arterial thrombosis associated with an inhibitor to activated protein C. *Blood* 94(3) S 895–901

7 Danksagungen

Ich danke meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. med. M. Kaps für die kontinuierliche Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit und die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit anfertigen zu können. Durch Kreativität, kritische Fragestellungen, Diskussion und Hinterfragen von Ergebnissen verstand er es, die für meine klinischen und wissenschaftlichen Werdegang notwendigen, fruchtbaren Anregungen zu geben.

Den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, welche direkt zu Ergebnissen und deren Darstellung in dieser Arbeit beigetragen haben, namentlich Frau C. Solbach (jetzt Kreiskrankenhaus Alfeld / Leine), Dr. Stolz (Giessen) Herrn Schmelzer (Giessen) und Dr. Madlener (Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim).

Herrn Prof. Schröder (Sektion Gerontopsychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik Heidelberg) für die langjährige Begleitung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit im kritischen Diskurs und die wertvollen Anregungen bei der Durchsicht der Arbeit.

Dr. M. Coch, Dr. M. Grebe und Dr. M. Heidt von der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Innere Medizin – Kardiologie und Angiologie des Zentrums für Innere Medizin sowie dessen Leiter, Herrn Prof. Dr. med. H. Tillmanns, für die Erhebung der kardiologischen Befunde und die freundliche Genehmigung zur Darstellung im Rahmen dieser Arbeit.

Dr. W. R. Waas, ebenfalls von der Medizinischen Klinik und Poliklinik I für die kritische Durchsicht dieser Arbeit mit dem kritischen Blick eines Kardiologen.

Prof. H. Traupe, Zentrum für Radiologie, Abt. Neuroradiologie und seinem Team, namentlich Frau Dr. med. M. Hügens-Penzel für die Unterstützung bei der Auswertung der Neuroradiologischen Befunde.

Dem ärztlichen und pflegerischen Team der Neurologischen Universitätsklinik Giessen für die direkte und indirekte Hilfestellung, welche ich während der Durchführung der Habilitation erfahren durfte.

Meinen akademischen Lehrern Herrn Prof. W. Hacke, Herrn Prof. W. Dorn-dorf, Herrn Prof. C. Mundt und Herrn Prof. D. Kömpf für die umfassende klinische Ausbildung und insbesondere für deren Bestrebungen, ständig eine Verbindung zwischen klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen herzustellen.

PD Dr. med. D. Krieger, Dept. of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA für den seit Jahrzehnten bestehenden klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch, welcher auch in diese Arbeit eingeflossen ist.

Und nicht zuletzt den Mitarbeiterinnen des Ultraschalllabors der Neurologischen Universitätsklinik Lübeck (Frau A. Jahn) und Giessen (Frau U. Reitz und Frau H. Reckhaus), deren praktische Erfahrung nur noch von ihrer Einsatzbereitschaft überboten wird.

8 Lebenslauf

geboren: 19.8.62 in Hamburg

Schulbildung

1969 – 1973 Besuch der Grundschule Neu-Schönningstedt
1973 – 1982 Besuch des Gymnasiums, Abiturprüfung an der Lauenburgischen Gelehrtenschule Ratzeburg
1983 – 1984 Zivildienst im St.Thomas-Wohnheim für chronisch psychisch Kranke, Heidelberg

Studium

Okt. 84 Studium der Biologie in Heidelberg
Okt. 85 Studium der Medizin in Heidelberg
Aug. 87 Physikum
Aug. 88 1. Staatsexamen
Aug. 90 2. Staatsexamen
Okt. 90 – Sept. 91 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Heidelberg mit Wahlfach Neurologie
29. Okt. 91 3. Staatsexamen

Facharztweiterbildung

- Nov. 91 – Dez. 96 Facharztweiterbildung an der neurologischen Universitätsklinik Giessen (Leitung: Prof. Dorndorf), ab Mai 93 als Assistenzarzt
- Jan. 97 – Aug. 98 Facharztweiterbildung an der psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg (Leitung: Prof. Mundt) in der Sektion Gerontopsychiatrie (Prof. J. Schröder)
- Mai 98 Facharztanerkennung „Neurologie“
- Aug. 98 – Mai 99 Stationsarzt der Stroke Unit an der neurologischen Universitätsklinik Lübeck (Leitung: Prof. Kömpf)
- ab Juni 99 Oberarzt an der neurologischen Universitätsklinik Giessen (Leitung: Prof. Kaps), dabei zuständig für Notaufnahme, Stroke Unit und Intensivstation

Promotion

30. April 92 „Normwerte und Einsatzmöglichkeiten der transkraniellen elektrischen und magnetischen Kortexstimulation zur intraoperativen Überwachung des motorischen Systems“

Qualifikationen

- März. 93 Fachkunde Strahlenschutz
- Nov. 93 Fachkunde Rettungsdienst („Notarztschein“)
- Nov. 97 Fachkunde Leitender Notarzt
- Mai 00 Fakultative Weiterbildung „klinische Geriatrie“
- März 02 Fakultative Weiterbildung „Neurologische Intensivmedizin“

Zertifikate der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN)

- Juli 96 EEG-Zertifikat
- Feb. 97 EMG-Zertifikat
- Nov. 97 EP-Zertifikat
- Feb. 02 Ultraschall-Zertifikat

Zertifikate der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

- Okt. 02 Ausbildungsleiter
- Okt. 02 Seminarleiter

Ausländische Examina

Feb. 94	Amerikanisches Examen für Medizin (USMLE) Step 1
Aug. 94	Amerikanisches Examen für Medizin (USMLE) Step 2
Dez. 94	Certificate of the Educational Commission for Foreign Medical Graduates
Dez. 94	Amerikanisches Examen für Medizin (USMLE) Step 3

sonstige ärztliche Tätigkeiten

Seit Dez. 93	Notfallvertretungsdienst der Kassenärztlichen Vereinigung in Ehringshausen, Dillenburg und Pohlheim
Seit Aug. 94	Tätigkeit als Notarzt im Rettungswesen in Giessen und Lich

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

1992	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
1992	Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM)
1996	Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN)
1999	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Sonstige klinische Tätigkeiten

ab 2002	Transplantationsbeauftragter der Neurologischen Universitätslinik Giessen
ab 2002	Hygienebeauftragter der Neurologischen Universitätslinik Giessen

Tätigkeiten als Reviewer

2000 und 2001	Stroke
2002 und 2003	Cerebrovascular diseases
2003	Journal of Neurocritical care
2003	Journal of Neuroimaging