



Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer)

**Untersuchung des Zusammenhangs von persistierendem Foramen
ovale, APC-Resistenz und Schlaganfallrisiko anhand des 10-Jahres-
Follow-Up von 970 neurologischen Patienten**

Christoph Raffael Dominik Thaler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zu Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Zahnheilkunde (Dr. med. dent.) genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

- 1.** Priv.- Doz. Dr. J. H. Poppert
- 2.** Univ. – Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 15.12.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.12. 2015
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungen	Seite 4
2. Einleitung	Seite 5
a. Schlaganfall	Seite 5
b. Persistierendes Foramen ovale	Seite 8
c. Zusammenhang von persistierendem Foramen ovale und Hirninfarkt	Seite 10
d. APC-Resistenz/ Faktor-V-Leiden Mutation	Seite 11
e. Zusammenhang von APC-Resistenz und Hirninfarkt	Seite 13
f. Problematik	Seite 14
g. Fragestellung:	Seite 14
I. Besteht bei persistierenden Foramen ovale ein erhöhtes Apoplexrezidivrisiko?	Seite 14
II. Besteht bei APC-Resistenz ein erhöhtes Apoplexrezidivrisiko?	Seite 14
III. Besteht bei persistierenden Foramen ovale und APC-Resistenz ein erhöhtes Apoplexrezidivrisiko?	Seite 14
3. Patienten, Material und Methoden	Seite 15
a. Patienten	Seite 15
I. Ein- und Ausschlusskriterien	Seite 15
II. Zeitpunkt der Untersuchung	Seite 15
III. Ethikkommission	Seite 15
IV. Echokardiographie	Seite 15
V. Doppler-Sonographie und Embolieaufzeichnung	Seite 15
b. Diagnostik der APC-Resistenz	Seite 17
I. Diagnosestrategie	Seite 17
II. Probenmaterial	Seite 18
III. Funktionelle Gerinnungsuntersuchung	Seite 18
IV. Molekularbiologische Diagnostik	Seite 19
V. Qualitätskontrolle	Seite 21
c. Datenerhebung	Seite 21
I. Beobachtungszeitraum	Seite 21
II. Vorgehensweise	Seite 22
d. Statistik	Seite 24
4. Ergebnisse	Seite 25
a. Eingeschlossene und Nicht-Eingeschlossene Patienten	Seite 25
b. Risiko für Schlaganfallrezidiv und Tod mit und ohne APC-Resistenz	Seite 27
c. Risiko für Schlaganfallrezidiv und Tod mit und ohne persistierendem Foramen ovale	Seite 34
d. Risiko für Schlaganfallrezidiv und Tod unter gleichzeitiger Berücksichtigung von APC-Resistenz und persistierendem	

Foramen ovale	Seite 40
e. Kernaussagen der statistischen Analyse	Seite 49
5. Diskussion	Seite 50
a. Eingeschlossene und Nicht-Eingeschlossene Patienten	Seite 50
b. Vergleich von Patienten mit und ohne APC-Resistenz	Seite 52
c. Vergleich von Patienten mit und ohne persistierendem Foramen Ovale	Seite 55
d. Vierergruppenvergleich	Seite 59
e. Stärken und Schwächen der Studie	Seite 63
f. Schlussfolgerung	Seite 64
g. Ausblick	Seite 65
6. Zusammenfassung	Seite 66
7. Danksagung	Seite 68
8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	Seite 69
9. Literaturverzeichnis	Seite 72
10. Anhang	Seite 78

Abkürzungen

PFO: persistierendes Foramen ovale

CT: Computertomographie

MRT: Magnetresonanztomographie

TIA: transitorische ischämische Attacke

APC-Resistenz: Resistenz gegen aktiviertes Protein C

TOAST-Klassifikation: Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment Klassifikation

RLS: Rechts Links Shunt

APC: aktiviertes Protein C

ACM: Arteria cerebri media

SR: Schlaganfallrezidiv

HR: Hazard-Ratio

PCR: polymerase chain reaction

appT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

RFLP: Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus

FRET: Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer

FU: Follow Up

1. Einleitung

a. Schlaganfall

Zu den heutzutage mit der höchsten Inzidenz auftretenden neurologischen Erkrankungen zählt der ischämische Schlaganfall beziehungsweise die transitorische ischämische Attacke (TIA) (WHO, 2004). Da diese klinischen Erscheinungsbilder häufig durch arterio-arteriell-embolische Ereignisse hervorgerufen werden, sind neben den Lebensgewohnheiten, die Embolien hervorrufen können, wie zum Beispiel Adipositas, Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen und Nikotinabusus, auch immer Grunderkrankungen wie beispielsweise Vorhofflimmern, die eine Prädisposition für Thrombembolien darstellen, zu berücksichtigen.

Die Weltgesundheitsorganisation definiert einen Schlaganfall folgendermaßen: „Ein Schlaganfall wird durch die Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns ausgelöst, gewöhnlicherweise wenn ein Blutgefäß reißt oder durch ein Gerinnsel verstopft wird. Dies unterbricht die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung und verursacht dadurch einen Schaden des Gehirngewebes.“ (WHO, 2014) Wie die Definition der WHO bereits zeigt, unterscheidet man pathogenetisch zwischen Schlaganfällen durch vaskuläre Hirnblutungen und solchen durch zerebrale Ischämien, wobei letztere etwa 85 % der auftretenden Schlaganfälle ausmachen (Hacke, 2010, Masuhr, 1989).

Vaskuläre Hirnblutungen treten meist in Form einer hypertensiven Massenblutung, eines intrazerebralen Hämatoms oder einer Subarachnoidalblutung auf (Hacke, 2010). Da diese Arbeit sich mit thrombembolischen Ereignissen befasst wird an dieser Stelle nicht weiter auf vaskuläre Hirnblutungen eingegangen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen heutzutage zu den am häufigsten auftretenden Krankheiten in den Industrienationen. Es zeigt sich auch eine stetige Zunahme in den Ländern der Dritten Welt. Als Hauptmanifestation stellt sich nach dem Herzinfarkt am häufigsten der Schlaganfall (WHO, 2004) dar. Nach jüngsten Untersuchungen tritt der Schlaganfall in Europa mit einer Inzidenz von etwa 80-200/100 000 Personen (Heuschmann, 2009, Truelsen, 2006) auf. Bei der Schlaganfall- Inzidenz gibt es innerhalb Europas regionale Unterschiede, wobei die Menschen in Osteuropa am häufigsten und die in Südeuropa am seltensten einen Schlaganfall erleiden. Allgemein ist die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen (Heuschmann, 2009). In Deutschland begeben sich jährlich 200 000 bis 250 000 Patienten wegen eines Schlaganfalls (sowohl als Erstmanifestation als auch als Rezidiv) in ärztliche Behandlung (Kolominsky-Rabas, 2002).

Die für einen Schlaganfall prädisponierenden Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, ein hohes Lebensalter, Herzerkrankungen (hierbei vor allem Vorhofflimmern,

Klappenfehler und –ersatz, Vorhofseptumdefekte, abgelaufene Myokardinfarkte und Kardiomyopathien) sowie Diabetes mellitus (Hacke, 2010, Masuhr, 1989).

Die Ursachen der zerebralen Ischämien sind vielseitig. Sie können durch Thrombembolien, zerebrale Mikroangiopathien, Vaskulitiden, Hirnvenen- und Sinusthrombosen, kardiale Embolien sowie arteriosklerotische Mikro- und Makroangiopathien ausgelöst werden. Allen gemeinsam ist eine Perfusionsstörung durch stenosierende oder obstruierende Prozesse. Es können hierbei sowohl die zuführenden Hirngefäße als auch die intrakraniellen Gefäße betroffen sein (Masuhr, 1989).

Anhand des Schweregrads und des Verlaufs der auftretenden Symptome unterscheidet man zwischen einer TIA und einem Hirninfarkt.

Als TIA bezeichnet man Symptome, die auf einen Schlaganfall hindeuten, sich allerdings innerhalb von 24 Stunden wieder vollständig zurückbilden (Masuhr, 1989). Eine neuere Klassifikation grenzt den Zeitraum der Symptombdauer allerdings auf < 1h ein, da im Zeitraum von 24 Stunden meist schon eine strukturelle Gewebeschädigung auftritt (Albers, 2002). Ätiopathogenetisch sind meist Mikroembolien oder ein extremer Blutdruckanstieg oder –abfall verursachend (Masuhr, 1989).

Ein Hirninfarkt setzt meist schlagartig ein. Abgesehen vom sog. „progressive stroke“, bei dem die Symptome kontinuierlich schubweise zunehmen, schreitet der Hirninfarkt in seiner Symptomatik nicht mehr fort und zeigt keine bzw. nur eine geringe Rückbildungstendenz. In den betroffenen Hirnarealen zeigt sich eine Kolliquationsnekrose, in die auch sekundäre Einblutungen möglich sind. Bezüglich der Ätiopathogenese lässt sich eine Mikroangiopathie mit Territorial-, Grenzonen- und Endstrominfarkt von einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie abgrenzen (Masuhr, 1989).

Klinisch ist eine transitorische ischämische Attacke typischerweise durch eine Amaurosis fugax bzw. Verschwommensehen und Dysarthrie charakterisiert wenn der vordere bzw. der hintere Hirnkreislauf betroffen ist. Hingegen spricht eine Hemiparese, Aphasie, Armschmerzen (subclavian steal syndrom), Hemianopsie, Amnesien und Apraxien eher für einen Hirninfarkt. Wenn der Hirnstamm betroffen ist zeigen sich meist eine Hemi- bzw. Tetraparese, ein Wallenbergssyndrom und das Locked-In Syndrom. Für eine Kleinhirnbeteiligung sind Koordinations-, Sprach- und Stimmstörungen typisch (Masuhr, 1989).

Differenzialdiagnostisch müssen zerebrale Ischämien immer mittels Computertomographie und MRT von Hirntumoren und –abszessen sowie mittels Elektroenzephalographie von einer Migräne oder einer fokalen Epilepsie abgegrenzt werden (Masuhr, 1989). Vor allem muss zwischen einer Ischämie und einer Blutung unterschieden werden, damit eine adäquate Therapie erfolgen kann. Studien haben belegt, dass in den ersten 4,5 Stunden nach Beginn der Symptome eine systemische Thrombolyse meist erfolgreich ist (Hacke, 2008). Hierzu dient in der Akutphase eine Computertomographie. Hierbei zeigt der ischämische Insult CT-

Frühzeichen wie das hyperdense Arterienzeichen, die Dichteminderung der Basalganglien und der Inselrinde mit fehlender Abgrenzung der inneren Kapsel, fehlende Grau-weiß-Differenzierung des Kortex mit Kortex-Hypodensitäten sowie eine fokale Schwellung des Kortex und verstrichene äußere Liquorräume (von Kummer, 1994). Anders lässt sich die parenchymatöse Blutung leicht erkennen.

Für wissenschaftliche Studien eignet sich die Einteilung des Schlaganfalls nach der „Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)- Klassifikation“ (Adams, 1993). Es werden drei Ätiologien unterschieden, die wegen ihres gehäufteten Auftretens für eine Charakterisierung des Patientenkollektivs wichtig sind: Makroangiopathie, kardiale Embolie und Mikroangiopathie. Desweiteren werden die Kategorien „andere Ätiologie“ und „unklare Ätiologie“ unterschieden.

Gemäß den TOAST-Kriterien werden der Klasse Makroangiopathie Schlaganfälle zugeordnet, bei denen eine mehr als 50%ige Stenose oder eine Obstruktion eines hirnersorgenden Gefäßes vorliegt. Es sollten keine Anhaltspunkte für kardiale Emboliequellen vorhanden sein.

Unter kardial-embolisch werden Schlaganfälle geführt, die eine kardiale Emboliequelle haben. Dies können z.B. künstliche Herzklappen, ein persistierendes Foramen ovale, eine Mitralklappenstenose, kardiale Thromben, Herzinfarkte, eine dilatative Kardiomyopathie, ein Vorhofmyxom oder eine infektiöse Endokarditis sein.

Unter Mikroangiopathie werden Schlaganfälle eingeordnet, bei denen ein subkortikal gelegenes lakunäres Schlaganfallssyndrom vermutet wird. Kardiale Emboliequellen und eine Makroangiopathie müssen ausgeschlossen werden.

„Andere Ursachen“ wären z.B. Dissektionen, Gerinnungsstörungen, hämatologische Erkrankungen und Vaskulitis.

In der Klasse „unklare Ätiologie“ werden Schlaganfälle geführt, die nicht den oben genannten Ursachen zugeordnet werden können oder solche, bei denen mehrere Ursachen entdeckt werden konnten.

In den letzten 40 Jahren ist die Mortalität eines Schlaganfalls kontinuierlich gesunken (Kesteloot, 2006). Heute verstirbt nur noch etwa einer von 6 Patienten mit Schlaganfall, allerdings ist etwa jeder Zweite dauerhaft invalide (Klijn, 2003). Das Rezidivrisiko liegt in Deutschland innerhalb des ersten Jahres sowohl bei einem Schlaganfall als auch einer TIA bei etwa 13 % (Daffertshofer, 2004).

b. Persistierendes Foramen ovale

Vom griechischen Anatomen und Arzt Galen (129 n. Chr. – 216 n. Chr.) stammt die erste Beschreibung des persistierenden Foramen ovale.

Während der 5. Entwicklungswoche wächst zwischen dem rechten und linken Vorhof von dorsal kranial eine Scheidewand (Septum primum) nach unten. Durch diese wird die bestehende Verbindung beider Vorhöfe (Foramen interatriale primum) immer weiter eingeengt. Diese Entwicklung würde zu einer kompletten Trennung der beiden Vorhöfe führen. Dies ist jedoch zu diesem Entwicklungszeitpunkt nicht gewünscht, da die Lungenstrombahn noch entlastet werden soll. Um dies zu gewährleisten, reißt während des Wachstums des Septum primums an dessen oberem Ende eine neue Öffnung auf (Foramen interatriale secundum). Um nach der Geburt den Verschluss der Verbindung zu ermöglichen wächst rechts vom Septum primum eine zweite Scheidewand (Septum secundum) ein Stück weit vor - allerdings nur so weit, dass der Blutstrom zwischen rechtem und linkem Vorhof nicht behindert wird. Zusammen mit dem Ductus arteriosus Botalli dient dieses Foramen in der Embryonal- und Fetalzeit als Umgehung für den funktionslosen Lungenkreislauf. Bei der Geburt muss dies innerhalb von wenigen Sekunden geändert werden. Bei Geburt endet die Sauerstoffversorgung über die Plazenta. Es kommt zum Anstieg des CO₂- Gehaltes des Blutes und über Chemorezeptoren wird eine Einatmung ausgelöst (Lippert, 2011). Hieraus resultiert zusammen mit der durch die Öffnung der Lungenkapillaren verursachten Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes ein Absinken des pulmonalarteriellen Drucks unter den aortalen Druck. Das Foramen ovale ist mittels Septum secundum und Septum primum als Ventil konstruiert. Durch den oben genannten Druckabfall entsteht damit ein weitgehend funktioneller Verschluss des Foramen ovale durch das Anlegen des Septum secundum an das Septum primum. Der Einstrom von Blut in die Aorta aus der Pulmonalarterie wird durch den Ductus arteriosus Botalli gedrosselt (Feurer, 2011).

In den ersten Tagen und Wochen verschmilzt der rechte Teil des Ductus arteriosus Botalli mit dem rechten Aortensystem. Nach der Geburt atrophiert der linke Teil komplett und dauerhaft zum Ligamentum arteriosum, das sich zwischen linker Pulmonalarterie und dem oben genannten Aortensystem ausspannt (Lippert, 2011). Durch die Verödung des Ductus arteriosus Botalli und den dadurch induzierten Stopp des pulmonal-aortalen Shunts wird ein linksatrialer Druckanstieg hervorgerufen. Dies unterstützt den funktionellen Verschluss des Foramen ovale.

Ein kompletter anatomischer Verschluss des Foramen ovale und die Entstehung eines dichten Vorhofseptums durch Verwachsung mit der Umgebung benötigt allerdings mindestens die ersten drei Lebensmonate. Primär kommt es zu einer Anpassung des linksatrialen Einstromvolumens und des rechtsventrikulären Ausstromvolumens. Dieser Vorgang findet während des ersten Lebensmonats statt. Durch die in den nächsten Lebensmonaten nachgewiesene Proliferation des valvulären Bindegewebes auf bis zu 600 bis 700 % entsteht die oben genannte Struktur des steifen Vorhofseptums. Der Zeitpunkt und das Ausmaß des endgültigen Verschlusses unterscheidet sich interindividuell jedoch stark (Feurer, 2011).

Bei etwa 80% der Menschen verschließt sich das Foramen ovale nach der oben beschriebenen Zeit. Bei ca. 20 % der Menschen verbleibt eine kleine Öffnung (Lippert, 2011). Dieser inkomplette Verschluss ermöglicht auch in späteren Lebensjahren unter Umständen einen Blutübertritt aus dem rechten in den linken Herzvorhof, wodurch der Lungenkreislauf umgangen wird. Diesen verbleibenden Rechts-Links-Shunt bezeichnet man als persistierendes Foramen ovale (PFO) (Feurer, 2011).

Die Prävalenz des PFO wurde in einer Studie anhand der postmortalen Untersuchung von 965 Herzen zu 34,3% in der 1. – 3. Lebensdekade, zu 25,4 % in der 4.-8.Lebensdekade und zu 20,2 % in der 9. Lebensdekade ermittelt (Hagen, 1984). Eine Gesamtprävalenz von 27,3% konnte in weiteren Autopsiestudien bestätigt werden (Fawcett, 1900, Parsons, 1896-97, Patten, 1931, Sweeney, 1979, Wright, 1948).

Der mittlere Durchmesser des PFO nahm im Alter erheblich zu. Allerdings besteht eine interindividuell hohe Variabilität (Patten, 1931, Wright, 1948). Die sinkende Prävalenz im höheren Alter lässt die Vermutung aufkommen, dass sich kleine PFO im Laufe des Lebens verschließen können. Sowohl eine erhöhte Prävalenz bei Frauen, als auch ein fehlender Geschlechterunterschied wurden beschrieben (Fawcett, 1900, Hagen, 1984, Parsons, 1896-97, Schroeckenstein, 1972).

Als klinische Folgen des PFO werden diverse Krankheitsbilder diskutiert wie z.B. paradoxe Embolien, refraktäre Hypoxämie, Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom sowie Migräne mit Aura (Hermann, 2010).

Als paradoxe Embolie wird das Einspülen eines Embolus aus dem venösen in das arterielle Gefäßsystem bezeichnet (Cohnheim, 1877), wodurch in allen Gefäßterritorien Embolien auftreten können. Hierbei ist der Hirninfarkt die häufigste Manifestation (Overell, 2000).

Die refraktäre Hypoxämie bezeichnet einen permanenten Rechts-Links-Druckgradienten der durch verminderte rechtsventrikuläre Compliance entsteht. Dies kommt nach einem Rechtsherzinfarkt oder bei Lungenerkrankungen mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck vor (Hermann, 2010).

Das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom zeigt sich durch eine Dyspnoe in aufrechter Position, die im Liegen verschwindet und ist auf eine arterielle Sauerstoffsättigung zurückzuführen. Es gibt 3 Ätiologien, nach denen die Erkrankung auch klassifiziert wird: intrakardialer Shunt (wie z.B. PFO), pulmonaler arterio-venöser-Shunt und pulmonal-parenchymatöser Shunt. Die häufigste Ätiologie stellt hierbei das PFO dar (Hermann, 2010).

Diverse Studien ergaben, dass bei Patienten mit Migräne mit Aura eine erhöhte Prävalenz eines Rechts-Links-Shunts vorliegt (Anzola, 1999, Del Sette, 1998), andere fanden sogar einen direkten Zusammenhang mit einem PFO (Schwartzmann, 2005). Andere Studien hingegen konnten keinen Zusammenhang mit einem PFO zeigen (Rundek, 2008).

c. Zusammenhang zwischen persistierendem Foramen ovale und Hirninfarkt

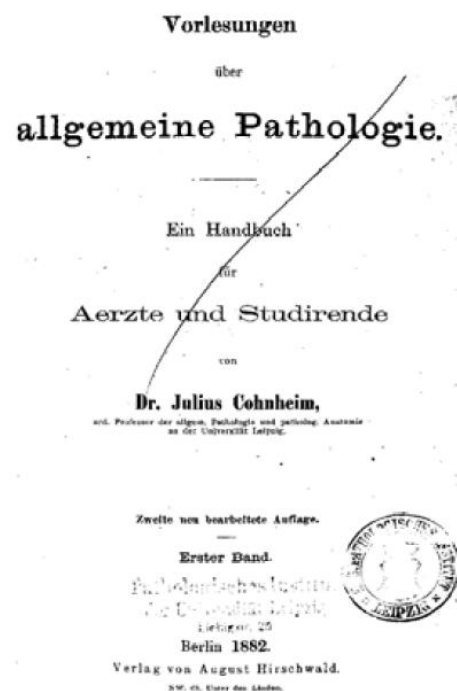
Das PFO birgt die grundlegende Gefahr eines arterio-venösen Rechts-Links-Shunts. Unter normalen Druckverhältnissen in rechtem und linkem Vorhof ist das PFO nahezu komplett verschlossen. Bei einem Anstieg des rechtsatrialen über den linksatrialen Druck kann es zu einem transitorischen intrakardialen Rechts-Links-Shunt kommen. Diese Situation birgt das Risiko einer möglichen Einspülung eines Embolus aus dem venösen in das arterielle Gefäßsystem (einer sogenannten „paradoxen Embolie“) (Gross, 1934, Hagen, 1984, Schroeckenstein, 1972).

Oben beschriebene abnorme Druckverhältnisse können in verschiedenen Situationen auftreten: Husten, Niesen, Schreien eines Neugeborenen, Stuhlgang, jeglichem Valsalva Manöver, angeborenen Herzfehlern, Überdruckbeatmung, bei pulmonalem Hochdruck, Überdruckbeatmung nach einer Lungenembolie, Pulmonalklappenstenose, nach einem Myokardinfarkt und bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Daly, 1968, Fawcett, 1900, Kovacs, 1966, Kronik, 1982, Manno, 1983, Moorthy, 1974, Morris, 1978, Pieroni, 1982, Prec, 1952, Schroeckenstein, 1972, Selzer, 1953).

Die paradoxe Embolie wurde erstmals von dem Pathologen Cohnheim 1877 beschrieben (siehe Abb. I (Cohnheim, 1882)). Das persistierende Foramen ovale mit seiner Prävalenz von 27 % ist der am häufigsten vorkommende Rechts-Links-Shunt. Es soll für bis zu 95% der paradoxen Embolien verantwortlich sein (Schwerzmann, 2007, Weber, 2007).



Abbildung I Julius Cohnheim (Cohnheim, 1882)



Ein Hirninfarkt soll die häufigste klinische Manifestation der paradoxen Embolie darstellen (Overell, 2000). Allerdings ist trotz der hohen Prävalenz des PFO das Risiko für ischämische Infarkte durch paradoxe Embolien (induziert durch ein PFO) mit höchstens 28 Personen von 100 000 relativ selten (Kraywinkel, 2005).

Eine Metaanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen persistierendem Foramen ovale, Vorhofseptumaneurysma und kryptogenem Schlaganfall bei Patienten unter 55 Jahren (Overell, 2000). Allerdings konnte dies in anderen Fall-Kontroll-Studien und longitudinalen, populationsbasierten Studien nicht bestätigt werden (Di Tullio, 2007, Meissner, 2006, Petty, 2006). Es konnte andererseits aber nachgewiesen werden, dass ein großes persistierendes Foramen ovale wesentlich häufiger bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall anzutreffen war. Allerdings ist zu erwähnen, dass bei diesen Patienten meist auch ein Vorhofseptumaneurysma anzutreffen war (Homma, 1994, Steiner, 1998). In Bezug auf die Therapie zeigen sich in Deutschland immer mehr katheterinterventionelle PFO-Verschlüsse mit einer Steigerung von 1202 Verschlüssen 2003 auf 2313 im Jahr 2007 (van Buuren, 2009, van Buuren, 2008). Für die selbe Zeit fehlen allerdings Studien, die diese Entwicklung evidenzbasiert erklären könnten (Furlan, 2012). Andererseits werden immer neue katheterbasierte Verschlussysteme auf den Markt gebracht. All dies, obwohl Studien zeigen, dass ein PFO kein erhöhtes Risiko für einen Apoplex nach vorrausgehendem Hirninfarkt birgt (Feurer, 2011) und dass dieser Zusammenhang eher durch eine Koinzidenz mit bestehendem Vorhofseptumaneurysma zu erklären ist (Hanley, 1985).

d. APC-Resistenz/ Faktor-V-Leiden-Mutation

Die venöse Thrombose hat eine sehr hohe Morbidität von 2 auf 1000 betroffene Personen. Im Allgemeinen können durch thrombophile Hämostasestörungen verschiedene Erkrankungen gehäuft auftreten. Einerseits zeigt sich eine Prädisposition zu venösen, arteriellen oder kombinierten Thrombosen und selten auch zu mikrovaskulären Zirkulationsstörungen. Andererseits fällt eine Neigung zu Aborten, Fehlgeburten und intrauterinen Kindstoden auf (Pabinger, 2008). Ein wichtiger Risikofaktor für venöse Thrombosen sind erbliche Thrombophilien. Faktor-V-Leiden Mutation/APC-Resistenz sind an 2-3% der Thrombosen beteiligt und damit die am weitesten verbreiteten erblichen Risikofaktoren. Desweiteren zeigen Patienten mit einer venösen Thrombose zu ca. 20% eine Faktor V-Mutation (Kraus, 2008). Es ist allerdings anzumerken, dass bei 10 bis 20% der Thrombosen mehr als nur ein genetischer Thromboserisikofaktor beteiligt ist (Pabinger, 2008).

Die enge Korrelation zwischen einer APC-Resistenz und Faktor-V-Leiden-Mutation lässt sich dadurch belegen, dass bei Patienten mit APC-Resistenz in mehr als 80% der Fälle eine Faktor V- Leiden-Mutation nachweisbar ist (Bertina, 1994), neueren Erkenntnissen zur Folge sogar

in bis zu 95% der Fälle (Zeller, 2006). Beide Phänomene können daher als eine Krankheitsentität betrachtet werden und sollen im Folgenden gemeinsam abgehandelt werden.

Die Erstbeschreibung des Phänomens der APC-Resistenz erfolgte im Jahre 1993 durch B. Dahlbäck (Dahlbäck, 1993). Dieser wurde bereits im Jahre 1986 durch einen Patienten mit multiplen venösen Thrombosen auf dieses Phänomen aufmerksam. Besagter Patient wies keine der klassischen Thrombose-Risikofaktoren auf und sein Plasma zeigte bis auf einen veränderten Protein C-Assay keine Abnormalitäten.

Die APC-Resistenz zeigt sich fast ausschließlich in der kaukasischen Bevölkerung. Auch die Faktor-V-Leiden Mutation konnte bisher weder in der asiatischen noch in der afrikanischen Bevölkerung sondern nur in der kaukasischen Bevölkerung nachgewiesen werden. Da die Faktor-V-Leiden Mutation autosomal dominant vererbt wird, gibt es sowohl homozygote als auch heterozygote Defekträger (Kraus, 2008). Die Prävalenz für eine Faktor-V-Leiden-Mutation liegt bei heterozygoten Defekträgern zwischen 3,6 und 6%, sowie bei homozygoten Defekträgern zwischen 0,02 und 0,1%. Evolutionsbiologisch ist dies wahrscheinlich auf eine Mutation bei einem einzigen Individuum (Founder) zurückzuführen. Zweck dieser Mutation ist wahrscheinlich ein gewisser Selektionsvorteil durch einen geringeren Blutverlust bei Verletzungen und Geburten (Pabinger, 2008).

Der beiden Erkrankungen zugrunde liegende Pathomechanismus basiert auf einer mangelhaften Degradation des Faktors Va durch aktiviertes Protein C (APC). Bei der für die Blutgerinnung wichtigen Konversion von Prothrombin zu Thrombin ist Faktor Va ein essentieller Kofaktor, da dieser einen nicht-enzymatischen Kofaktor des Faktors Xa im Prothrombinasekomplex darstellt. Der Prothrombinasekomplex aktiviert Prothrombin. APC wird durch das endothelständige Thrombomodulin gebundene Thrombin aus Protein C gebildet. Es spaltet Faktor Va in Bruchstücke und inaktiviert ihn dadurch. Die wichtigste Spaltstelle für APC befindet sich am Arginin in Position 506 des Faktors V. Durch eine Mutation im Faktor V-Gen an Position 1691 wird die Aminosäure Arginin in Position 506 durch Glutamin ersetzt. Dadurch wird die Spaltung von Faktor Va durch APC verhindert (APC-Resistenz) und Faktor Va bleibt länger aktiv. Desweiteren wird Faktor VIIIa ebenfalls durch APC inaktiviert. Da bei diesem Vorgang die aus der Spaltung von Faktor Va durch APC entstehenden Produkte als Kofaktoren agieren, wird folglich Faktor VIIIa langsamer inaktiviert. Bei der APC-Resistenz besteht durch eine verminderte Inaktivierung von Faktor Va und Faktor VIIIa eine abnorm hohe Aktivität sowohl des Prothrombinase- als auch des Tenasekomplexes (Gressner, 2007). Die schlussendlich resultierende Thromboseneigung ist durch die vermehrte Bildung von Thrombin bedingt. (Kraus, 2008).

Speziell die APC-Resistenz bedingt ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombembolien. Von diesen sind ca. 90% Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen mit oder ohne Pulmonalembolie. Die restlichen 5-10 % manifestieren sich meist als Mesenterialvenenthrombosen und als Thrombosen der zerebralen Sinus (Pabinger, 1996).

In der klinischen Manifestation der Faktor-V-Leiden-Mutation zeigt sich kein Unterschied zwischen heterozygoten und homozygoten Defekträgern. Allerdings besitzen Homozygote eine höhere Thromboseneigung und ein höheres Globalrisiko für eine Erstthrombose in jungem Alter (Rosendaal, 1995). Darüber hinaus ist anzumerken, dass heterozygote Defekträger gegenüber gesunden Menschen eine Erhöhung der Thrombosegefahr um den Faktor 3-7 aufweisen und die homozygoten sogar um den Faktor 50-100 (Kraus, 2008).

Erstthrombosen bei Patienten mit APC-Resistenz/Faktor V- Leiden- Mutation entstehen zur Hälfte spontan und zur Hälfte in Zusammenhang mit einer Operation, einem Trauma, einer Schwangerschaft, einer Geburt oder der Einnahme oraler Kontrazeptiva (Pabinger, 2008).

Therapeutisch ist eine primäre Antikoagulation von Patienten mit APC-Resistenz zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse allerdings nicht indiziert. Nur bei einem geringen Teil der betroffenen Patienten tritt ein thrombembolisches Ereignis ein. Die Nutzen-Gefahren-Abwägung spricht damit gegen eine dauerhafte medikamentöse Antikoagulation. Nichts desto trotz sollte bei erhöhtem Thromboserisiko wie zum Beispiel einer Geburt oder einer Operation eine Antikoagulation eingeleitet werden. Diese erfolgt in aller Regel mittels niedrig dosiertem Heparin (Pabinger, 2008).

Im Falle einer akuten Thrombose sollte eine reguläre Thrombolyse vorgenommen werden. Anschließend sollte eine Antikoagulation zunächst mittels Heparin und anschließend mittels Vitamin-K-Antagonisten erfolgen. Eine länger andauernde Antikoagulation als bei Patienten ohne APC-Resistenz/Faktor V-Leiden-Mutation wird in der Literatur kontrovers diskutiert(Pabinger, 2008).

e. Zusammenhang APC-Resistenz und Apoplex

Dass bei einer APC-Resistenz eine erhöhte Thromboseneigung des venösen Gefäßsystems vorhanden ist, ist unumstritten. Für arterielle Thrombosen und hierbei besonders für zerebrale Ischämien ist dies nicht eindeutig belegt (Zeller, 2006). Die APC-Resistenz scheint kein großer Risikofaktor für arterielle Hirninfarkte zu sein. Verschiedene Studien zeigten in diesem Zusammenhang, dass bei Patienten mit Gerinnungsstörungen kein erhöhtes Schlaganfallrisiko gegenüber gesunden Menschen besteht (Hankey, 2001, Linnemann, 2008). Dies konnte auch in einer jüngeren Altersgruppe bestätigt werden (Zunker, 2001). Meist handelt es sich um Koinzidenzen mit anderen Risikofaktoren für Schlaganfälle, weshalb ein Routinescreening auf eine thrombophile Störung nicht sinnvoll erscheint (Amiri, 2000). Es müssen differentialdiagnostisch auch immer Infektionen, Neoplasien, endokrine Störungen und Dehydratation abgeklärt werden, da diese eine sekundäre Gerinnungsstörung hervorrufen können (Zeller, 2006). Allerdings zeigte eine Studie als Nebenergebnis eine erhöhte Prävalenz der Faktor-V-Leiden-Mutation bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale (Nabavi, 1998). Die hierdurch entstehende Möglichkeit einer paradoxen Embolie bei

PFO und erhöhter Neigung zu venösen Thrombosen bei APC-Resistenz mit der Folge von Schlaganfällen wird daher diskutiert. Dadurch ergeben sich natürlich auch in der Therapie unterschiedliche Strategien. Da wie nachgewiesen bei APC-Resistenz kein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall besteht (Hankey, 2001, Linnemann, 2008) ist hier auch keine Antikoagulation erforderlich. Ob allerdings bei zusätzlich bestehendem PFO eine Antikoagulation oder gar ein katheterinterventioneller PFO-Verschluss sinnvoll ist, ist bislang nicht abschließend geklärt.

f. Problematik

Es gibt bislang keine Studie, die das Rezidivrisiko von Patienten mit PFO und APC-Resistenz nach einem Schlaganfall im Detail untersucht. Da alle genannten Erkrankungen häufig auftreten, ergibt sich eine besondere Bedeutung für eine solche Untersuchung und es stellt sich natürlich die Frage, ob es zwischen den Erkrankungen einen kausalen Zusammenhang gibt oder ob hier nur eine Koinzidenz aufgrund der hohen Gesamtprävalenzen in der Bevölkerung besteht. Die Notwendigkeit eines Screenings auf PFO- und APC-Resistenz nach aufgetretenem Schlaganfall ist umstritten. Unklar ist ebenso, ob bei diesen Patienten eine prophylaktische Antikoagulation sinnvoll ist und ob nach einem eingetretenen Schlaganfall therapeutische Besonderheiten im Sinne einer verschärften Antikoagulation oder gar eines interventionellen PFO-Verschlusses sinnvoll sind. Ebenso sind ökonomische Aspekte zu berücksichtigen, da eine fundierte Labordiagnostik und Bildgebung mit hohen Kosten verbunden ist. Hohe Kosten entstehen natürlich auch durch katheterinterventionelle Verschlüsse eines PFO, wobei noch nicht abschließend geklärt ist, ob hierfür wirklich eine Indikation besteht. Und wie jeder Eingriff birgt auch dieser enorme Risiken und Nebenwirkungen, die unter Umständen vermieden werden können.

g. Fragestellung

Da es bei der APC-Resistenz zu einer erhöhten Thromboseneigung kommt und bei persistierendem Foramen ovale ein erhöhtes Risiko für einen Hirninfarkt diskutiert wird, war das Ziel der vorliegenden Arbeit, den folgenden Fragestellungen nachzugehen:

- I. Besteht bei persistierendem Foramen ovale ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko?
- II. Besteht bei APC-Resistenz ein erhöhtes Apoplex(rezidiv)risiko?
- III. Besteht bei persistierendem Foramen ovale mit APC-Resistenz ein erhöhtes Schlaganfall(rezidiv)risiko?

2. Patienten, Material und Methoden

a. Patienten

I. Ein- und Ausschlusskriterien

Bei den untersuchten Probanden handelt es sich um konsekutive Patienten, die sich zwischen April 1995 und Juni 2006 wegen eines Schlaganfalls oder einer Schlaganfall ähnlichen Symptomatik in stationärer Behandlung in der neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München befanden. Eingeschlossen wurden solche Patienten, bei denen sowohl eine Diagnostik bezüglich eines eventuell vorhandenen PFO durchgeführt wurde als auch eine Thrombophiliediagnostik inklusive Untersuchung auf APC-Resistenz und Faktor-V-Leiden vorgenommen wurde.

II. Zeitpunkt der Untersuchung

Bei allen Patienten wurde bei der Aufnahme nach der klinischen neurologischen Untersuchung entweder eine CT- oder MRT-Untersuchung oder beides zur Schlaganfall-Diagnostik durchgeführt. Die Doppler-Sonographie der intra- und extrakranialen Gefäße zur PFO-Diagnostik erfolgte zeitnah noch während des stationären Aufenthalts der Patienten.

III. Ethikkommission

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Projektnummer: 5731/13). Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke. Ein finanzieller Ausgleich wurde nicht gewährt. Weiterhin ist die Einholung der Auskünfte bei den Einwohnermeldeämtern entsprechend den Meldegesetzen der einzelnen Bundesländer zulässig.

IV. Echokardiographie

Es wurde nur bei einem Teil der Patienten eine transoesophageale oder transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Diese Vorgehensweise war insofern gerechtfertigt da die Echokardiographie und Mikroemboliedetektion bezüglich der Detektion eines PFO sehr gut vergleichbar sind (Komar, 2014).

V. Doppler-Sonographie und Embolieaufzeichnung

Die Untersuchungen wurden mit dem Multi-Dop® X4 Doppler-Sonographiegerät der Firma DWL Elektronische Systeme GmbH (Sipplingen, Deutschland) durchgeführt.

Die für die Mikroemboliedokumentation verwendeten Parametereinstellungen sind entsprechend dem internationalen Konsensus zur Mikroemboliedetektion (Ringelstein, 1998) in Tabelle 1 dargestellt.

Benötigte Angaben nach ICG	Verwendete Parameter
Dopplergerät	Multi Dop X 4 DWL Elektronische Systeme GmbH (Sipplingen, Deutschland)
Software	TCD 8
Sendefrequenz der Sonden	2 MHz
Durchmesser der Sonden	1,7 cm
Untersuchungstiefe	44 bis 58 mm
Geschwindigkeitsskala	-100 und +150 cm/s
Axiale Ausdehnung des Messvolumens	5 mm
Fast-Fourier-Transformation (FFT) Auflösung	64 Punkte
FFT (Länge Geschwindigkeit)	2 mm
FFT Überlappung	60 %
Hochpassfilter	100 Hz
Detektionsschwelle	11 dB
Minimale Erkennungszeit	10 ms
Insonierte Arterien	Arteria cerebi media (beidseitig)
Aufzeichnungszeit	30 min

Tabelle 1: Parametereinstellungen entsprechend dem internationalen Konsensus zur Mikroemboliedetektion

Es wurde primär am Os temporale insoniert. Wenn dies wegen anatomischer Voraussetzungen nicht möglich war, so wurde auf das vordere oder mittlere Knochenfenster ausgewichen um die mittleren zerebralen Arterien (ACM) zu insonieren. Die Insonierung wurde simultan bilateral durchgeführt, wobei Strömungssignale der ACM abgeleitet wurden. Um diese zu analysieren wurde die Fast-Fourier-Transformation angewendet.

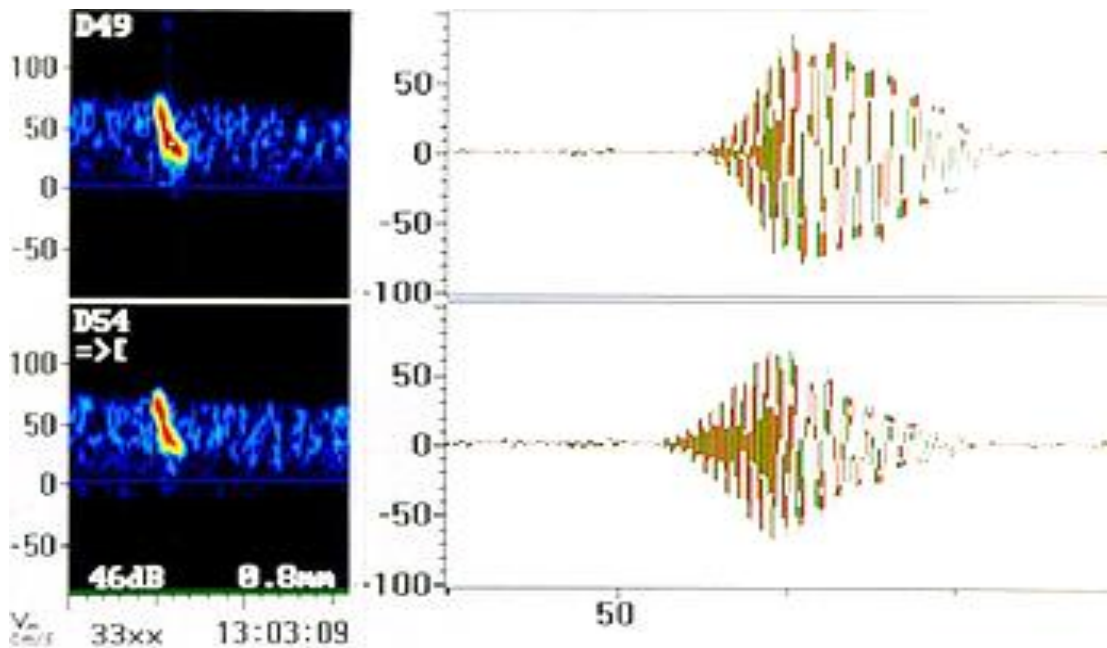


Abbildung 2: Strömungssignale der ACM

Für die Ultraschallableitung zur Emboliedetektion wurden die Patienten im Liegen für eine halbe Stunde abeleitet. Die Sonden wurden mittels eines Standard Kopfbandes fixiert. Fünf Sekunden nach Injektion des Kontrastmittels mussten die Patienten ein Valsalva Manöver durchführen. Die Patienten sollten hierbei einen Druck von 40 mbar aufbauen und für 5 Sekunden halten. Hierdurch konnte die Flussrate in der ACM um 25% reduziert werden, wodurch zwischen einem großen und einem kleinen Shunt differenziert werden konnte. Es wurde eine Offline-Analyse sowohl der Dopplerspektren als auch der akustischen Emboliesignale durchgeführt. Es wurden Emboliesignale akzeptiert die innerhalb der ersten 20 Sekunden nach Injektion des Kontrastmittels (Echovist) und zufällig während des Herzzyklus auftraten. Sie blieben für 10 bis 50 ms und hatten eine Intensität von mehr als 11 dB höher als die des umgebenden Blutes.

b. Diagnostik der APC Resistenz

I. Diagnosestrategie

Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer APC-Resistenz wurden bei den Patienten der Studie zunächst entsprechende funktionelle Gerinnungstests durchgeführt. Zeigten sich hierbei unauffällige Ergebnisse, so konnte davon ausgegangen werden, dass keine APC-Resistenz vorliegt und es wurde auf eine weitergehende Diagnostik verzichtet. Bei auffälligen Gerinnungszeiten bzw. APC-Ratios oder wenn vom Einsender explizit gewünscht, wurde eine molekularbiologische Abklärung auf das Vorliegen einer Faktor V-Leiden-Mutation angeschlossen. Alle molekularbiologisch untersuchten Patienten hatten schriftlich ihr Einverständnis zu dieser Untersuchung gegeben.

Die molekularbiologische Diagnostik auf Faktor V-Leiden wurde erst ab August 1996 durchgeführt. Bei allen Patienten, die in der davor liegenden Zeit auf das Vorliegen einer APC-Resistenz untersucht wurden, stützt sich die Diagnose damit alleinig auf die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen.

II. Probenmaterial

Die Bestimmungen wurden aus venösem Citratblut durchgeführt. Hierzu wurden im Abnehmeröhrchen neun Teile Blut mit einem Teil vorgelegter 0,106 mol/l Natriumcitratlösung gemischt. Die Proben wurden innerhalb von zwei Stunden 10 min lang bei $2480 \times g$ und Raumtemperatur zentrifugiert und das Plasma vom Blutkuchen getrennt. Die Plasmaproben wurden bis zur Durchführung der Analysen bei -70 °C aufbewahrt, die zugehörigen Blutkuchen bei -20 °C .

III. Funktionelle Gerinnungsuntersuchungen

Prinzip:

Grundlage nahezu aller funktionellen Gerinnungstests zum Nachweis einer APC-Resistenz bildet die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit. Diese wird einmal ohne und einmal mit Zusatz von aktiviertem Protein C oder eines Aktivators des endogenen Protein C (z.B. das Schlangengift Agkistrodom contotorix) gemessen.

Im Plasma gesunder Probanden verlängert sich durch Zugabe von APC die aPTT von ca. 28 – 35 s um den Faktor 2-3 auf bis zu 60 bis 100 s. Besteht eine APC-Resistenz, so spricht das Patientenplasma nicht so gut auf APC an und die Verlängerung der aPTT ist weniger deutlich ausgeprägt. Zur Auswertung wird meist aus den beiden Gerinnungszeiten das Verhältnis gebildet: $\text{APC Ratio} = (\text{aPTT mit APC}) / (\text{aPTT ohne APC})$. Orientierend gilt, dass Werte $> 2,0$ dem Normalwert entsprechen, Werte zwischen 1,6 und 2,0 auf einen heterozygoten und Werte $< 1,5$ auf einen homozygoten Defektträger hindeuten. Zur Erhöhung der Spezifität des Nachweises der Faktor-V-Leiden Mutation kann und wird gewöhnlicherweise das Patientenplasma vor der Testdurchführung mit Faktor V-Mangelplasma verdünnt. Der Einfluss anderer Ursachen für eine APC-Resistenz wird dadurch minimiert (Kraus, 2008, Madlener, 2009).

Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen gelten als Screeningtests auf das Vorliegen einer APC-Resistenz bzw. einer Faktor V-Leiden Mutation. Vorteilhaft ist hierbei, dass bei entsprechendem Assayaufbau die Funktionalität des gesamten Protein C-Systems geprüft wird (Kraus, 2008).

Durchführung:

Bis März 1999 erfolgte der Nachweis einer APC-Resistenz mit dem ProC APC-Reagens (Behring, Marburg) und Faktor V-Mangelplasma der Firma Dade (Unterschleißheim) auf dem Fibrintimer A (Behring). Hierzu wurden 5 µl Patientenplasma mit 45 µl Barbitol-Puffer, 50 µl Faktor V-Mangelplasma und 100 µl aPTT-Reagens gemischt und für 3 min inkubiert. Nachfolgend wurden 100 µl APC/CaCl₂-Reagens bzw. CaCl₂-Lösung zugegeben und die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen.

Ab April 1999 wurde die gerinnungsphysiologische Untersuchung auf Vorliegen einer APC-Resistenz mit dem Coatest APC-Reagens (Chromgenix, Mailand, Italien) und Faktor V-Mangelplasma der Firma Dade Behring (Marburg) auf dem BCS (Dade Behring) durchgeführt. 25 µl 1:10 in Barbitol-Puffer verdünntes Patientenplasma wurde mit 25 µl Faktor V-Mangelplasma und 50 µl aPTT-Reagens versetzt und für 3 min inkubiert. Nach anschließender Zugabe von 50 µl APC/CaCl₂-Reagens bzw. CaCl₂-Lösung wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Gerinnsels gemessen.

Die Auswertung erfolgte in beiden Fällen primär anhand der gemessenen Gerinnungszeit nach Zusatz von aktiviertem Protein C entsprechend der für die jeweilige Charge an Reagenzien und Faktor V-Mangelplasma typischen Zeitfenster für hetero- oder homozygote Träger der Faktor V-Leiden Mutation bzw. Träger von zwei Wildtyp-Allelen. Nur in Ausnahmefällen bestand die Notwendigkeit der Berechnung einer APC-Ratio mit Interpretation entsprechend obiger Beschreibung.

IV. Molekularbiologische Diagnostik

Prinzip:

Bei beiden zur Diagnostik der Faktor V-Leiden Mutation eingesetzten molekularbiologischen Verfahren wird nach Isolation der DNA zunächst ein Fragment von Exon 10 des Faktor 5 Gens mittels PCR (DNA Polymerase chain reaction) amplifiziert. In dem amplifizierten Fragment ist die verantwortliche Mutation der Faktor V-Variante Leiden lokalisiert. Die Detektion der Mutation kann dann prinzipiell mit zwei unterschiedlichen Methoden erfolgen.

Beim Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) wird das amplifizierte Fragment mittels des Restriktionsenzym Mnl I an 2 Stellen geschnitten. Bei Vorliegen der Faktor V-Leiden Mutation geht eine Schnittstelle von Mnl I verloren. In der nachfolgend durchgeführten Gelelektrophorese wird daher bei Menschen mit diesem Defekt eine höhermolekulare Bande sichtbar. Der RFLP gilt als das einzige Verfahren, das eine zweifelsfrei Unterscheidung zwischen homozygoten und heterozygoten Defektträgern zulässt (Kraus, 2008).

Beim Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) werden dem PCR-Ansatz zusätzlich markierte Oligonukleotid-Sonden zugesetzt, welche spezifisch und in unmittelbarer gegenseitiger Nachbarschaft an die Sequenz der Ziel-DNA binden. Eine der Sonden ist mit

Fluorescein, die andere mit LightCycler Red 640 markiert. Das Fluoreszenzsystem wird mit Licht einer Wellenlänge von 470 nm angeregt, woraufhin Fluorescein als Donor-Fluorophor grünes Licht emittiert. Sind beide Sonden an die Ziel DNA gebunden und damit in räumlicher Nähe, so wird die Energie des grünen Lichtes auf den Akzeptor-Fluorophor LightCycler Red 640 übertragen, der nun seinerseits rotes Licht emittiert („FRET-Signal“). Bei ungebundenen Sonden hingegen ist aufgrund der fehlenden räumlichen Nähe kein solches Fluoreszenzsignal zu beobachten. Zum Nachweis von Punktmutationen setzt man Hybridisierungs-Sonden ein, deren Sequenz zum Wildtyp-Allel komplementär ist. Nach Beendigung der PCR wird die Temperatur des Versuchsansatzes langsam erhöht. Liegt eine Punktmutation vor, so lösen sich die Hybridisierungs-Sonden bei niedrigerer Temperatur und das FRET-Signal verschwindet früher als bei Vorliegen des Wildtyps. Zur Auswertung wird die erste Ableitung des FRET-Signals in Abhängigkeit von der Temperatur aufgetragen (Schmelzkurve), wo o.g. Ablösevorgänge als Maxima erscheinen. Bei Homozygotie für die Mutation findet sich ein Maximum bei niedriger Temperatur, beim Wildtyp ein Maximum bei hoher Temperatur und bei Heterozygotie zwei Maxima, eines bei hoher und eines bei niedriger Temperatur (Bernard, 2000, Parks, 2001, Wittwer, 1997)

Durchführung:

Die Extraktion der DNA aus dem Zentrifugat des Citratblutes erfolgte mit dem QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden). Die extrahierte DNA wurde anschließend bis zur weiteren Analyse bei 2-8 °C im Kühlschrank aufbewahrt.

Von August 1996 bis Dezember 1999 erfolgte der Nachweis der Faktor V-Leiden Mutation mittels PCR auf dem Thermocycler GeneAmp PCR System 9700 (Perkin Elmer, Rodgau) und anschließendem Restriktionsverdau. Hierzu wurden zunächst 42,3 µl H₂O (DeltaSelect, Pfullingen), 5 µl PCR-Puffer (Appligene, Illkirch, Frankreich), 0,5 µl 25 µM Vorwärtsprimer „F5-F“ (5'-CAG AGC AGT TCA ACC AGG-3'), 0,5 µl 25 µM Rückwärtsprimer „F5-R“ (5'-CTG AAA GGT TAC TTC AAG GAC-3', beide Primer von Gibco life technologies, Darmstadt), 0,4 µl 5 mM Desoxy-Nukleotide (peqlab, Erlangen), 0,3 µl Taq-Polymerase (Appligene) mit einer Aktivität von 5 U/µl und 1 µl der extrahierten DNA miteinander gemischt. Die Mischung wurde zunächst für 5 min auf 94 °C erhitzt, dann folgten 35 Amplifikationszyklen (45 s bei 94 °C, 30 s bei 54 °C und 30 s bei 72 °C) sowie eine abschließende Inkubation für 5 min bei 72 °C. 10 µl des Amplifikates wurden dann mit 7,35 µl H₂O (DeltaSelect), 2,0 µl NEBuffer 2, 0,2 µl 10 mg/ml BSA-Stocklösung und 0,45 µl 5000 U/ml Mnl I (alles von New England Biolabs, Frankfurt am Main) versetzt und für 2 h bei 37 °C inkubiert. Die Auftrennung der Restriktionsfragmente erfolgte nachfolgend in einem 2,5% Agarosegel (0,75 g peqGOLD Universal Agarose (peqlab) in 30 ml 1 × TBE (Life Technologies, Darmstadt) mit 3 µl 0,7% Ethidiumbromid in H₂O (Merck, Darmstadt)). Hierzu wurden 5 µl des verdauten PCR-Produktes zu 1 µl DNA-Auftragspuffer (Roche, Mannheim) gegeben, von dieser Mischung 5 µl auf das Gel aufgetragen und die Restriktionsfragmente dann für 30 min bei 100 V getrennt. Die Auswertung erfolgte anschließend unter UV-Licht. Von dem 224 bp langen PCR-Produkt zeigen sich nach dem Restriktionsverdau bei vorhandenem Wildtyp-Allel

Fragmente von 142, 45 und 37 bp Länge, bei vorhandener Faktor V-Leiden Mutation
Fragmente von 142 und 82 bp Länge.

Ab Januar 2000 wurde die molekularbiologische Diagnostik auf Vorliegen einer Faktor V-Leiden Mutation mittels PCR und FRET zunächst auf dem Light Cycler 1.5 bzw. ab Januar 2006 zusätzlich auch auf dem Light Cycler 2.0 (beide Geräte von Roche) durchgeführt. 5,6 µl H₂O PCR grade, 1,7 µl 25 mM MgCl₂, 1,0 µl Light Cycler DNA Master HybProbe (alles von Roche), 0,4 µl einer 10 µM-Lösung des LightCycler Red 640-markierten Vorwärtsprimers „FV for LC“ (5'-TAA TCT GTA AGA GCA GAX TCC-3' mit X = Markierung), 0,2 µl einer 25 µM-Lösung des unmarkierten Rückwärtsprimers „FV rev LC“ (5'-TGT TAT CAC ACT GGT GCT AA-3'), 0,1 µl einer 10 µM-Lösung der Fluorescein-markierten Wildtypsonde „FV WT“ (5'-AAT ACC TGT ATT CCT CGC CTG TCX-3' mit X = Markierung, alle drei vorgenannten Oligonukleotide von Tib Molbiol, Berlin) und 1,5 µl der zu analysierenden DNA wurden gemischt. Anschließend folgten die Denaturierung der DNA-Stränge für 90 s bei 95 °C und 42 Amplifikationszyklen (12 s bei 95 °C, 15 s bei 55 °C und 20 s bei 72 °C). Nach erneuter 90 s-Inkubation bei 95 °C wurden die Schmelzkurven zwischen 45 °C und 70 °C mit 0,1 °C/s aufgenommen. Als Schmelzpunkt-Maxima finden sich hierbei für das Wildtyp-Allel 64 °C und für das mutierte Allel 56 °C.

V. Qualitätskontrolle

Für alle durchgeführten Analysen erfolgte eine Qualitätssicherung gemäß der zum Zeitpunkt der Untersuchung gültigen Fassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK). Dies umfasste auch die Teilnahme an den Ringversuchen der Organisationen Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB, Bonn), INSTAND (Düsseldorf) und External quality Control organization for Assays and Tests (ECAT, Leiden, Niederlande).

c. Datenerhebung

I. Beobachtungszeitraum

Im Zeitraum von 10.4.1995 bis zum 20.6.2006 wurden Studienpatienten einer dopplersonographischen Diagnostik auf ein PFO und einer Thrombophiliediagnostik zum Nachweis bzw. Ausschluss einer APC-Resistenz unterzogen. Die Daten wurden im Ultraschalllabor der neurologischen Klinik und Poliklinik sowie im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben.

Es wurden zunächst insgesamt 970 Patienten in die Studie aufgenommen.

II.Vorgehensweise

Basierend auf einem bereits bestehenden 5-Jahres Follow Up (Feurer, 2010) wurden alle bereits verstorbenen Patienten erhoben und als verstorben vermerkt. Im nächsten Schritt wurden die verbleibenden Patienten mit einem postalisch zugesendeten Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand und ihrer aktuellen Lebensqualität befragt. Der Fragebogen erfasste unter anderem folgende Aspekte:

- Wohnort (differenziert nach selbstständigem Wohnen, betreuter Einrichtung, sowie einem Feld für sonstige Alternativen)
- Anamnese bezüglich eines erneuten Schlaganfalls bzw. einer erneuten TIA
- Anamnese bezüglich eines Vorhofflimmerns
- Anamnese bezüglich einer Beinvenenthrombose
- Anamnese bezüglich eines Herzinfarkts
- Anamnese bezüglich neoplastischer Geschehen
- Anamnese bezüglich einer Lungenembolie
- Auftreten einer Fehlgeburt
- Anamnese bezüglich Diabetes
- Anamnese bezüglich Bluthochdruck
- Anamnese bezüglich pAVK
- Medikamentenanamnese
- Anamnese bezüglich KHK
- Anamnese bezüglich Dyslipoproteinämie
- Nikotinanamnese

Falls der Fragebogen nicht zurückgesendet wurde, wurden die Patienten erneut angeschrieben. Patienten, die nicht auf das zweite Anschreiben reagierten und Patienten, denen der Brief nicht zugestellt werden konnte, wurden per Telefon kontaktiert. Je nach Wunsch der Patienten wurde ein Fragebogen zugesendet bzw. die Daten per Telefon aufgenommen. In der nächsten Stufe wurden die Angehörigen der Patienten telefonisch kontaktiert. Falls auch in dieser Stufe keine Daten erhoben werden konnten, wurden aus den vorhandenen Arztbriefen die Adressen der Hausärzte ermittelt und diese postalisch kontaktiert. Falls keine Rückmeldung erfolgte, wurden die Hausärzte angerufen.

Sollten sich auch hierdurch die gewünschten Informationen nicht ermitteln lassen, wurde einerseits über das Kreisverwaltungsreferat der Stadt München und andererseits über das Onlineportal der ZEMA (zentrale einfache Melderegisterauskunft, www.zemaonline.de) eine einfache Melderegisterauskunft beantragt. Über die ZEMA kann auf die Datenbestände sämtlicher bayerischer Meldebehörden und auch auf die vieler Städte und Gemeinden in den Bundesländern Baden-Württemberg, Hessen, Niedersachsen, und Schleswig-Holstein zugegriffen werden. Je nach erhaltener Melderegisterauskunft wurde wie folgt weiter verfahren:

- Eine neue Adresse des Patienten konnte ermittelt werden: Der Fragebogen wurde an die neue Adresse versandt. Sollte innerhalb von zwei Monaten keine Rückmeldung auf diesen Fragebogen erfolgen, so wurde der Patient bezüglich des Merkmals „verstorben“ als „nicht verstorben“ klassifiziert, bezüglich aller anderen Merkmale als „lost to follow up“.
- Der Patient ist immer noch an der schon bekannten Adresse gemeldet: Der Patient wurde bezüglich des Merkmals „verstorben“ als „nicht verstorben“ klassifiziert, bezüglich aller anderen Merkmale als „lost to follow up“.
- Der Patient ist verstorben: Der Patient wurde bezüglich des Merkmals „verstorben“ als „verstorben“ klassifiziert, bezüglich aller anderen Merkmale als „lost to follow up“.
- Der Patient konnte in den abgefragten Melderegistern nicht ermittelt werden: Der Patient wurde bezüglich aller untersuchten Merkmale als „lost to follow up“ klassifiziert

Die Ermittlung der Follow-Up Daten erfolgte im Zeitraum zwischen Juli 2011 und Juli 2012. Einen Überblick über die Vorgehensweise gibt das Flussdiagramm in Abb.3 Die zugehörigen Fragebögen sind im Anhang dargestellt.

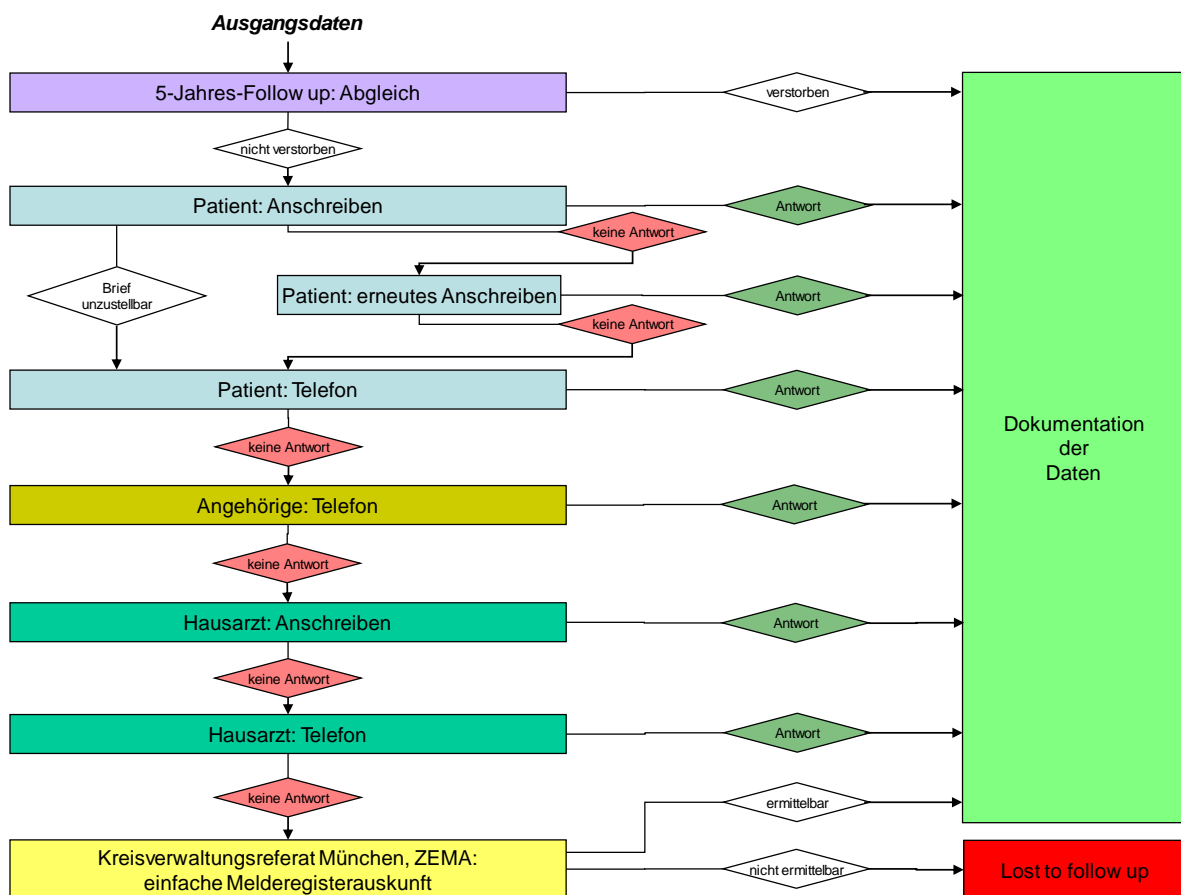


Abb.3: Flussdiagramm der Datenerhebung

d. Statistik

Der Vergleich der Basisdaten von eingeschlossenen und nicht-eingeschlossenen Patienten sowie der verschiedenen Studiengruppen erfolgte bei quantitativen Merkmalen mittels U-Test und bei qualitativen Merkmalen mittels χ^2 -Test oder exaktem Test nach Fisher je nach Stichprobenumfang.

Um bei der Überlebenszeitanalyse die beiden bedeutsamen, aber gleichzeitig konkurrierenden Endpunkte Schlaganfallrezidiv und Tod adäquat untersuchen zu können, wurde die Statusvariable MultRisk eingeführt. Diese wurde folgendermaßen definiert:

- a. Multrisk 0: weder Schlaganfallrezidiv noch Tod sind eingetreten
- b. Multrisk 1: das erste eingetretene Ereignis war ein Schlaganfallrezidiv
- c. Multrisk 2: das erste eingetretene Ereignis war der Tod (ohne dass vorher ein Schlaganfallrezidiv aufgetreten ist)

Als zugehörige Überlebenszeit wurde der Zeitraum von Diagnosedatum bis zum Zeitpunkt des entsprechenden Ereignisses verwendet. Es ist darauf hinzuweisen, dass von den Studienteilnehmern, die erst mittels Melderegisterauskunft in die Studie eingeschlossen werden konnten (insgesamt 210 Patienten), lediglich bekannt ist, ob sie zum Zeitpunkt des Follow-up noch am Leben waren oder nicht sowie ggf. das Todesdatum. Für die Auswertung wurde angenommen, dass alle diese Studienteilnehmer während des Nachbeobachtungszeitraums kein Schlaganfallrezidiv erlitten haben. Insofern betrachtet die Analyse damit ein „Best-case-Szenario“. Die Überlebenszeiten wurden zunächst mittels kumulierter Inzidenzfunktionen für den jeweiligen Ereignistyp unter Zensierung der anderen Ereignistypen analysiert. Weiterhin wurden nicht-adjustierte und adjustierte Cox-Regressionen für den jeweiligen Ereignistyp - ebenso unter Zensierung der anderen Ereignistypen – zur Abschätzung der ereignisspezifischen Hazardraten durchgeführt. Mögliche Störfaktoren wurden hierbei zunächst univariat analysiert und mussten hierbei signifikant sein, um im multivariaten Modell berücksichtigt zu werden. Weiterhin wurden vorgenannten Cox-Regressionen für die Subgruppen Patienten < 50 Jahre, Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und Patienten mit Vorhofflimmern wiederholt.

Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt. Die Berechnung der kumulierten Inzidenzfunktionen erfolgte mit der Software R Version 3.0.0 (Team, 2013) mit Hilfe der Packages „cmprsk“ (Gray 2013) und „mstate“ (de Wreede, 2010, de Wreede, 2011, Putter, 2007). Die restlichen statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 21 (IBM, Ehningen) durchgeführt.

3. Ergebnisse

a. Eingeschlossene und Nicht-Eingeschlossene Patienten

Es wurden insgesamt 970 Patienten identifiziert, die als Studienteilnehmer in Frage kamen. Hiervon konnten schlussendlich 858 Patienten tatsächlich eingeschlossen werden. 112 Patienten sind für die Nachbeobachtung verloren gegangen. Hiervon hatten 20 die Teilnahme verweigert und 18 waren unbekannt verzogen (siehe Tabelle 2).

Studienteilnahme		Anzahl	%
komplettes FU		858	88,5
Lost to FU (insg.)		112	11,5
davon	Teilnahme verweigert	20	2
	unbekannt verzogen	18	1,9

Tabelle 2: Überblick über die Beteiligung an der Studie.

Es wurden 540 Männer und 318 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren eingeschlossen (siehe Tabelle 3). Bei 98 Patienten handelte es sich um einen arterio-arteriell und bei 197 um einen kardioembolisch-bedingten Schlaganfall. 184 Patienten wiesen lakunäre Infarkte auf. Bei 59 Patienten konnten andere Ursachen identifiziert werden, bei 315 war die Ursache unklar und bei 5 waren konkurrierende Diagnosen vorhanden. 271 Studienteilnehmer wiesen ein PFO auf und 72 Patienten eine APC-Resistenz, welche bei 68 heterozygot und bei 4 homozygot war. Das Vorhandensein der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studiengruppe sowie die entsprechenden Daten der für die Nachbeobachtung verlorengegangenen Personen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Im Vergleich zu den nicht-eingeschlossenen Personen waren die Teilnehmer an der Studie signifikant häufiger Männer (62,9 % vs. 49,1 %; $p = 0,002$) und signifikant älter (58 Jahre vs. 50 Jahre; $p < 0,001$). Die Studienteilnehmer wiesen signifikant häufiger eine APC-Resistenz auf (8,4% vs. 4,5%; $p = 0,035$) und litten signifikant häufiger unter einer Hypertonie (59,3% vs. 46,4%; $p = 0,027$). Bezüglich der übrigen Basisdaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den eingeschlossenen und den nicht eingeschlossenen Patienten (siehe Tabelle 3).

Parameter	Eingeschlossene	Nicht-Eingeschlossene	Test	p-Wert
Anzahl	858	112	entfällt	entfällt
männlich	540	55	Fisher	0,002
weiblich	318	56		
mittleres Alter (in Jahren)	58	50	U-Test	<0,001
PFO	271	40	χ^2 -Test	0,345
TOAST 1	98	12	χ^2 -Test	0,239
TOAST 2	197	19		
TOAST 3	184	20		
TOAST 4	59	5		
TOAST 5	315	54		
TOAST 6	5	1		
APC-R.	72	5	Fisher	0,035
heterozygot	68	5	Fisher	0,405
homozygot	4	0	Fisher	
Hypertonie	509	52	χ^2 -Test	0,027
Diabetes mellitus	140	11	χ^2 -Test	0,098
Rauchen	362	56	χ^2 -Test	0,056
Dyslipoproteinämie	340	43	χ^2 -Test	0,970

Tabelle 3: Vergleich der eingeschlossenen und der nicht-eingeschlossenen Personen. Signifikante p-Werte sind grau hinterlegt.

Die Nachbeobachtungszeiträume der Studienteilnehmer betragen im Mittel 8,48 Jahre und reichten von 0,03 Jahren bis zu 17,67 Jahren.

In der Gesamtpopulation erlitten 10,4 % ein Schlaganfallrezidiv und 23,9% der Patienten verstarben ohne vorheriges Schlaganfallrezidiv (siehe Tabelle 4).

n	858
Multrisk 1 (absolut)	89
Multrisk 1 (in %)	10,4 %
Multrisk 2 (absolut)	205
Multrisk 2 (in %)	23,9%

Tabelle 4: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der gesamten Studienpopulation.

b. Risiko für Schlaganfallrezidiv und Tod mit und ohne APC-Resistenz

Im ersten Schritt wurde untersucht, welchen Einfluss das Vorliegen einer APC-Resistenz auf das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv bzw. das Todesrisiko hat. Hierzu wurden die eingeschlossenen Studienteilnehmer zunächst in die beiden Gruppen „Patienten ohne APC-Resistenz“ und „Patienten mit APC-Resistenz“ aufgeteilt. Die Basisdaten der beiden Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 4 dargestellt. Sowohl bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung als auch bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Häufigkeit eines Schlaganfalls unklarer Ursache (TOAST 5) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Parameter	keine APC-R.	APC-R.	Test	p-Wert
Anzahl	786	72	entfällt	entfällt
männlich	492	48	χ^2 -Test	0,494
weiblich	294	24		
mittleres Alter (in Jahren)	58	57	U-Test	0,514
Hypertonie	461	48	χ^2 -Test	0,185
Diabetes mellitus	128	12	χ^2 -Test	0,933
Rauchen	333	29	χ^2 -Test	0,731
Dyslipoproteinämie	313	27	χ^2 -Test	0,700
Z.n. Myokardinfarkt	48	7	Fisher	0,213
Vorhofflimmern	101	7	χ^2 -Test	0,444
TOAST 5 (unklar)	290	25	χ^2 -Test	0,714

Tabelle 5: Vergleich der Basisdaten der Studienteilnehmer ohne und mit APC-R.

In der Gruppe der Patienten ohne APC-Resistenz erlitten 10,7 % ein Schlaganfallrezidiv und 24,6 % verstarben ohne vorheriges Schlaganfallrezidiv, während von den Patienten mit APC Resistenz 6,9 % ein Schlaganfallrezidiv bekommen haben und 16,7 % ohne ein Schlaganfallrezidiv verstorben sind (siehe Tabelle 6).

	APC-	APC+
n	786	72
Multirisk 1 (absolut)	84	5
Multirisk 1 (in%)	10,7%	6,9%
Multirisk 2 (absolut)	193	12
Multirisk 2 (in %)	24,6%	16,7%

Tabelle 6: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der Studienpopulation unterschieden nach den Patienten mit und ohne APC-Resistenz.

Zur Analyse der Überlebenszeiten bis zum Eintreten der beiden Endpunkte „Schlaganfallrezidiv (SR) zuerst“ (Multirisk 1) und „Tod zuerst (ohne vorheriges SR)“ (Multirisk 2) wurden zunächst die kumulierten Inzidenzfunktionen für beide Gruppen berechnet (siehe Abbildung 4). Hierbei ergaben sich bzgl. des Endpunktes „SR zuerst“ keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne APC-Resistenz ($p = 0,2975$). Bei Patienten, die kein SR erlitten hatten, zeigten sich weiterhin zwischen den beiden Untersuchungsgruppen auch keine signifikanten Abweichungen der kumulierten Inzidenzfunktionen im Hinblick auf den Endpunkt „Tod zuerst“ ($p = 0,1005$).

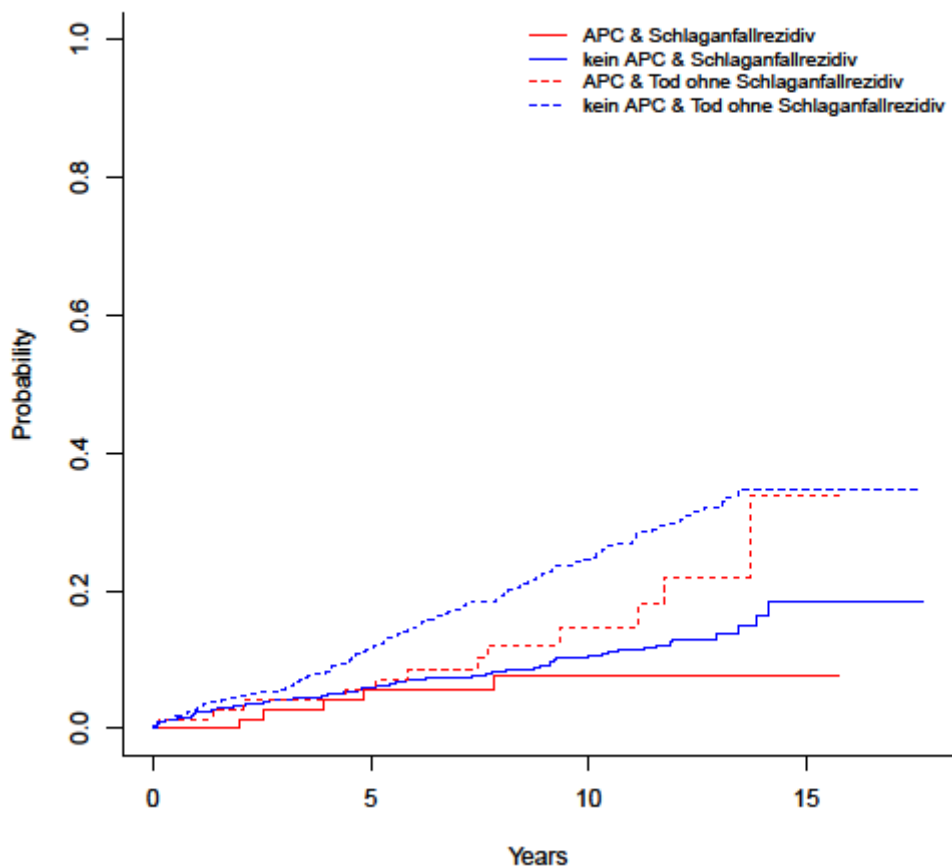


Abbildung 4: Kumulierte Inzidenzfunktionen von Patienten mit und ohne APC-Resistenz für die beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“.

Um in einer nachfolgenden multivariaten Analyse sinnvolle ereignisspezifische Hazardraten errechnen zu können, wurden mögliche Störfaktoren zunächst mittels einer univariaten Analyse identifiziert (siehe Tabelle 7). Bzgl. des Endpunktes „SR zuerst“ war nur ein vorangegangener Myokardinfarkt mit einer signifikant erhöhten Hazard Ratio (HR) assoziiert (2,102; $p = 0,035$). Im Hinblick auf den Endpunkt „Tod zuerst“ gingen ein höheres Alter (HR 1,078; $p < 0,001$), Hypertonie (HR 2,857; $p < 0,001$), Diabetes mellitus (HR 2,849; $p < 0,001$) und ein vorangegangener Myokardinfarkt (HR 2,680; $p < 0,001$) mit einer signifikant erhöhten und weibliches Geschlecht (HR 0,737; $p < 0,001$) und Schlaganfall unklarer Genese (HR 0,555; $p < 0,001$) mit einer signifikant erniedrigten HR einher.

Parameter	Multrisk1			Multrisk2		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Geschlecht	0,899	0,583 – 1,386	0,629	0,737	0,603 – 0,863	<0,001
mittleres Alter	1,014	0,999 – 1,030	0,063	1,078	1,064 – 1,092	<0,001
Hypertonie	1,455	0,942 – 2,247	0,091	2,857	2,056 – 3,970	<0,001
Diabetes mellitus	1,496	0,880 – 2,544	0,137	2,849	2,114 – 3,839	<0,001
Rauchen	1,072	0,704 – 1,632	0,747	1,237	0,940 – 1,628	0,129
Dyslipoproteinämie	1,249	0,821 – 1,900	0,299	1,001	0,755 – 1,328	0,992
Z.n. Myokardinfarkt	2,102	1,054 – 4,193	0,035	2,680	1,762 – 4,076	<0,001
Vorhofflimmern	1,080	0,588 – 1,985	0,804	1,407	0,978 – 2,025	0,066
TOAST 5 (unklar)	0,718	0,459 – 1,124	0,147	0,555	0,407 – 0,757	<0,001

Tabelle 7: Univariate Analyse des Einflusses möglicher Störfaktoren auf die ereignisspezifische HR der Endpunkte „SR zuerst“ (Multrisk1) und „Tod zuerst“ (Multrisk2). Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt.

In der multivariaten Analyse wurden schließlich nur diejenigen Störfaktoren berücksichtigt, die auch in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die ereignisspezifischen HRs von mindestens einem der beiden Endpunkte aufwiesen, d. h. Alter, Geschlecht, Schlaganfall unklarer Genese, Hypertonie, Diabetes mellitus und vorangegangener Myokardinfarkt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer APC-Resistenz nicht zu einer signifikanten Veränderung der HR für den Endpunkt „SR zuerst“ führt. Ebenso wenig führt die APC-Resistenz bei den Patienten, die kein Schlaganfallrezidiv erlitten hatten, zu einer signifikanten Veränderung der HR für den Endpunkt „Tod zuerst“. Dies gilt unabhängig davon, ob der Einfluss der APC-Resistenz auf das Auftreten der beiden Endpunkte ohne weitere Adjustierung untersucht wurde oder nach Adjustierung für Alter/Geschlecht, Alter/Geschlecht/Schlaganfall unklarer Genese und

Alter/Geschlecht/Schlaganfall unklarer Genese/kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Tabelle 8).

Endpunkt	Adjustierung für	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk1	keine	0,568	0,230 – 1,402	0,220
	Alter & Geschlecht	0,574	0,233 – 1,417	0,229
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	0,572	0,232 – 1,412	0,226
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,546	0,221 – 1,348	0,189
Multrisk2	keine	0,592	0,330 – 1,060	0,078
	Alter & Geschlecht	0,701	0,390 – 1,259	0,234
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	0,696	0,388 – 1,251	0,226
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,613	0,340 – 1,103	0,103

Tabelle 8: Proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-R. für alle eingeschlossenen Patienten.

Bei jungen Patienten mit Schlaganfall, bei Patienten mit unklarer Ursache des Schlaganfalls und bei Patienten mit Vorhofflimmern wird immer wieder eine mögliche ursächliche Rolle der APC-Resistenz diskutiert. Die oben beschriebene multivariate Analyse wurde daher für die Subgruppen „Patienten jünger als 50 Jahre“ (Tabelle 9), „Patienten mit Schlaganfall unklarer Genese (TOAST 5)“ (Tabelle 10) und „Patienten mit Vorhofflimmern“ (Tabelle 11) noch einmal gesondert wiederholt. Hierbei zeigte sich für jede der drei untersuchten Subgruppen das gleiche Bild wie bei der Analyse der gesamten Studienpopulation: das Vorhandensein einer APC-Resistenz führt nicht zu einer signifikanten Veränderung der HR für die beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“, egal ob gänzlich ohne Adjustierung für Störfaktoren oder mit den verschiedenen Varianten der Adjustierungen, d. h. Alter/Geschlecht, ggf. Alter/Geschlecht/Schlaganfall unklarer Genese und Alter/Geschlecht/kardiovaskuläre Risikofaktoren/ggf. Schlaganfall unklarer Genese (siehe Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11).

Endpunkt	Adjustierung für	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk1	keine	0,043	0,000-53,720	0,387
Multrisk2	keine	1,825	0,404 – 8,245	0,434
	Alter & Geschlecht	1,579	0,338 – 7,385	0,561
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	1,509	0,325 – 6,97	0,599
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1,853	0,309 – 8,795	0,438

Tabelle 9: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer < 50 Jahre (n = 232): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-R. Aus numerischen Gründen konnten in dieser Subgruppe für den Endpunkt „SR zuerst“ keine Modelle mit Adjustierungen berechnet werden.

Endpunkt	Adjustierung für	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk1	keine	0,333	0,045 – 2,464	0,281
	Alter & Geschlecht	0,336	0,045 – 2,495	0,287
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,355	0,048 – 2,647	0,313
Multrisk2	keine	0,601	0,187 – 1,928	0,392
	Alter & Geschlecht	0,766	0,237 – 2,481	0,657
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,724	0,233 – 2,348	0,590

Tabelle 10: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Schlaganfall unklarer Ursache (TOAST 5, n = 315): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-R.

Endpunkt	Adjustierung für	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk1	keine	1,115	0,141 – 8,796	0,918
	Alter & Geschlecht	0,851	0,102 – 7,100	0,882
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall Subtyp	0,805	0,096 – 6,726	0,841
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,963	0,112 – 8,286	0,972
Multrisk2	keine	1,079	0,329 – 3,542	0,900
	Alter & Geschlecht	1,159	0,347 – 3,877	0,810
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall Subtyp	1,188	0,354 – 3,987	0,780
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1,347	0,390 – 4,654	0,638

Tabelle 11: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Vorhofflimmern (n = 108): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-R.

c. Risiko für Schlaganfallrezidiv und Tod mit und ohne PFO

Im nächsten Schritt wurde untersucht, inwiefern das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv und für Tod ohne vorheriges Schlaganfallrezidiv durch das Vorhandensein eines PFO beeinflusst wird. Entsprechend der Ergebnisse der dopplersonographischen Untersuchung wurden die Teilnehmer an der Studie hierzu auf die beiden Gruppen „Patienten ohne PFO“ und „Patienten mit PFO“ verteilt. Die resultierende Alters- und Geschlechtsverteilung, die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Verteilung weiterer Basisdaten in den beiden Gruppen sind Tabelle 12 zu entnehmen. Im Vergleich zur Untersuchung des Einflusses der APC-Resistenz nimmt sich die Verteilung auf die beiden PFO-Untersuchungsgruppen weniger homogen aus. Die Patienten mit PFO weisen einen signifikant höheren Frauenanteil auf (43,9% vs. 33,9%, $p = 0,005$) und sind mit einem mittleren Alter von 53 Jahren (gegenüber 60 Jahren bei Patienten ohne PFO) signifikant jünger ($p < 0,001$). Sie leiden signifikant seltener unter Hypertonie (46,5% vs. 65,2%, $p < 0,001$), Diabetes mellitus (11,4% vs. 18,6%, $p = 0,009$) und Vorhofflimmern (8,5 vs. 14,5%, $p = 0,014$). Bei Studienteilnehmern mit PFO war signifikant häufiger die Genese des Schlaganfalles unklar (48,0% vs. 31,5%, $p < 0,001$) als bei solchen ohne PFO. Im Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen und Dyslipoproteinämie sowie im Hinblick auf

die Häufigkeit eines vorangegangenen Myokardinfarktes zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Parameter	kein PFO	PFO	Test	p-Wert
Anzahl	587	271	entfällt	entfällt
Männlich	398	152	χ^2 -Test	0,005
Weiblich	199	119		
mittleres Alter (in Jahren)	60	53	U-Test	<0,001
Hypertonie	383	126	χ^2 -Test	<0,001
Diabetes mellitus	109	31	χ^2 -Test	0,009
Rauchen	250	112	χ^2 -Test	0,728
Dyslipoproteinämie	243	97	χ^2 -Test	0,119
Z.n. Myokardinfarkt	43	12	χ^2 -Test	0,107
Vorhofflimmern	85	23	χ^2 -Test	0,014
TOAST 5 (unklar)	185	130	χ^2 -Test	<0,001

Tabelle 12: Vergleich der Basisdaten der Patienten ohne PFO mit PFO. Signifikante p-Werte sind grau hinterlegt.

In der Gruppe der Patienten ohne PFO erlitten 12,1 % ein Schlaganfallrezidiv und 26,7 % verstarben ohne vorheriges Schlaganfallrezidiv, während von den Patienten mit PFO 6,6 % ein Schlaganfallrezidiv bekommen haben und 17,7 % ohne ein Schlaganfallrezidiv verstorben sind (siehe Tabelle 13).

	PFO-	PFO+
n	587	271
Multrisk 1 (absolut)	71	18
Multrisk 1 (in%)	12,1%	6,6%
Multrisk 2 (absolut)	157	48
Multrisk 2 (in%)	26,7%	17,7%

Tabelle 13: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der Studienpopulation unterschieden in die Patienten mit und ohne PFO.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte auch beim Vergleich der Studienteilnehmer mit und ohne PFO zunächst mittels kumulierter Inzidenzfunktionen (Abbildung 5). Studienteilnehmer mit PFO wiesen eine signifikant kleinere Inzidenz an Schlaganfallrezidiven auf als diejenigen ohne PFO ($p = 0,02178$). Auch bezüglich des Endpunktes „Tod zuerst“ bei den Studienteilnehmern, die kein Schlaganfallrezidiv erlitten hatten, zeigte sich eine signifikant kleinere Inzidenz bei Personen mit PFO ($p = 0,01189$).

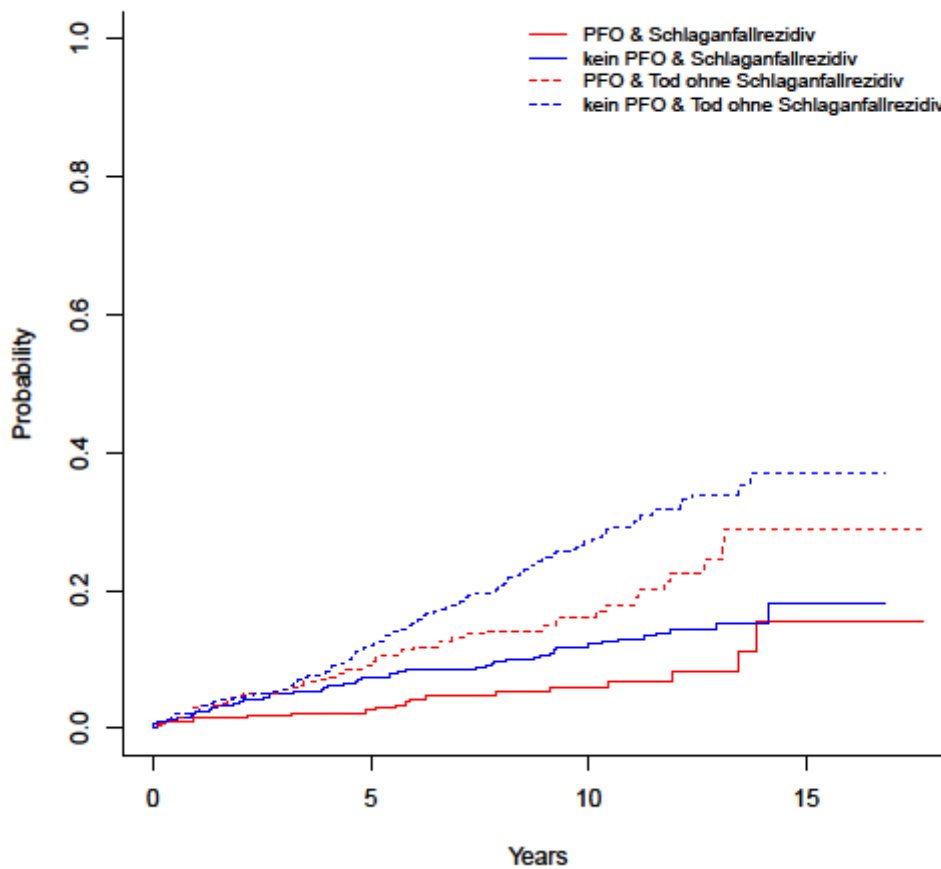


Abbildung 5: Kumulierte Inzidenzfunktionen von Patienten mit und ohne PFO für die beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“.

Zur Berechnung der ereignisspezifischen Hazardraten wurde auf die bereits im Rahmen der Untersuchung des Einflusses der APC-Resistenz auf Schlaganfallrezidiv- und Todesrisiko durchgeführte univariate Analyse zur Identifikation möglicher Störfaktoren zurückgegriffen (siehe Tabelle 7). Auch hier wurden mit Alter, Geschlecht, Schlaganfall unklarer Genese, Hypertonie, Diabetes mellitus und vorangegangenem Myokardinfarkt nur diejenigen Faktoren in die multivariate Analyse miteinbezogen, die auch in der univariaten Analyse die HR von mindestens einem der beiden Endpunkte signifikant beeinflussten. Die multivariate Analyse zeigte, dass die ereignisspezifische Hazardrate für den Endpunkt „SR zuerst“ bei Vorhandensein eines PFO leicht, aber trotzdem signifikant vermindert ist. Diese verminderte HR findet sich sowohl ohne jede Art von Adjustierung (HR 0,511; $p = 0,011$) als auch nach Adjustierung für Alter/Geschlecht (HR 0,550; $p = 0,026$), für Alter/Geschlecht/Schlaganfall unklarer Genese (HR 0,564; $p = 0,035$) und für Alter/Geschlecht/Schlaganfall unklarer Genese/kardiovaskuläre Risikofaktoren (HR 0,576; $p = 0,0043$). Sofern bei der Analyse nur

der Faktor PFO berücksichtigt wird, wiesen Patienten mit PFO auch bezüglich des Endpunktes „Tod zuerst“ eine leichte, aber signifikante Verminderung der ereignisspezifischen HR auf (HR 0,618; p = 0,0040). Sobald allerdings eine zusätzliche Adjustierung auf Alter und Geschlecht erfolgt, findet sich schon kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen. Auch bei allen weiteren Adjustierung werden die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 14).

Endpunkt	Adjustierung für	HR	95% CI	p-Wert
Multirisk 1	keine	0,511	0,305 – 0,858	0,011
	Alter & Geschlecht	0,550	0,324 – 0,932	0,026
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	0,564	0,331 – 0,959	0,035
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,576	0,338 – 0,984	0,043
Multirisk 2	keine	0,618	0,448 – 0,855	0,004
	Alter & Geschlecht	0,965	0,694 – 1,341	0,830
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	0,996	0,714 – 1,389	0,981
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1,034	0,741 – 1,442	0,845

Tabelle 14: Proportionales Hazard-Modell nach Cox PFO vs. kein PFO für alle eingeschlossenen Patienten. Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt.

Von manchen Autoren wird dem PFO eine besondere Relevanz für die Entstehung von Schlaganfällen bei jungen Patienten zugeschrieben sowie bei Patienten, bei denen keine eindeutige Ursache des Schlaganfalls identifiziert werden kann. Die beiden Subgruppen „Patienten jünger als 50 Jahre“ und „Patienten mit Schlaganfall unklarer Genese (TOAST 5)“ wurden daher noch einmal gesondert einer multivariaten Analyse unterzogen. Das Vorliegen eines PFO war hierbei in beiden Subgruppen sowohl ohne Adjustierung als auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und ggf. Schlaganfall unklarer Genese nicht mit einer signifikanten Veränderung der HR bezüglich der beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“ assoziiert (siehe Tabelle 15 und Tabelle 16)

Endpunkt	Adjustierung für	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk 1	keine	0,567	0,213 – 1,512	0,257
	Alter & Geschlecht	0,591	0,219 – 1,595	0,300
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	0,574	0,212 – 1,556	0,275
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,674	0,237 – 1,919	0,460
Multrisk 2	keine	0,517	0,159 – 1,679	0,272
	Alter & Geschlecht	0,559	0,170 – 1,840	0,339
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	0,686	0,206 – 2,281	0,538
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,924	0,254 – 3,362	0,905

Tabelle 15: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer < 50 Jahre (n = 232): proportionales Hazard-Modell nach Cox PFO vs. kein PFO.

Endpunkt	Adjustierung für	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk 1	keine	0,574	0,259 – 1,274	0,173
	Alter & Geschlecht	0,631	0,280 – 1,422	0,267
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	0,668	0,291 – 1,531	0,340
Multrisk 2	keine	0,646	0,367 – 1,139	0,131
	Alter & Geschlecht	1,089	0,606 – 1,956	0,776
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI, VHF)	1,087	0,595 – 1,984	0,787

Tabelle 16: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Schlaganfall unklarer Ursache (TOAST 5, n = 315): proportionales Hazard-Modell nach Cox PFO vs. kein PFO.

d. Risiko für Schlaganfallrezidiv und Tod unter gleichzeitiger Berücksichtigung von APC-Resistenz und PFO

Schließlich wurde im letzten Schritt analysiert, welche Auswirkungen die Kombination aus APC-Resistenz und PFO auf das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv bzw. das Todesrisiko hat. Zu diesem Zweck wurden die eingeschlossenen Studienteilnehmer anhand der Ergebnisse der labordiagnostischen und dopplersonographischen Untersuchungen jeweils einer der folgenden vier Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 0: Patienten ohne APC-Resistenz und ohne PFO
- Gruppe 1: Patienten ohne APC-Resistenz und mit PFO
- Gruppe 2: Patienten mit APC-Resistenz und ohne PFO
- Gruppe 3: Patienten mit APC Resistenz und PFO.

Die Basisdaten der o. g. Untersuchungsgruppen sowie die Ergebnisse der zugehörigen statistischen Analysen finden sich in Tabelle 17. Die vier Untersuchungsgruppen unterscheiden sich signifikant in ihrer Geschlechtsverteilung (Anteil der Männer: Gruppe 0: 66,2%; Gruppe 1: 54,9%; Gruppe 2: 64,8%; Gruppe 3: 72,2%; $p = 0,017$) und im mittleren Alter (Gruppe 0: 60 Jahre; Gruppe 1: 53 Jahre; Gruppe 2: 58 Jahre; Gruppe 3: 56 Jahre; $p < 0,001$). Desweiteren zeigen sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Häufigkeit einer Hypertonie (Gruppe 0: 64,9%; Gruppe 1: 45,5%; Gruppe 2: 68,5%; Gruppe 3: 61,1%; $p < 0,001$), eines vorangegangenen Myokardinfarkts (Gruppe 0: 7,3%; Gruppe 1: 3,6%; Gruppe 2: 11,0%; Gruppe 3: 16,7%; $p = 0,040$) und eines Schlaganfalls unklarer Genese (TOAST 5) (Gruppe 0: 31,9%; Gruppe 1: 47,4%; Gruppe 2: 27,8%; Gruppe 3: 55,6%; $p < 0,001$). Die vier Gruppen wiesen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vorhandensein von Diabetes mellitus, Rauchen, Dysliproteinämie und Vorhofflimmern auf.

Parameter	0	1	2	3	Test	p-Wert
Anzahl	533	253	54	18	entfällt	entfällt
männlich	353	139	35	13	χ^2 -Test	0,017
weiblich	180	114	19	5		
mittleres Alter (in Jahren)	60	53	58	56	U-Test	<0,001
Hypertonie	346	115	37	11	χ^2 -Test	<0,001
Diabetes mellitus	99	29	10	2	χ^2 -Test	0,075
Rauchen	226	107	24	5	χ^2 -Test	0,647
Dyslipoproteinämie	219	94	24	3	χ^2 -Test	0,132
Z.n. Myokardinfarkt.	39	9	4	3	Fisher	0,040
Vorhofflimmern	79	22	6	1	χ^2 -Test	0,078
TOAST 5 (unklar)	170	120	15	10	χ^2 -Test	<0,001

Tabelle 17: Vergleich der Basisdaten APC-/PFO- (0) vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3). Signifikante p-Werte sind grau hinterlegt.

In der Gruppe der Patienten ohne APC-Resistenz und ohne PFO erlitten 12,4 % ein Schlaganfallrezidiv und 28,5% % verstarben ohne vorheriges Schlaganfallrezidiv. In der Gruppe der Patienten ohne APC Resistenz aber mit PFO haben 7,1 % ein Schlaganfallrezidiv bekommen und 16,2 % sind ohne ein Schlaganfallrezidiv verstorben. In der Gruppe der Patienten mit APC-Resistenz aber ohne PFO erlitten 9,3% ein Schlaganfallrezidiv und 9,3% verstarben ohne vorheriges Schlaganfallrezidiv, während von den Patienten mit APC Resistenz und PFO 0,0 % ein Schlaganfallrezidiv bekommen haben und 38,9 % ohne ein Schlaganfallrezidiv verstorben sind (siehe Tabelle 18).

	Gruppe 0 (APC-/PFO-)	Gruppe 1 (APC-/PFO+)	Gruppe 2 (APC+/PFO-)	Gruppe 3 (APC+/PFO+)
n	533	253	54	18
Multrisk 1 (absolut)	66	18	5	0
Multrisk 1 (in %)	12,4%	7,1%	9,3%	0,0%
Multrisk 2 (absolut)	152	41	5	7
Multrisk 2 (in%)	28,5%	16,2%	9,3%	38,9%

Tabelle 18: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der Studienpopulation unterschieden in die Gruppe 0 (APC-/PFO-), Gruppe 1 (APC-/PFO+), Gruppe 2 (APC+/PFO-) und Gruppe 3 (APC+/PFO+).

Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte zunächst wiederum durch Berechnung der kumulierten Inzidenzfunktionen der vier oben beschriebenen Untersuchungsgruppen bezüglich der beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“ (Abbildung 6). Es konnte gezeigt werden, dass im Hinblick auf den Endpunkt „SR zuerst“ die kumulierten Inzidenzfunktionen der vier Gruppen keinen signifikanten Unterschied aufwiesen ($p = 0,077786$). Die kumulierten Inzidenzfunktionen für den Endpunkt „Tod zuerst“ derjenigen Patienten ohne Schlaganfallrezidiv boten jedoch signifikante Abweichungen voneinander ($p = 0,000299$). Patienten mit APC-Resistenz und PFO (Gruppe 3) zeigten eine höhere Inzidenz als Studienteilnehmer ohne APC-Resistenz und ohne PFO (Gruppe 0), während Patienten mit APC-Resistenz, aber ohne PFO (Gruppe 2) eine niedrigere und Patienten mit PFO, aber ohne APC-Resistenz (Gruppe 1) eine nochmals niedrigere Inzidenz aufwiesen.

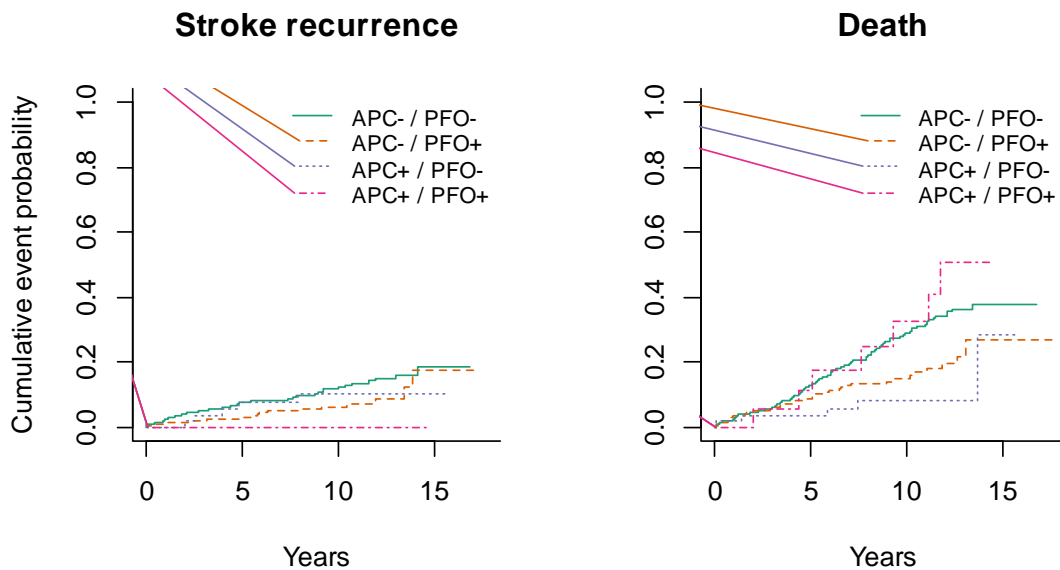


Abbildung 6: Kumulierte Inzidenzfunktionen von Patienten ohne APC-Resistenz und ohne PFO (Gruppe 0), von Patienten mit PFO, aber ohne APC-Resistenz (Gruppe 1), von Patienten mit APC-Resistenz, aber ohne PFO (Gruppe 2) und von Patienten mit APC Resistenz und PFO (Gruppe 3) für die beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“.

Nur Störfaktoren, die in der weiter oben beschriebenen univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss entweder auf die HR des Endpunktes „SR zuerst“ oder auf die HR des Endpunktes „Tod zuerst“ aufwiesen, wurden auch in die sich anschließende multivariate Analyse zur Ermittlung der ereignisspezifischen Hazardraten inkludiert: Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetes mellitus, vorangegangener Myokardinfarkt und Schlaganfall unklarer Genese (siehe Tabelle 7). Die Gruppe APC-/PFO+ wies im Vergleich zur Gruppe APC-/PFO- sowohl ohne Adjustierung als auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht eine signifikant auf etwa die Hälfte reduzierte HR bzgl. des Endpunktes „SR zuerst“ (Multisk 1) auf (HR = 0,532, p = 0,018 bzw. HR = 0,5744; p = 0,041). Nach zusätzlichen Adjustierungen für Schlaganfall-Subtyp und ggf. kardiovaskuläre Risikofaktoren war der Unterschied zwischen beiden vorgenannten Gruppen jedoch nicht mehr signifikant. Ebenso zeigten sich im Vergleich der Gruppe APC+/PFO- mit der Gruppe APC-/PFO- kein signifikanter Unterschied bezüglich des Endpunktes „SR zuerst“, unabhängig davon ob und welche Adjustierungen vorgenommen wurden. Für die Gruppe APC+/PFO+ konnte aus numerischen Gründen keine Hazard-Rate und kein p-Wert berechnet werden. Allerdings zeigen die absoluten Zahlen, dass es in dieser Gruppe zu keinem Schlaganfallrezidiv gekommen ist (siehe Tabelle 19).

Endpunkt	Adjustierung für	Vgl.	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk 1	keine	1 vs. 0	0,532	0,316 - 0,896	0,018
		2 vs. 0	0,645	0,260 – 1,602	0,346
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht	1 vs. 0	0,574	0,337 – 0,978	0,041
		2 vs. 0	0,622	0,266 – 1,648	0,376
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	1 vs. 0	0,587	0,343 – 1,003	0,051
		2 vs. 0	0,658	0,264 – 1,636	0,367
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1 vs. 0	0,606	0,353 – 1,040	0,069
		2 vs. 0	0,646	0,260 – 1,608	0,348
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.

Tabelle 19: Proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO- (0) vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) für alle eingeschlossenen Patienten für den Endpunkt „SR zuerst“. Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt. n. b.: aus numerischen Gründen nicht berechenbar.

In Bezug auf den Endpunkt „Tod zuerst“ weist ohne Adjustierung sowohl die Gruppe APC-/PFO+ als auch die Gruppe APC+/PFO- mit 0,527 bzw. 0,208 eine signifikant erniedrigte ereignisspezifische Hazardrate im Vergleich zur Gruppe APC-/PFO- auf ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$). Diese signifikant erniedrigte HR der Gruppe APC+/PFO- bleibt auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (HR 0,375; $p = 0,032$) und ggf. zusätzlich für Schlaganfall unklarer Genese (HR 0,370; $p = 0,029$) und kardiovaskuläre Risikofaktoren (HR 0,341; $p = 0,019$) bestehen. Bei der Gruppe APC-/PFO+ führt allerdings schon die Adjustierung für Alter und Geschlecht sowie alle weiteren Adjustierungen dazu, dass die Unterschiede zur Gruppe APC-/PFO- nicht mehr signifikant sind. Zwischen den beiden Gruppen APC+/PFO+ und APC-/PFO- wurden darüber hinaus unabhängig von etwaigen Adjustierungen keine signifikanten Unterschiede der HR für das Ereignis „Tod zuerst“ gefunden (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO- (0) vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) für alle eingeschlossenen Patienten für den Endpunkt „Tod zuerst“. Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt.

Endpunkt	Adjustierung für	Vgl.	HR	95% CI	p-Wert
Multirisk 2	keine	1 vs. 0	0,527	0,373 – 0,745	<0,001
		2 vs. 0	0,208	0,115 – 0,681	0,005
		3 vs. 0	1,114	0,521 – 2,378	0,781
	Alter & Geschlecht	1 vs. 0	0,849	0,597 – 1,207	0,362
		2 vs. 0	0,375	0,154 – 0,918	0,032
		3 vs. 0	1,540	0,720 – 3,292	0,266
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	1 vs. 0	0,877	0,615 – 1,250	0,467
		2 vs. 0	0,370	0,151 – 0,905	0,029
		3 vs. 0	1,614	0,753 – 3,461	0,218
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1 vs. 0	0,926	0,648 – 1,322	0,671
		2 vs. 0	0,341	0,140 – 0,835	0,019
		3 vs. 0	1,353	0,621 – 2,945	0,447

Tabelle 20: Proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO- (0) vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) für alle eingeschlossenen Patienten für den Endpunkt „Tod zuerst“. Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt.

Auch bei der Analyse der kombinierten Effekte von APC-Resistenz und PFO auf Schlaganfallrezidiv-Häufigkeit und Überleben wurden erneut diejenigen Studienteilnehmer separat analysiert, bei denen die beiden vorgenannten Abweichungen von der Norm als besondere Risikofaktoren diskutiert werden: junge Patienten und Patienten mit Schlaganfall unklarer Ursache. Betrachtet man nur die Studienteilnehmer unter 50 Jahren, so zeigte sich für den Endpunkt „Tod zuerst“ kein

signifikanter Unterschied in der HR für den Vergleich der Gruppen APC-/PFO+, APC+/PFO- und APC+/PFO+ mit der Gruppe APC-/PFO-. Dies gilt unabhängig davon ob Adjustierungen für die verschiedenen Risikofaktoren vorgenommen wurden oder nicht. Desweiteren war kein signifikanter Unterschied bezüglich „Schlaganfallrezidiv zuerst“ bei dem Vergleich der Gruppe APC-/PFO+ mit der Gruppe APC-/PFO- zu erkennen (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22). Die restlichen Vergleiche waren aus numerischen Gründen nicht berechenbar. Es zeigte sich allerdings in der Gruppe APC+/PFO- lediglich 5 Schlaganfallrezidive und in der Gruppe APC+/PFO+ kein einziges Schlaganfallrezidiv (siehe Tabelle 18)

Endpunkt	Adjustierung für	Vgl.	HR	95% CI	p- Wert
Multrisk 1	keine	1 vs. 0	0,541	0,203 – 1,441	0,219
		2 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht	1 vs. 0	0,551	0,204 – 1,438	0,240
		2 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	1 vs. 0	0,528	0,194 – 1,438	0,211
		2 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1 vs. 0	0,637	0,222 – 1,822	0,400
		2 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.

Tabelle 21: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer < 50 Jahre (n = 232): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO (0)- vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) den Endpunkt „SR zuerst“. n. b.: aus numerischen Gründen nicht berechenbar.

Endpunkt	Adjustierung für	Vgl.	HR	95% CI	p- Wert
Multrisk 2	keine	1 vs. 0	0,415	0,110 – 1,565	0,194
		2 vs. 0	0,996	0,125 – 7,969	0,997
		3 vs. 0	1,952	0,243 – 15,658	0,529
	Alter & Geschlecht	1 vs. 0	0,447	0,117 – 1,703	0,238
		2 vs. 0	0,929	0,114 – 7,610	0,946
		3 vs. 0	1,744	0,214 – 14,197	0,603
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp	1 vs. 0	0,563	0,146 – 2,176	0,405
		2 vs. 0	1,008	0,124 – 8,180	0,994
		3 vs. 0	1,721	0,213 – 13,873	0,610
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall-Subtyp & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1 vs. 0	0,782	0,183 – 3,337	0,740
		2 vs. 0	1,319	0,155 – 11,196	0,800
		3 vs. 0	2,395	0,281 – 20,390	0,424

Tabelle 22: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer < 50 Jahre (n = 232): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO (0)- vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) für den Endpunkt „Tod zuerst“.

In der Subgruppe der Studienteilnehmer mit Schlaganfall unklarer Genese war in keiner der beiden Gruppen APC-/PFO+ und APC+/PFO- die HR bezüglich des Endpunktes „SR zuerst“ im Vergleich zur Gruppe APC-/PFO- signifikant verändert – egal ob ohne oder mit den verschiedenen Adjustierungen. Für den Endpunkt „Tod zuerst“ zeigte lediglich die Gruppe APC-/PFO+ eine auf 0,528 signifikant verminderte HR im Vergleich zur Gruppe APC-/PFO- (p = 0,038). Dieser signifikante Unterschied ließ sich jedoch nicht mehr nachweisen, sobald eine Adjustierung für Alter und Geschlecht und ggf. für kardiovaskuläre Risikofaktoren durchgeführt wurde. Für die Gruppe APC+/PFO+ konnten im Vergleich zur Gruppe APC-/PFO+ lediglich für den Endpunkt „Tod zuerst“ Hazard-Raten und p-Werte berechnet werden, da es in dieser Gruppe zu keinem Schlaganfallrezidiv gekommen ist. Die berechneten Werte zeigten sich allerdings alle als nicht signifikant. Für die Gruppe APC+/PFO- konnten aus numerischen Gründen nur Vergleiche bezüglich des Endpunktes „SR zuerst“ berechnet

werden, die sich aber auch als nicht signifikant erwiesen. Es kam in dieser Gruppe zu 5 Todesfällen (siehe Tabelle 23).

Endpunkt	Adjustierung für	Vgl.	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk 1	keine	1 vs. 0	0,599	0,268 - 1,337	0,211
		2 vs. 0	0,478	0,064 – 3,595	0,474
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht	1 vs. 0	0,663	0,291 – 1,508	0,327
		2 vs. 0	0,503	0,067 – 3,795	0,505
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI)	1 vs. 0	0,690	0,298 – 1,597	0,387
		2 vs. 0	0,507	0,067 – 3,836	0,511
		3 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
Multrisk 2	keine	1 vs. 0	0,528	0,289 – 0,965	0,038
		2 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
		3 vs. 0	1,230	0,377 – 4,009	0,732
	Alter & Geschlecht	1 vs. 0	0,921	0,494- 1,718	0,797
		2 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
		3 vs. 0	1,858	0,559 – 6,173	0,312
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI, VHF)	1 vs. 0	0,935	0,494 – 1,768	0,836
		2 vs. 0	n.b.	n.b.	n.b.
		3 vs. 0	1,731	0,504 – 5,942	0,383

Tabelle 23: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Schlaganfall unklarer Genese (TOAST 5, n = 315): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO- (0) vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3). Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt. n.b.: aus numerischen Gründen nicht berechenbar.

Um klar herauszuarbeiten, welche Rolle das Vorhandensein einer APC-Resistenz bei Patienten mit PFO tatsächlich spielt, erfolgte zuletzt noch ein expliziter Vergleich der ereignisspezifischen Hazardraten der beiden Untersuchungsgruppen PFO+/APC+ und PFO+/APC-. Hierbei konnten jedoch bezüglich des Endpunktes „Tod zuerst“ sowohl ohne als auch mit Adjustierungen keine signifikanten Unterschiede in den HR nachgewiesen werden (siehe Tabelle 24). Für den Endpunkt „SR zuerst“ waren aus numerischen Gründen keine Modelle berechenbar. Es zeigte sich bei den Patienten PFO+/APC+ kein einziges Schlaganfallrezidiv und in der Gruppe PFO+/APC- zeigten sich 18 Schlaganfallrezidive (siehe Tabelle 18).

Endpunkt	Adjustierung für	Vgl.	HR	95% CI	p-Wert
Multrisk 2	keine	3 vs. 1	2,110	0,947 – 4,717	0,068
	Alter & Geschlecht	3 vs. 1	1,815	0,813 – 4,049	0,146
	Alter & Geschlecht & Schlaganfall Subtyp	3 vs. 1	1,842	0,825 – 4,115	0,136
	Alter & Geschlecht & kardiovask. Risikofaktoren (HTN, DM, MI, VHF)	3 vs. 1	1,462	0,640 – 3,333	0,368

Tabelle 24: Proportionales Hazard-Modell nach Cox PFO+/APC+ (3) vs. PFO+/APC- (1). Aus numerischen Gründen konnten für den Endpunkt „SR zuerst“ keine Modelle mit Adjustierungen berechnet werden.

e. Kernaussagen der statistischen Analysen

Die Kernaussagen der statistischen Analyse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Eine APC-Resistenz ist nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Schlaganfallrezidiv assoziiert. Bei Studienteilnehmern, die kein Schlaganfallrezidiv erlitten haben, hat die APC-Resistenz auch keinen Einfluss auf das Überleben.
- Ein PFO geht mit einem signifikant verminderten Risiko für ein Schlaganfallrezidiv einher, hat aber keinen Einfluss auf das Überleben.
- Patienten mit APC-Resistenz, aber ohne PFO haben ein reduziertes Todesrisiko.

3. Diskussion

a. Eingeschlossene und nicht eingeschlossene Patienten

Es wurden insgesamt 970 Patienten identifiziert, die als Studienteilnehmer in Frage kamen. Hiervon konnten 858 Patienten tatsächlich eingeschlossen werden. Dies entspricht einer Studienteilnahme von 88%, was bei einem Follow-up Zeitraum von 10 Jahren eine gute Responderrate im Vergleich mit anderen Studien dieser Thematik darstellt. Es wurden beispielsweise Studien von Ma und auch Consoli zum Zusammenhang von PFO und kryptogenem Schlaganfall durchgeführt, allerdings nur über einen Follow up Zeitraum von 4 und 2 Jahren (Bing, 2013, Consoli, 2014) 112 Patienten sind für die Nachbeobachtung verloren gegangen. Hiervon hatten 20 die Teilnahme verweigert und 18 waren unbekannt verzogen, was insgesamt ca. einem Drittel der Patienten der Kategorie „lost to follow up“ entspricht. Zumindest von diesem – nicht vernachlässigbaren Teil – der „lost to follow up“ Patienten ist ein Bias der Statistik nicht anzunehmen, da sie aus einem klar definierten Grund fehlen und nicht etwa gestorben oder durch einen weiteren Schlaganfall so eingeschränkt sind, dass sie nicht an der Studie teilnehmen konnten.

Es zeigen sich beim Vergleich der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit den ausgeschlossenen Patienten einige signifikante Unterschiede. Die Patienten in der Studie sind signifikant häufiger Männer, was etwas unerwartet erscheint, da für gewöhnlich Frauen in Gesundheitsfragen als aufgeschlossener und gewissenhafter gelten. Desweiteren liefert die Analyse ein signifikant höheres Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Bei dieser Aussage muss allerdings beachtet werden, dass dies durch die Ortsgebundenheit im Alter bedingt sein kann, da vermutlich vor allem jüngere Menschen eher durch berufliche und private Gründe umziehen als die älteren Patienten. Hierdurch resultiert natürlich auch eine schlechtere Erreichbarkeit z.B. durch Wechsel des Hausarztes, Änderung der Adresse, Änderung der Telefonnummer, neue Meldung in einem Bundesland, das nicht im ZEMA-Verzeichnis aufgeführt ist oder ähnliche Faktoren.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigt sich zwischen den Gruppen im Auftreten einer Hypertonie. Hierbei muss jedoch auch wiederum das signifikant erhöhte höhere Alter der Studienteilnehmer und die damit bekanntermaßen einhergehende erhöhte Prävalenz der Hypertonie beachtet werden (Janhsen, 2008, Ma, 2013, Wolf-Maier, 2003).

Desweiteren zeigt sich, dass die eingeschlossenen Patienten signifikant häufiger eine APC-Resistenz aufweisen. Hierfür kann leider keine wirkliche Ursache ausgemacht werden. Ein hierdurch entstehender negativer Effekt auf die Auswertung der Studie im Sinne eines Bias erscheint unwahrscheinlich, da durch die höhere Anzahl der Patienten mit APC-Resistenz in der Studie, der Einfluss dieser Größe vermutlich eher besser als schlechter beurteilt werden kann.

Die Unterschiede zwischen den in die Studie eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten konnten, da die Studie retrospektiv angelegt ist, nicht beeinflusst werden. Allerdings wurden aus diesem Grund für die statistischen Auswertungen der einzelnen Gruppen u. a. auch Adjustierungen für Alter, Geschlecht und Hypertonie vorgenommen.

Die Verteilung der Patienten in der vorliegenden Arbeit in die TOAST Subgruppen entspricht nicht der Verteilung anderer Studien wie beispielsweise der von Jiang (Jiang, 2013). Bei Jiang war der Anteil der Gruppe mit TOAST 1 wesentlich höher, TOAST 2 und TOAST 3 entsprach in etwa unserer Verteilung und die restlichen TOAST Gruppen wurden in der Studie zusammengefasst. Weitere Untersuchungen von Kolominsky-Rabas 2001 zeigten eine ähnliche Verteilung wie die Studie von Jiang mit Verteilung auf kardioembolische Ursachen mit 30.2 %, Mikroangiopathien mit 25.8 % und Makroangiopathien mit 15.3 % (Kolominsky-Rabas, 2001). Ähnliche Zahlen liefert auch die Studie von Palm (Palm, 2012). Die beiden letztgenannten Studien untersuchten jeweils ein deutsches Patientenkollektiv. Die Unterschiede zu unserer Studie lassen sich allerdings dadurch erklären, dass wir nicht nur Patienten mit Schlaganfall eingeschlossen haben, sondern auch Patienten mit Schlaganfall-ähnlicher Symptomatik, wobei hier gerade letztere die Abweichungen in der Verteilung bezüglich der TOAST Subgruppen erklären könnten.

In der vorliegenden Arbeit zeigen 31,59% der eingeschlossenen Patienten ein PFO. Laut Hagen (Hagen, 1984) zeigen durchschnittlich 27,3% der Patienten ein PFO, wobei die Inzidenz von ca. 35% in den ersten 3 Lebensdekaden stetig abnimmt. Es ist also davon auszugehen, dass in der vorliegenden Arbeit eine bzgl. PFO einigermaßen repräsentative Studienpopulation für die Gesamtbevölkerung untersucht wurde.

8,4 % der eingeschlossenen Patienten zeigen eine APC-Resistenz wobei laut Dörner die Inzidenz in der kaukasischen Bevölkerung (wie sie überwiegend in dieser Arbeit untersucht wurde) bei 2-15% liegt (Dörner, 2003). In der vorliegenden Studie sind 5,6% homozygot und 94,4% heterozygot, was auch dem Durchschnitt der kaukasischen Bevölkerung entspricht und somit ebenfalls eine repräsentative Studienpopulation darstellt.

b. Vergleich von Patienten mit und ohne APC-Resistenz

Bei der als nächstes vorgenommenen Unterscheidung der eingeschlossenen Patienten bezüglich des Auftretens einer APC-Resistenz bzw. deren Fehlens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Basisdaten. Dies ist besonders hervorzuheben. Die Verteilung auf die Gruppen mit und ohne APC-Resistenz erscheint rein zufällig, weshalb sich alle möglicherweise beobachteten Unterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die APC-Resistenz zurückführen lassen. Dies ist ohne bewusste Randomisierung (wie sie oft bei prospektiven Studien angewendet wird) aufgetreten.

In den kumulierten Inzidenzfunktionen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich eines erneut auftretenden Schlaganfalls oder eines Todesereignisses. Desweiteren zeigte auch die ausführliche multivariate Analyse mit und ohne Adjustierungen bei Vorliegen einer APC-Resistenz kein erhöhtes Risiko für die beiden genannten Endpunkte.

Es ist anzumerken, dass in sämtliche multivariate Analysen der vorliegenden Arbeit nur diejenigen Faktoren aufgenommen wurden, die sich in der zuvor durchgeführten univariaten Analyse als signifikant erwiesen hatten. Ziel war, ein Modell mit einer adäquaten „Komplexität“ zu finden, das die wahren Zusammenhänge der Daten am besten widerspiegelt. Durch die beschriebene Vorgehensweise sollte es gelingen, die für das Modell relevanten Faktoren in passender Anzahl zu identifizieren. Hierdurch wird ein sog. „Overfitting“ vermieden. Overfitting bezeichnet den Effekt, dass durch die Aufnahme vieler – ggf. auch irrelevanter - Variablen in ein Modell das Modell zwar besser würde, aber in Wahrheit unabhängige Variablen durch Zufallseffekte einen scheinbaren Einfluss zeigen. Darüber hinaus würde sich bei Overfitting auch die Übertragbarkeit des Modells auf die Allgemeinheit einschränken (Schneider, 2010).

In oben beschriebener univariater Analyse zeigte sich ein mehr als doppelt so großes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv bei Patienten mit Myokardinfarkt. Zudem zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für ein Todesereignis mit zunehmendem Alter. Das weibliche Geschlecht zeigt ein deutlich niedrigeres Risiko für den Endpunkt Tod. Hypertonie und auch Diabetes mellitus zeigten ein stark erhöhtes Risiko für ein Todesereignis. Bei einem vorausgegangenem Myokardinfarkt sowie einem Schlaganfall unklarer Genese zeigt sich ein fast doppelt so hohes Risiko für ein Todesereignis. Es muss hierbei jedoch bedacht werden, dass es sich bei den in dieser univariaten Analyse ermittelten Risikofaktoren um altbekannte Risikofaktoren für einen Schlaganfall handelt (Gleixner, 2003), welche natürlich auch bekannte Risikofaktoren für den Tod

sind. Bei dem ermittelten reduziertem Risiko für ein Todesereignis bei Patienten mit einem Schlaganfall unklarer Genese, kann die Überlegung angestellt werden, ob dies reduziert ist, da keine Grundkrankheit identifiziert wurde, die dann für sich selbst genommen auch insgesamt ein höheres Risiko für ein Todesereignis in sich birgt. Eine weitere Überlegung ist, dass die Patienten mit Schlaganfall unklarer Genese meist jünger sind und man bei älteren Patienten häufiger Problematiken findet, die zu einem Schlaganfall führen. Jedoch kann man nicht beurteilen ob dieser Faktor im Einzelnen auch wirklich für den Schlaganfall verantwortlich war.

Es ist hervorzuheben, dass die klassischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall bzw. ein Todesereignis in der durchgeführten univariaten Analyse als signifikant identifiziert wurden. Dies verleiht der Studie eine gewisse Qualität und Repräsentativität, da es sich um eine „durchschnittliche“ Studienpopulation zu handeln scheint.

Eine Studie von Biswas et al. (Biswas, 2009) zeigte einen signifikanten Einfluss auf einen ischämischen Hirninfarkt bei Vorhandensein einer APC-Resistenz. Diese Studie untersuchte allerdings nur 120 Patienten mit asiatisch-indischem Phänotyp, weshalb die in dieser Studie getroffene Aussage nicht auf jedes Patientenkollektiv (insbesondere nicht auf ein kaukasisches) angewendet werden kann. In asiatisch-indischen Kollektiven liegt seltener eine APC-Resistenz vor als z.B. in der kaukasischen Bevölkerung. Er hat allerdings beobachtet, dass die untersuchten asiatisch-indischen Patienten zwar eine APC-Resistenz aufweisen, aber nicht mit der für Kaukasier üblichen Faktor-V-Leiden-Mutation. Dies muss natürlich berücksichtigt werden, da andere Mutationen natürlicherweise andere Konsequenzen nach sich ziehen. Ebenso wurden von der Studiengruppe lediglich 120 Patienten und 120 Kontrollen untersucht und dies lediglich über einen Zeitraum von 6 Monaten. Es wurden hier auch nur Patienten unter 40 Jahren untersucht und Patienten mit bereits vorangegangenen ischämischen Insult ausgeschlossen.

Auch multivariate Analysen, die nur in einem Teil der Patienten durchgeführt wurden, d. h. bei Patienten jünger als 50 Jahre, mit Schlaganfall unklarer Genese sowie Patienten mit bestehendem Vorhofflimmern zeigen keinen signifikanten Einfluss der APC-Resistenz auf ein Schlaganfallrezidivrisiko oder das Überleben. Bei diesen Patientengruppen wird eine besondere Bedeutung der APC-Resistenz für die Entstehung eines Schlaganfallrezidivs diskutiert, wie z.B. der Review von Soare (Soare, 2010) zeigt. Soare kommt aber auch zu dem Schluss, dass es im Moment unklar ist, inwiefern thrombophile Risikofaktoren wie die APC-Resistenz auch Risikofaktoren für arterielle Thrombosen sind. Hierbei handelt es sich allerdings nur um eine Literaturrecherche die sich auf retrospektive Studien sowie Case-Control-Studien und einzelne Fallberichte stützt. Hierdurch wird ein großes Patientenkollektiv betrachtet, allerdings nur über einen Zeitraum von 5 Jahren. Desweiteren wurde dort nicht isoliert die APC-Resistenz untersucht, sondern auch Protein C, Protein S und

Antithrombinmangel. Eine Studie die den Zusammenhang einer APC-Resistenz und dem Entstehen eines Schlaganfallrezidivs untersucht, wurde von Dragoni (Dragoni, 2011) veröffentlicht. Die Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen Koagulationsstörungen und dem erneuten Auftreten eines Schlaganfalls. Allerdings wurden dort lediglich 43 Patienten mit einem ischämischen Ereignis beobachtet bei einer Kontrollgruppe von 120 Patienten. Es wurden in dieser Studie zudem keine Nachbeobachtungen durchgeführt, sondern lediglich eine Querschnittsuntersuchung mittels einer, ein Jahr nach dem ischämischen Ereignis durchgeführten Labordiagnostik bezüglich dem Vorliegen einer Thrombophilie. Desweiteren ist anzumerken, dass lediglich Patienten jünger als 40 Jahre beobachtet wurden. Wie in der vorliegenden Arbeit aber gezeigt wird, spielt ein erhöhtes Alter eine signifikante Rolle. Die Einschlusskriterien umfassten auch wieder diverse Thrombophilie-Erkrankungen und nicht nur explizit die APC-Resistenz.

Eine weitere Studie, die zu der oben genannten Annahme kommt ist von Carod-Artal (Vargas, 2005). In dieser prospektiven Studie wurden mit 330 Patienten deutlich mehr Personen untersucht. Allerdings wurde auch hier nicht explizit die APC-Resistenz untersucht, sondern auch andere thrombophile Erkrankungen. In dieser Studie erfolgte leider keine Nachbeobachtung und es handelt sich lediglich um eine Querschnittsstudie die leider deutlich weniger aussagekräftig ist als die hier vorliegende Arbeit. Die Kernaussage der Studie von Carod-Artal ist, dass sich die Verteilung der Schlaganfallsubtypen zwischen jungen und alten Patienten unterscheidet, aber dass das nicht durch thrombophile Risikofaktoren erklärbar ist. Dies entspricht dem von uns gefundenen Ergebnis, dass auch bei jungen Patienten die APC-Resistenz kein Risikofaktor ist.

Zudem unterstützt eine weitere groß angelegte retrospektive Studie mit 830 Patienten und 907 Kontroll-Patienten das gefundene Ergebnis, dass es keinen Zusammenhang zwischen einer APC-Resistenz und einem erhöhten Schlaganfallrezidivrisiko gibt (Hamedani, 2013). Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 15 und 49 Jahren alt und wiesen einen ischämischen Erstinfarkt ohne spezielle Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe auf. In der von uns durchgeführten Studie zeigte sich eine viel breitere Fächerung bezüglich des Alters und es wurden nicht nur Patienten mit ischämischen Infarkt berücksichtigt sondern ebenfalls auch solche mit schlaganfallähnlicher Symptomatik. Ebenso fand die Forschungsgruppe um Rey kein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit bestehender APC-Resistenz (Rey, 2001). Es handelt sich hierbei um eine prospektive Studie, die allerdings nur 72 Patienten mit ischämischen Infarkt einschliesst und 50 gesunde Kontroll-Patienten. Es erfolgte dann allerdings lediglich eine Analyse, ob die Schlaganfallpatienten ein gehäuftes Auftreten einer APC-Resistenz aufweisen. Desweiteren erfolgte im Gegensatz zu der vorliegenden Studie auch kein weiteres Follow-up. Eine weitere Studie von Mishra (Mishra, 2013) untersuchte retrospektiv 85 indische Patienten 12

Wochen nach einem ischämischen Ereignis und ohne orale Antikoagulation. Es wurde der Einfluss von 7 verschiedenen thrombophilen Erkrankungen untersucht. Es wurden nur Patienten unter 45 Jahren in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich kein Einfluss der APC-Resistenz auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko. Die Schwächen dieser Studie im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit sind sicher der kurze Beobachtungszeitraum, sowie die geringe Patientenzahl und die weniger breite Altersverteilung.

In Anbetracht der gefundenen Ergebnisse muss überdacht werden, ob bei Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, es wirklich sinnvoll ist, routinemäßig ein kostenintensives Screening auf das Vorhandensein einer APC-Resistenz bzw. einer Faktor V Leiden Mutation durchzuführen. So wird z.B. von Bushnell in einer Studie das Missverhältnis der Kosten eines routinemäßigen Laborscreenings und der tatsächlich daraus resultierenden Behandlung von Koagulopathien mit Warfarin dargestellt und von ihm letztlich eine bessere Fall-Auswahl für das Screening gefordert (Cheryl, 2001). Auch Weber rät anhand von Modellrechnungen ein routinemäßiges Screening kritisch zu sehen. Er errechnet die Kosten für eine routinemäßige Abklärung von Schlaganfällen auf APC-Resistenz in Deutschland auf ca. 37 Mio. Euro und stellt in Frage ob damit überhaupt ein einziger Schlaganfall in Deutschland verhindert werden kann. Er errechnet hierbei die Kosten pro positivem Test mit 276 Euro (Weber, 2005).

Man sollte sich deshalb überlegen, ob (trotz fehlender körperlicher Risiken) der Test auf Grund der hohen Kosten durchgeführt werden sollte. Desweiteren sollte man die sozio-ökonomischen Gesichtspunkte für den Patienten beachten, die mit einer dokumentierten Gerinnungsstörung einhergehen wie z. B. erschwerter oder gänzlich unmöglicher Abschluss von Lebens-, Berufsunfähigkeits- und anderen Risikoversicherungen.

c. Vergleich von Patienten mit und ohne PFO

Als nächstes wurden die Patienten in eine Gruppe mit und ohne PFO unterteilt. Es zeigte sich, dass die Patienten, die ein PFO aufweisen signifikant jünger sind. Dies ist aber wahrscheinlich der Tatsache geschuldet, dass es im Laufe des Lebens sehr häufig zu einem spontanen Verschluss des PFO kommt (Hagen, 1984). Die durchschnittliche Prävalenz wird von Hagen mit 27,3% angegeben, wobei in den ersten 3 Lebensdekaden die Inzidenz bei 34,3% liegt und sie in der vierten bis achten Lebensdekade auf 25,4% sinkt. In der neunten und zehnten Lebensdekade sinkt sie sogar weiter auf 20,2%. Es wird daher angenommen, dass sich kleine PFO im Laufe des Lebens von selbst verschließen können. Hagen konnte keine geschlechterspezifischen Unterschiede bezüglich der Inzidenz feststellen (Hagen, 1984). Dies kann in diversen Studien bestätigt werden (Parsons, 1896-97, Schroeckenstein, 1972), zum Teil wird aber auch eine höhere Inzidenz für Frauen angegeben (Fawcett, 1900). Letztere Studie stimmt

mit der hier vorliegenden Arbeit überein, da auch bei uns ein signifikant höherer Frauenanteil unter den Patienten mit PFO zu finden war (43,9% vs. 33,9).

Desweiteren wiesen die Patienten der Gruppe mit PFO seltener Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Hypertonie auf. Dies lässt sich aber durch das niedrigere Alter des Patientenkollektivs mit PFO erklären, da die Inzidenz und v.a. die Prävalenz der oben genannten Erkrankungen im Alter steigt (Janhsen, 2008, Ma, 2013, Wolf-Maier, 2003).

Das Patientenkollektiv mit PFO zeigte signifikant häufiger einen Schlaganfall unklarer Genese. Hier muss aber auch wieder das jüngere Alter der Patienten mit PFO berücksichtigt werden. Da in höherem Alter die Inzidenz von Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Karotisstenosen und weitere Erkrankungen, die einen Schlaganfall hervorrufen können steigt, wird sicher häufig eine dieser Allgemeinerkrankungen als Ursache für ein ischämisches Ereignis gesehen, obwohl der tatsächlich ursächliche Zusammenhang im Einzelfall nur schwer nachzuweisen ist.

Die Gruppe mit PFO zeigt im Vergleich zu der Gruppe ohne PFO bezüglich des Endpunktes „SR zuerst“ sowohl bei den kumulativen Inzidenzfunktionen eine signifikant kleinere Inzidenz als auch in der multivariaten Analyse eine signifikante kleinere HR, die dann auch über alle Adjustierungen hinweg signifikant bleibt. Als Kernaussage des Vergleichs der Gruppe mit PFO und ohne PFO muss also hervorgehoben werden, dass das Patientenkollektiv mit PFO ein signifikant niedrigeres Risiko für ein Schlaganfallrezidiv aufweist. In einer großen Metaanalyse untersuchte Ma die Zusammenhänge zwischen PFO und kryptogenen Schlaganfällen. Er konnte für Fall-Kontroll-Studien einen engen Zusammenhang zwischen einem kryptogenen Schlaganfall und einem PFO finden. Allerdings konnten Kohortenstudien keinen signifikanten Zusammenhang dieser beiden Entitäten feststellen. Lediglich die begleitenden Studien zeigten für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 4 Jahren einen schwachen Zusammenhang (Bing, 2013).

Eine weitere große Studie von Feurer mit insgesamt 639 Patienten untersuchte ebenfalls diese Zusammenhänge. Die eingeschlossenen Patienten wiesen entweder einen ischämischen Insult oder eine TIA auf, die nach der TOAST Klassifikation kategorisiert wurden. Nach klinischer Untersuchung auf PFO wurden die Daten der Patienten über einen Follow-Up-Zeitraum von 4 Jahren retrospektiv erfasst. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem erneuten Auftreten eines Schlaganfalls und dem Vorhandensein eines PFO gefunden. Die Adjustierungen für Alter, Geschlecht und Schlaganfall Subtyp zeigten auch keine Korrelation mit dem erhöhten Auftreten eines cerebrovaskulären Ereignisses. Es muss allerdings erwähnt werden, dass sich das Patientenkollektiv der Studie von Feurer und der vorliegenden Arbeit teilweise überschneidet, weshalb ein ähnliches Ergebnis zu erwarten war (Feurer, 2010).

Eine mögliche Erklärung für die geringere Schlaganfallrezidivrate bei Patienten mit PFO könnte sein, dass falls ein PFO für einen ischämischen Insult verantwortlich ist, mehrere unwahrscheinliche Faktoren zur selben Zeit auftreten müssen. Zunächst müsste sich ein Thrombus in den Beinvenen bilden (wie es vermehrt bei einer APC-Resistenz vorkommt). Weiterhin müsste im Moment der Einschwemmung eines Thrombus in das Herz ein Valsalva Manöver durchgeführt werden wie zum Beispiel Husten oder ein Toilettengang. Eine paradoxe Embolie lässt sich in der Literatur mit nur knapp 200 dokumentierten Fällen finden (Ghent, 2013) sowie in wenigen Einzelfallbeschreibungen (Foerch, 2003). In letztgenannter Arbeit werden zum Beispiel 3 Patientenfälle mit ischämischen Hirninfarkt bei bestehendem PFO nach einem Langstreckenflügen dargestellt. Der Autor weist aber explizit darauf hin, dass es in einem der Fälle zuvor zu einem Valsalva-Manöver durch starkes Pressen auf der Toilette gekommen ist und in einem Fall zu rechtsatrialer Druckerhöhung durch eine offenbar vorangegangene Lungenembolie (akute Dyspnoe) und im dritten Fall ein sehr großes PFO vorhanden war. Diese 3 Fälle sind sehr gut dokumentiert und es wurde eine umfassende klinische Untersuchung der Patienten vorgenommen. Dies stützt die von uns postulierte These, dass mehrere unwahrscheinliche Faktoren aufeinander treffen müssen um eine paradoxe Embolie hervorzurufen. Der Autor der Studie beschreibt allerdings ischämische Hirninfarkte nach paradoxer Embolie mit einer sehr geringen Inzidenz. Es ist an diesen drei Fallbeschreibungen allerdings zu bemängeln, dass bei den untersuchten Patienten keine Beinvenenthrombose gefunden wurde und auch sonst keine möglichen Ursachen für den beschriebenen Schlaganfall. Desweiteren war lediglich das PFO als Risikofaktor auffällig, das in der Gesamtbevölkerung jedoch jeder zweite bis vierte Mensch aufweist, hier aber trotzdem als Ursache für eine paradoxe Embolie ausgemacht wurde.

Bezüglich des Endpunkts „Tod zuerst“ hatte die Gruppe mit bestehendem PFO bei den kumulativen Inzidenzfunktionen eine signifikant niedrigere Inzidenz und auch ohne Adjustierung eine signifikant niedrigere HR. Aber schon nach Adjustierung nur für Alter und Geschlecht sind die Unterschiede nicht mehr signifikant.

Es ist daher anzunehmen, dass ein PFO zwar mit geringerer SR-Wahrscheinlichkeit assoziiert ist, aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Dies ist im Hinblick auf die zu erwartende Lebensqualität der Patienten dennoch von Belang, da die Einschränkungen die mit einem Schlaganfallrezidiv einher gehen würden nicht zu erwarten sind.

Einige Studien, auf die im weiteren Text genauer eingegangen wird, vergleichen die Mortalität von Patienten mit operativem PFO Verschluss gegenüber der Mortalität bei Antikoagulation und finden hierbei keinerlei Unterschiede (Furlan, 2012, Kwong, 2013, Meier, 2013). Allerdings wird in keiner dieser Studien der Einfluss eines PFO ohne

weitere Faktoren auf die Mortalität untersucht, wie es in der von uns durchgeführten Studie gemacht wurde, die einen eindeutigen Effekt des PFO auf die Mortalität zeigt.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass in den Subgruppenanalysen der Patienten jünger als 50 Jahre und der Subgruppe der Patienten mit Schlaganfall unklarer Genese kein erhöhtes Risiko bezüglich einem Schlaganfallrezidiv oder eines Todesereignisses nachgewiesen werden konnte. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Feuerer, die auch kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv oder Todesereignis dieser Subgruppen zeigen konnten (Feurer, 2010). Diesbezüglich gilt es zu berücksichtigen, dass sich der Patientenpool der vorgenannten Studie und der hier präsentierten Arbeit zu einem großen Teil überschneiden. Die aktuelle Studie erweitert die Erkenntnisse jedoch dahingehend, dass der Follow-up-Zeitraum mit 8,5 Jahren nahezu doppelt so lange ist. Außerdem wurden in der vorliegenden Studie 120 Patienten mehr eingeschlossen und sie zeigt einen geringeren Anteil an Patienten die „lost to follow-up“ waren.

Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass ein operativer Verschluss eines PFO auf Grund eines ischämischen Insults oder gar bei völliger Symptombefreiheit durch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit grundsätzlich in Frage zu stellen ist. Es wird in einer Leitlinie der American Heart Association (Furie, 2011) dazu geraten, bei kryptogenem Schlaganfall und PFO eine Schlaganfallrezidivprophylaxe mittels Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel durchzuführen. Erst bei wiederkehrenden Schlaganfällen und wenn keine andere Ursache außer einem PFO gefunden werden kann, wird hier ein interventioneller Verschluss empfohlen. Es zeigt sich keine rechtfertigende Indikation hierfür bei den bestehenden operativen Risiken wie Luftembolie, Blutungen, Wundheilungsstörungen etc. Dies lässt die Frage aufkommen, ob nicht auch die Empfehlung zum operativen PFO-Verschluss bei wiederkehrenden Schlaganfällen abgeschafft werden sollte. Andere Studien zeigten zwar Vorteile eines operativen Verschlusses, allerdings handelt es sich hierbei meist um Reviews und keine erneut durchgeführte Studien (Kitsios, 2012). Kitsios bezog in den Review 52 einarmige Studien mit ein. Desweiteren unterzog er 7 vergleichende, nicht-randomisierte Studien sowie die groß angelegte Closure I Trial Studie dem Review. Die 52 einarmigen Studien zeigten ein deutlich geringeres Schlaganfallrezidivrisiko bei operativem PFO-Verschluss (0,36 Ereignisse pro 100 Personen vs. 2,53 Ereignisse pro 100 Personen). Auch in den 7 vergleichenden Studien wurde eine Überlegenheit des operativen PFO-Verschlusses festgestellt. Allerdings zeigte die wichtigste der in den Review eingeschlossenen Studien (sog. CLOSURE I Trial) keinen Vorteil des operativen Verschlusses gegenüber der medikamentösen Therapie. Die CLOSURE I Trial Studie (Furlan, 2010) untersuchte wegen der unklaren Datenlage zur Fragestellung der operative Therapie versus medikamentöse Therapie, Patienten mit einem ischämischen Insult oder einer TIA um mehr über den Zusammenhang einer paradoxen Embolie und einem Schlaganfall herauszufinden. In dieser prospektiven, multizentrischen, randomisierten und

kontrollierten Studie wurden 910 Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren beobachtet, die entweder mittels operativer Therapie (STARflex) oder medikamentöser Therapie behandelt wurden. Es wurden folgende Endpunkte festgelegt: erneutes Auftreten eines Schlaganfalls innerhalb von 2 Jahren, Tod innerhalb der ersten 30 Tage und Tod durch neurologisches Ereignis nach mehr als 30 Tagen. Es zeigte sich keinerlei Vorteil der operativen gegenüber der medikamentösen Therapie. Diese Studie entspricht von der Patientenzahl in etwa der vorliegenden Arbeit. Sie ist bezüglich des Beobachtungszeitraums zwar unterlegen, stützt jedoch die von uns getroffenen Aussagen bezüglich der Therapieoptionen. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die vorliegende Arbeit mit der CLOSURE I Studie nur eingeschränkt vergleichbar ist, da andere Fragestellungen untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit geht es um die Ermittlung von Risikofaktoren, bei der CLOSURE I hingegen um die adäquate Therapie. Nichtsdestotrotz hängen beide Fragestellungen zusammen: falls kein Risikofaktor vorhanden ist, muss man sich um dessen Therapie keine Gedanken machen.

Viele Studien zeigen auch keinen signifikanten Vorteil der operativen Therapie zur Schlaganfallprävention gegenüber der medikamentösen Therapie. (Furlan, 2012, Kwong, 2013, Meier, 2013). Furlan untersuchte hierbei 909 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahre mit nachgewiesenem PFO die entweder mit einem operativen Verschluss oder medikamentöser Therapie alleine behandelt wurden. Untersucht wurde das erneute Auftreten eines Schlaganfalls oder TIA innerhalb von 2 Jahren, sowie ein Todesereignis unbekannter Ursache innerhalb von 30 Tagen und ein Todesereignis aus neurologischen Gründen innerhalb von 2 Jahren. Er fand kein Todesereignis innerhalb der ersten 30 Tage in beiden Gruppen, sowie kein Todesereignis aus neurologischen Gründen innerhalb von 2 Jahren. Desweiteren waren die Gründe für ein Schlaganfallrezidiv meist ein anderer als paradoxe Embolie. Dies lässt ihn zu dem Schluss kommen, dass die operative Behandlung keinerlei Vorteile bietet. Kwong hingegen führte ein systematisches Review durch. Dabei schloss er 2303 Patienten in die Studie ein. Er untersuchte das erneute Auftreten eines Schlaganfalls, TIA, Todesereignis, Vorhofflimmern und Blutungen. Er fand keine signifikanten Unterschiede der Gruppe mit operativer Therapie und medikamentöser Therapie bezüglich Schlaganfall, TIA, Todesereignis und Blutung.

d. Vierergruppenvergleich

Als nächstes wurden die Patienten in 4 Gruppen aufgeteilt: APC-/PFO-, APC-/PFO+, APC+/PFO-, APC+/PFO+. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer der vier Gruppen sowie dem Alter und Geschlecht. Hierbei muss

erneut darauf verwiesen werden, dass das Alter der PFO Patienten wahrscheinlich niedriger ist, da es im Laufe des Lebens zu einem Spontanverschluss des PFO kommen kann (Hagen, 1984). Ebenso zeigten Studien eine erhöhte Prävalenz beim weiblichen Geschlecht (Fawcett, 1900).

Desweiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang bei der Häufigkeit des Auftretens einer Hypertonie sowie dem Auftreten eines Myokardinfarkts und einem Schlaganfall unklarer Genese (TOAST5). Hier muss auch wieder auf das Alter der verschiedenen Gruppen und der damit korrelierenden Inzidenz an Allgemeinerkrankungen sowie der eventuell falsch diagnostizierten Ursache eines Schlaganfalls verwiesen werden. Dies wurde bereits im Kapitel 4.3. ausführlich diskutiert.

Das im vorherigen Absatz diskutierte lässt sich anhand der von uns erhobenen Daten belegen. Die beiden Gruppen APC-/PFO+ sowie APC+/PFO+ sind im Vergleich zu den Gruppen APC-/PFO- und APC+/PFO- jünger und leiden seltener unter Hypertonie und hatten häufiger einen Schlaganfall unklarer Genese. Es ist aber zu erwähnen, dass sich dies nicht ganz konsequent durch die Analyse zieht, da die Gruppe APC-/PFO+ (Gruppe 1) den niedrigsten Männeranteil aufweist und die Gruppe APC+/PFO+ (Gruppe 3) den höchsten Männeranteil, aber Gruppe 1 den niedrigsten Anteil an Z. n. Myokardinfarkt, Gruppe 3 aber den höchsten Anteil hat. Gruppe 3 schlägt also leider sowohl beim Geschlecht als auch bei dem Z. n. Myokardinfarkt aus der Reihe. Dies kann aber durch den ungewöhnlich hohen Männeranteil dieser Gruppe erklärt werden, welcher gemeinhin ein höheres Herzinfarktrisiko hat (Moran, 2014).

Es sei an dieser Stelle noch einmal hervorgehoben, dass bezüglich dem Endpunkt „SR zuerst“ in den kumulierten Inzidenzfunktionen und in der multivariaten Analyse (sofern berechenbar und auch erst nach Adjustierung) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Es sei erwähnt, dass sich aus numerischen Gründen die Gruppe der Patienten mit APC+/PFO+ nicht mit der Gruppe der Patienten APC-/PFO- vergleichen lässt. Die absoluten Zahlen zeigen allerdings, dass es in der Gruppe APC+/PFO+ eine Schlaganfallrezidivhäufigkeit von 0% gibt. Hingegen zeigt die Gruppe der Patienten APC-/PFO- eine Schlaganfallrezidivhäufigkeit von 12,4%. Die von uns erhobenen Daten sprechen deutlich gegen ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko der Gruppe APC+/PFO+, auch wenn es aufgrund der nicht vorhandenen Schlaganfallrezidive dieser Gruppe nicht möglich war statistische Berechnungen durchzuführen. Dies lässt die Folgerung zu, dass weder das Vorhandensein einer APC-Resistenz noch eines PFO bzw. die Kombination aus beidem einen Einfluss auf das erneute Auftreten eines Schlaganfalls haben. Bezüglich des Endpunkts „Tod zuerst“ zeigen sich zunächst signifikante Unterschiede zw. den Gruppen, wobei in der multivariaten Analyse nach den Adjustierungen einzig signifikant ist, dass Patienten mit

bestehender APC Resistenz aber ohne PFO sogar ein reduziertes Todesrisiko aufwiesen. Allerdings ist es schwer, hierfür eine plausible Erklärung zu finden.

Eine mögliche evolutionsbiologische Theorie wäre, dass die Mutation mit 5% Heterozygoten unter hellhäutigen relativ weit verbreitet ist, da sie einen evolutionären Selektionsvorteil dargestellt haben könnte. Menschen haben durch die damit verbundene Hyperkoagulabilität einen gewissen Schutz vor großen Blutverlusten (Dörner, 2003). Heutzutage ist dies aber eher ein Nachteil, da seltener Menschen verbluten oder blutende Verletzungen erleiden als vor etwa 10000 Jahren und es eher zu einer überschießenden Thrombenbildung kommt mit entsprechenden Komplikationen für den Gesamtorganismus. Es ist also fraglich warum die Patienten in der von uns durchgeführten Studie mit APC+/PFO- eine höhere Lebenserwartung haben als die anderen Gruppen. Es könnte sich hier vielleicht um einen zufälligen Effekt handeln, der trotz modernster statistischer Methoden auftreten kann. Hier wären weitere Studien nötig um zu sehen, ob sich dieser Effekt tatsächlich bewahrheitet.

Die in der Literatur (Bezzi, 2002) oft erwähnte These, dass bei bestehender APC-Resistenz und PFO ein erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv und Tod besteht ist also nicht zu halten. Tabelle 24 vergleicht direkt die vermeintliche „Hochrisiko“-Gruppe PFO+/APC+ mit der vermuteten „Niedrigrisiko“-Gruppe PFO+/APC-. Es gibt keine signifikanten Zusammenhänge. Es sei erwähnt, dass nur für den Endpunkt „Tod“ valide Hazard-Raten berechnet werden konnten, aber leider nicht für den Endpunkt „Schlaganfallrezidiv zuerst“. Dies resultiert aus dem Fakt, dass in der Gruppe der Patienten mit APC+/PFO+ kein Schlaganfallrezidiv aufgetreten ist. Die Gruppe der Patienten mit APC-/PFO+ zeigte hingegen 18 Ereignisse bezüglich des Endpunktes „SR zuerst“ was einem Prozentsatz von 7,1% entspricht. Diese Zahlen lassen darauf schließen, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass die vermeintliche „Hochrisikogruppe“ APC+/PFO+ ein höheres Risiko für ein Schlaganfallrezidiv birgt als die vermeintliche „Niedrigrisikogruppe“ APC-/PFO+, auch wenn dies nicht exakt berechenbar ist. Dies zeigt eindeutig, dass selbst bei Patienten, die ein PFO aufweisen, die APC-Resistenz keinen Einfluss auf das Überleben hat. Es ist daher anzunehmen, dass die APC-Resistenz bei Patienten ohne PFO keinerlei Einfluss auf die Pathogenese von Schlaganfällen haben dürfte, da etwaige Thromben in den Lungenkapillaren stecken bleiben müssten.

Florez führte eine retrospektive Studie zu dem Einfluss eines PFO in Kombination mit einer Hyperkoagulationsstörung durch (Florez, 2003). Er untersuchte in einer Querschnittsuntersuchung 2028 Patienten über einen Rekrutierungszeitraum von 5 Jahren die sich mit einem ischämischen Insult oder TIA in der Klinik vorstellten. Er fand 172 Patienten mit PFO und es wurde bei 112 Patienten eine Koagulationsstörung gefunden. Lediglich 14 Patienten wiesen die Kombination aus beiden Diagnosen auf.

Für diese Gruppe wurde kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv gefunden. Dies passt gut zu unseren Ergebnissen. Allerdings ist die von uns durchgeführte Studie insofern aussagekräftiger, da es sich um ein Follow-Up handelt, das einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren umfasst. Desweiteren wurden mehr Patienten mit PFO (271 Personen) und mehr Patienten mit der Kombination aus Koagulationsstörung und PFO (18 Personen) untersucht. Lediglich die Zahl der Patienten mit Koagulationsstörungen ist bei Florez et al etwas höher, wobei erwähnt werden muss, dass nicht isoliert die APC Resistenz, wie in unserer Arbeit, betrachtet wurde.

Ein Einzelfallbericht von Bezzi (Bezzi, 2002) stellt einen Zusammenhang zwischen PFO und Faktor V Leiden Mutation her. Es wird in diesem Bericht der Grund für das Auftreten eines Schlaganfalls in dieser Kombination gesehen. Allerdings ist hier stark zu bemängeln, dass der untersuchte Patient eine positive Raucheranamnese (20 Stk/Tag) sowie familiäre Vorgeschichte und einen erhöhten Cholesterinspiegel aufweist. Diese drei Faktoren sind eigenständig schon Risikofaktoren für einen Schlaganfall und lassen starke Zweifel an der Kombination APC-Resistenz/PFO als Ursache aufkommen.

Ein weiterer Fallbericht von Cerrato (Cerrato, 2001) stellt einen kausalen Zusammenhang zwischen APC-Resistenz/PFO und dem Auftreten eines Schlaganfalls her. Hier wurden 2 Patienten untersucht, wobei eine Patientin auch eine positive Raucheranamnese von 20 Stk/Tag aufwies und die Beschwerden während eines Valsalvamanövers auftraten. Dies wiederum stützt unsere weiter oben erwähnte These, dass mehrere unwahrscheinliche Faktoren gleichzeitig zum Auftreten einer paradoxen Embolie benötigt werden.

Die vorliegende Arbeit setzt sich durch die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen APC-Resistenz/PFO und dem Auftreten eines Schlaganfalls deutlich von den oben genannten Studien ab, die meist nur den Zusammenhang zwischen einem PFO und einem Schlaganfall bzw. zwischen einer Hyperkoagulationsstörung und einem Schlaganfall untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wurde konkret der Zusammenhang zwischen einer APC-Resistenz in Kombination mit einem PFO untersucht, was auch keine der drei oben genannten Kombinationsstudien und Einzelfallberichte schaffte. Es gibt zudem unseren Kenntnissen nach keine Studie die den direkten Zusammenhang der zwei Faktoren APC-Resistenz und PFO auf ein Schlaganfallrezidiv über einen so langen Zeitraum und mit einem so großen Patientenkollektiv untersucht. Aus diesem Grund kann man mit Recht behaupten, dass keine der von den anderen Studien gefundenen Ergebnisse so klare Aussagen zu den Zusammenhängen treffen kann wie die vorliegende Arbeit.

Die Subgruppenvergleiche für Patienten jünger als 50 Jahre und Patienten mit TOAST 5 zeigten – sofern berechenbar und ansonsten anhand der absoluten Zahlen - keine

Unterschiede zwischen den genannten Gruppen, was die Folgerung ziehen lässt, dass auch hier eine labormedizinische Diagnostik überflüssig ist.

Der Vergleich der vier Gruppen zeigte, dass sogar die vermeintlich gefährdetste Gruppe mit APC-Resistenz und PFO kein erhöhtes Risiko sowohl für Schlaganfallrezidiv als auch für den Tod hat. Wie oben bereits erwähnt macht es weder Sinn bei Patienten nach einem ischämischen Insult eine labormedizinische Diagnostik diesbezüglich durchzuführen noch einen operativen Verschluss des PFO vorzunehmen.

e. Stärken und Schwächen der Studie

Leider unterscheiden sich bei der von uns durchgeführten Studie die eingeschlossenen von den nicht eingeschlossenen Patienten in Bezug auf Alter und Geschlecht. Dies stellt sicher eine mögliche Fehlerquelle für die gezogenen Schlüsse aus den durchgeführten statistischen Analysen dar. Es ist fraglich, zu welchem Ergebnis die Auswertungen gekommen wären wenn alle Patienten teilgenommen hätten. Dies ist aber dem retrospektivem Charakter der Studie geschuldet. Die Faktoren eines unbekanntem Umzugs der Patienten und die Verweigerung der Teilnahme an der Studie konnten in einer retrospektiven Studie wie dieser nicht beeinflusst werden.

Eine weitere Schwachstelle der vorliegenden Studie ist, dass von uns für die Patienten, von denen uns bekannt war, ob sie überlebt haben oder nicht, aber keine weiteren Informationen zur Verfügung standen immer angenommen wurde, dass diese Patienten bis zum Follow-up-Zeitpunkt – egal ob lebend oder Tod – kein Schlaganfallrezidiv hatten. Ein möglicher alternativer Ansatz wäre gewesen, für die Analyse bezüglich des Endpunktes Tod nur diejenigen Studienteilnehmer zu berücksichtigen, von denen man gesichert weiß, ob sie ein Schlaganfallrezidiv hatten oder nicht. Hier wäre jedoch allerdings die komplette Information von den 210 Patienten verloren gegangen, von denen bekannt war, ob sie leben oder verstorben sind, sonst aber keinerlei weitere Daten zur Verfügung standen. Da diese Informationen jedoch in die Auswertung der Studie einfließen sollten, wurde der oben genannten Ansatz zur Auswertung der Daten der Studie gewählt.

Eine weitere Schwäche besteht sicherlich darin, dass die Informationen bezüglich der Krankheitsgeschichte der Patienten oftmals von den Patienten selbst oder deren Angehörigen übermittelt wurden und nicht aus ärztlicher Quelle. Hier ist zu berücksichtigen, dass es zu falschen Aussagen kommen kann, da die Patienten teilweise ungenaue Erinnerungen hatten oder selbst den Vorfall nicht dokumentiert hatten. Dies kann dazu geführt haben, dass Daten von Ereignissen nicht korrekt angegeben wurden, Ereignisse von Patienten falsch eingeordnet wurden, Patienten

unbewußt oder absichtlich nicht alles angegeben haben und es sich teilweise um demente Patienten gehandelt haben könnte, die keine genaue Auskunft mehr geben konnten.

Dennoch setzt sich die vorliegende Studie positiv durch mehrere Alleinstellungsmerkmale von anderen Studien zu dieser Thematik ab. Es ist hervorzuheben, dass in der Studie fast 1000 Patienten untersucht wurden. Desweiteren ist erwähnenswert, dass ein sehr langes Follow-up von 10 Jahren berücksichtigt wurde sowie nur ein geringer Prozentsatz (11,5%) der Patienten in die Gruppe „lost-to-follow-up“ fielen. Für diesen langen Zeitraum handelt es sich desweiteren um die einzige Studie bei der Einfluss von PFO und APC-Resistenz gleichzeitig untersucht wurden. Dies alles ist besonders positiv zu werten, da selten ein so langer Nachbeobachtungszeitraum in den Literaturstellen zu finden ist und die Patientenzahl von fast 1000 Personen im Vergleich zu anderen Studien sich auch im oberen Teil bewegt. Andere, ähnlich gelagerte Studien haben bislang Nachbeobachtungszeiträume von 6 Monaten bis zu drei Jahren betrachtet. Der Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit ist damit, mit 10 Jahren mehr als doppelt so lang wie der längste bislang berichtete mit entsprechend deutlich höherer Aussagekraft.

f. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine APC-Resistenz keinen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines Schlaganfallrezidivs oder eines Todesereignis hat. Weiterhin ist zu vermuten, dass ein PFO möglicherweise mit einer geringeren, aber ganz sicher nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Schlaganfallrezidiv einhergeht und definitiv keinerlei Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass auch ein kombiniertes Vorliegen einer APC-Resistenz zusammen mit einem PFO keinen Einfluss auf die Schlaganfallrezidiv-Häufigkeit hat. Ebenso zeigte sich kein Einfluss der Kombination auf das Auftreten eines Todesereignisses.

Alle vorgenannten Aussagen gelten auch für Patienten jünger als 50 Jahre, sowie für Patienten mit einem Schlaganfall unklarer Genese.

Zusammenfassend lässt sich aus den oben genannten Ergebnissen schließen, dass ein generelles Screening von allen Schlaganfallpatienten, oder auch insbesondere von jungen Patienten oder von Patienten mit unklarer Genese des Schlaganfalls, auf Vorliegen einer APC-Resistenz oder eines PFO nicht sinnvoll erscheint. Es erscheint

auch weiterhin nicht sinnvoll, die Indikation zum interventionellen Verschluss des PFO nur aufgrund des stattgefundenen Schlaganfalls zu stellen. Ungeklärt bleibt allerdings das Ergebnis, warum die APC+/PFO- Patienten länger überleben als der vermeintlich optimale Normaltyp APC-/PFO-.

g. Ausblick

In Anbetracht der Studienergebnisse wäre eine Untersuchung des Einflusses anderer thrombophiler Risikofaktoren (wie z. B. Antithrombin-, Protein C-, Protein S-Mangel oder die Prothrombin 20210-Mutation) sinnvoll. Mit der APC-Resistenz wurde der schwächste, aber auch der am weitesten verbreitete thrombophile Risikofaktor untersucht. Ein Einfluss stärkerer thrombophiler Risikofaktoren auf die Häufigkeit eines Schlaganfallrezidivs oder das Überleben ist nicht auszuschließen. Wahrscheinlich gestaltet sich aber die Rekrutierung der Patienten sehr schwierig, weil diese Risikofaktoren seltener vorkommen.

Ein weiteres Ergebnis, dass genauere Untersuchungen erfordert ist das bislang nur unzureichend erklärbare Phänomen des längeren Überlebens der Patienten APC+/PFO-. Hier stellt sich die Frage ob dies in weiteren, evtl. prospektiven Studien nachzuweisen ist und man die Gründe dafür identifizieren kann und ob es sich hierbei um Gründe handelt, die in der vorliegenden Arbeit nicht zu identifizieren waren oder einfach nicht berücksichtigt worden sind.

Eine Studie die Aufschluss hierüber geben könnte wird gerade von Consoli durchgeführt. In dieser multizentrischen Kohortenstudie (Consoli, 2014) wurden in mehreren italienischen Krankenhäuser Patienten mit ischämischen Insult auf das Vorhandensein eines PFO untersucht und über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren beobachtet. Es werden hier zunächst univariate Analysen durchgeführt um den Zusammenhang einiger Risikofaktoren mit PFO zu registrieren und später eine multivariate Analyse mit PFO als unabhängige Variable. Es werden alle Patienten ohne Altersbeschränkungen eingeschlossen. Vielleicht kann ja diese Studie endgültig den Zusammenhang zwischen PFO und Schlaganfall klären, da sie einen vielversprechenden Ansatz hat: keine Alterbeschränkung, konsekutive Patienten und sie ist vor allem prospektiv.

4. Zusammenfassung

Es gibt viele Studien, die einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Schlaganfallrezidivs und einem PFO oder einer APC Resistenz vermuten lassen. Die Rolle eines PFO und einer APC-Resistenz als Risikofaktor für eine zerebrale Ischämie muss jedoch kontrovers diskutiert werden. Aus diesem Grund führten wir eine retrospektive Beobachtungsstudie durch, die die Zusammenhänge zwischen einem PFO, der APC-Resistenz und dem erneuten Auftreten eines Schlaganfalls in einem unselektierten Patientengut aufdecken sollte.

Die in die Studienpopulation aufgenommenen Patienten hatten einen Schlaganfall erlitten oder zeigten eine schlaganfallsähnliche Symptomatik. Die Patienten wurden einer transkranialen Dopplersonographie zur Diagnostik eines PFO sowohl in Ruhe als auch nach einem Valsalva Manöver unterzogen. Ebenso erfolgte eine umfassende Labordiagnostik zur Feststellung einer APC-Resistenz bzw. dem Nachweis einer Faktor-V-Leiden-Mutation. Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden zunächst 970 Patienten kontaktiert. Später wurden die nicht Antwortenden bzw. deren Angehörigen oder Hausärzte telefonisch kontaktiert. Letztlich wurde der Verbleib der Patienten über eine Melderegisterauskunft ermittelt. Der Einfluss eines PFO alleine, der Einfluss einer APC-Resistenz alleine sowie beider Faktoren in Kombination auf die beiden Endpunkte Schlaganfallrezidiv und Todesereignis wurde mittels kumulativer Inzidenzfunktionen und Berechnung ereignisspezifischer Hazard-Raten ohne und mit Adjustierung untersucht.

Follow-up Daten konnten von 858 Patienten erhoben werden (88,5 %). Von diesen zeigten 271 ein PFO (31,6 %). 72 Patienten (8,4 %) wiesen eine APC-Resistenz auf, wobei 68 heterozygote Defekträger und 4 homozygote Defekträger waren. Die mittlere Follow Up Dauer betrug 8,48 Jahre. Es wurde eine multivariate Analyse mit Adjustierungen für Alter, Geschlecht, Schlaganfall Subtyp, Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Zustand nach Myokardinfarkt durchgeführt. Es zeigte sich, dass eine APC-Resistenz nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Schlaganfallrezidiv assoziiert ist. Bei Studienteilnehmern, die kein Schlaganfallrezidiv erlitten haben, hat die APC-Resistenz auch keinen Einfluss auf das Überleben.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass ein PFO mit einem signifikant verminderten Risiko für ein Schlaganfallrezidiv einher geht, jedoch keinen Einfluss auf das Überleben hat. Auch das kombinierte Vorliegen von PFO und APC-Resistenz ist im Vergleich zum Fehlen beider Faktoren nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Schlaganfallrezidiv oder Tod assoziiert.

Auffällig ist, dass Patienten mit APC-Resistenz, aber ohne PFO darüber hinaus ein reduziertes Todesrisiko zeigten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass ein Einfluss einer APC-Resistenz, eines PFO sowie deren Kombination auf das erneute Auftreten eines Schlaganfalls oder eines Todesereignisses nicht nachgewiesen werden konnte. Daher erscheint es fraglich ob standardmäßig eine Labordiagnostik auf Vorliegen einer APC-Resistenz bei Patienten mit einem Schlaganfall bzw. schlaganfallsmäßiger Symptomatik durchgeführt werden sollte. Desweiteren müssen interventionelle PFO-Verschlüsse bei Schlaganfall ungeklärter Ursache und PFO in Frage gestellt werden, da dem operativen Risiko nur ein fraglicher Nutzen gegenüber steht.

Die Tatsache, dass Patienten, die der vermeintlichen Risikogruppe mit APC-Resistenz angehören ein verlängertes Überleben aufweisen, macht weitere Studien nötig, die die Ursache dieses Phänomens klären. Ebenso sind weitere Studien nötig, die auch andere thrombophile Risikofaktoren auf deren Einfluss auf Schlaganfallrezidivhäufigkeit und Tod berücksichtigen.

5. Danksagung

Dank gebührt Herrn PD Dr. Holger Poppert für die Idee der Arbeit und das zur Verfügung stellen der Daten. Ebenso, dass er den Fortgang der Arbeit mit Diskussionen stetig begleitet hat und immer wieder neue Anregungen und Denkanstöße gegeben hat. Desweiteren gebührt ihm Dank für die Finanzierung der Anfragen an die Einwohnermeldeämter. Dr. Markus Thaler und Dr. Michael Schleef gebührt Dank und Anerkennung für die Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die Erhebung der Labordaten. Ebenfalls gilt mein Dank Frau Rondak für die exzellente statistische Beratung. Frau Dr. Feurer danke ich für die Unterstützung bezüglich der neurologischen Daten.

6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Julius Cohnheim

Abbildung 2: Strömungssignale der ACM

Abbildung 3: Flussdiagramm der Datenerhebung

Abbildung 4: Kumulierte Inzidenzfunktionen von Patienten mit und ohne APC-Resistenz für die beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“

Abbildung 5: Kumulierte Inzidenzfunktionen von Patienten mit und ohne PFO für die beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“

Abbildung 6: Kumulierte Inzidenzfunktionen von Patienten ohne APC-Resistenz und ohne PFO (Gruppe 0), von Patienten mit PFO, aber ohne APC-Resistenz (Gruppe 1), von Patienten mit APC-Resistenz, aber ohne PFO (Gruppe 2) und von Patienten mit APC Resistenz und PFO (Gruppe 3) für die beiden Endpunkte „SR zuerst“ und „Tod zuerst“.

Tabelle 1: Parametereinstellungen entsprechend dem internationalen Konsensus zur Mikroemboliedetektion

Tabelle 2: Überblick über die Beteiligung an der Studie

Tabelle 3: Vergleich der eingeschlossenen und der nicht-eingeschlossenen Personen. Signifikante p-Werte sind grau hinterlegt.

Tabelle 4: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der Gesamten Studienpopulation

Tabelle 5: Vergleich der Basisdaten der Patienten ohne und mit APC-R.

Tabelle 6: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der Studienpopulation unterschieden nach den Patienten mit und ohne APC-Resistenz

Tabelle 7: Univariate Analyse des Einflusses möglicher Störfaktoren auf die ereignisspezifische HR der Endpunkte „SR zuerst“ (Multrisk1) und „Tod zuerst“ (Multrisk2). Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt.

Tabelle 8: Proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-R. für alle eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 9: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer < 50 Jahre: proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-R. Aus numerischen Gründen konnten in dieser Subgruppe für den Endpunkt „SR zuerst“ keine Modelle mit Adjustierungen berechnet werden.

Tabelle 10: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Schlaganfall unklarer Ursache (= TOAST 5): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-Resistenz

Tabelle 11: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Vorhofflimmern: proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-R. vs. keine APC-R.

Tabelle 12: Vergleich der Basisdaten der Patienten ohne PFO vs. PFO (die signifikanten Werte sind grau unterlegt)

Tabelle 13: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der Studienpopulation unterschieden in die Patienten mit und ohne PFO.

Tabelle 14: Proportionales Hazard-Modell nach Cox kein PFO vs. PFO für alle eingeschlossenen Patienten

Tabelle 15: Subgruppenanalyse für Patienten < 50 Jahre

Tabelle 16: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Schlaganfall unklarer Ursache (TOAST 5, n = 315): proportionales Hazard-Modell nach Cox PFO vs. kein PFO.

Tabelle 17: Vergleich der Basisdaten APC-/PFO- (0)- vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3)

Tabelle 18: Anzahl der Schlaganfallrezidive und der ohne Schlaganfall verstorbenen Patienten in der Studienpopulation unterscheiden in die Gruppe 0 (APC-/PFO-), Gruppe 1 (APC-/PFO+), Gruppe 3 (APC+/PFO-) und Gruppe 4 (APC+/PFO+)

Tabelle 19: Proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO- (0) vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3)

Tabelle 20: Proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO- (0) vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) für alle eingeschlossenen Patienten für den Endpunkt „Tod zuerst“. Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt.

Tabelle 21: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer < 50 Jahre (n = 232): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO- (0)- vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) den Endpunkt „SR zuerst“.

Tabelle 22: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer < 50 Jahre (n = 232): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO (0)- vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3) für den Endpunkt „Tod zuerst“.

Tabelle 23: Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit Schlaganfall unklarer Genese (TOAST 5, n = 315): proportionales Hazard-Modell nach Cox APC-/PFO (0)- vs. APC-/PFO+ (1) vs. APC+/PFO- (2) vs. APC+/PFO+ (3). Signifikante Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte sind grau hinterlegt.

Tabelle 24: Proportionales Hazard-Modell nach Cox PFO+/APC+ (3) vs. PFO+/APC- (1). Aus numerischen Gründen konnten für den Endpunkt „SR zuerst“ keine Modelle mit Adjustierungen berechnet werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, J.L. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 24 (1993) 35-41
2. Albers, H.P., Caplan, L.R., Easton, J.D., Fayad, P.B., Saver, J.L., Sherman, D.G. Transient ischemic attack - proposal for new definition. *N Engl J Med* 347 (2002) 1713-6
3. Amiri, M., Schmidley, J.W., Fink, L.M., Nazarian, S.M. Is testing for inherited coagulation inhibitor deficiencies in young stroke patients worthwhile? *Clin Neurol Neurosurg* 102 (2000) 219-22
4. Anzola, G.P., Magoni, M., Guidani, M., Rozzini, L., Dalla Volta, G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 52 (1999) 1622-5
5. Bernard, P.S., Wittwer, C.T. Homogeneous amplification and variant detection by fluorescent hybridization probes. *Clin Chem* 46 (2000) 147-8
6. Bertina, R.M., Koeleman, B.P.C., Koster, T., Rosendaal, F.R., Dirven, R.J., de Ronde, H., van der Velden, P.A., Reitsma, P.H. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 368 (1994) 64-7
7. Bezzi, G., Bolzani, W., Compagnoni, V., Galimi, R., Palmieri, M.G., Bianchi, C. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. *Neurol Sci* 23 (2002) 229-31
8. Bing, M., Guangcong, L., Xin, C., Jianming, Z., Yiting, L., Jingpu, S. Risk of Stroke in Patients with Patent Foramen Ovale: An Updated Meta-analysis of Observational Studies. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 23 (2013) 1-9
9. Biswas, A., Ranjan, R., Meena, A., Akhter, S., Sharma, V., Yadav, B.K., Behari, M., Saxena, R. Prothrombotic factors and the risk of acute onset non-cardioembolic stroke in young Asian Indians. *Thromb Res* 2009 124 (2009) 397-402
10. Cerrato, P., Imperiale, D., Bazzan, M., Lopiano, L., Baima, C., Grasso, M., Morello, M., Bergamasco, B. Inherited Thrombophilic Conditions, Patent Foramen ovale and Juvenile Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 11 (2001) 140-1
11. Cheryl, D., Bushnell, M.H.S., Santanu, K., Datta, M.S., Goldstein, L.B. Cost Implications of Specialized Coagulation Testing for Acute Ischemic Stroke. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 10 (2001) 279-83
12. Cohnheim, J. "Thrombose und Embolie. Vorlesung über allgemeine Pathologie" Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1877
13. Cohnheim, J. "Vorlesungen über allgemeine Pathologie: Ein Handbuch für Ärzte und Studierende" Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1882
14. Consoli, D., Paciaroni, M., Aguggia, M., Melis, M., Malferrari, G., Vidale, S., Cerrato, P., Sacco, S., Gandolfo, C., Bovi, P., Serrati, C., Del Sette, M., Cavallini, A., Diomed, M., Postorino, P., Ricci, S. Prevalence of patent foramen ovale in ischemic stroke in Italy: the SISIFO study. *Neurol Sci* 10 (2014) 1007
15. Daffertshofer, M., Mielke, O., Pullwitt, A., Felsenstein, M., Hennerici, M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 35 (2004) 2453-8
16. Dahlbäck, B., Carlsson, M., Svensson, P.J. 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 (1993) 1004-8
17. Daly, J.J. Venoarterial shunting in obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 278 (1968) 952-3
18. de Wreede, L.C., Fiocco, M., Putter, H. The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models. *Comput Methods Programs Biomed* 99 (2010) 261-74

19. de Wreede, L.C., Fiocco, M., Putter, H. mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. *Journal of Statistical Software* 38 (2011) 1-30
20. Del Sette, M., Angeli, S., Leandri, M. Migraine with aura and right-to-left-shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 8 (1998) 327-30
21. Di Tullio, M.R., Sacco, R.L., Sciacca, R.R., Jin, Z., Homma, S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 49 (2007) 797-802
22. Dörner, K. "Klinische Chemie und Hämatologie" Georg Thieme Verlag, Kiel, 2003
23. Dragoni, F., Chiarotti, F., Rosano, G., Simioni, P., Tormene, D., Mazzucconi, M.G., Cafolla, A., Avvisati, G. Thrombophilic screening in young patients (<40 years) with idiopathic ischemic stroke: A controlled study. *Thromb Res* 127 (2011) 85–90
24. Fawcett, E., Blachford, J.V. The frequency of an opening between the right and left auricles at the seat of the foetal foramen ovale. *J Anat Physiol* 35 (1900) 67-70
25. Feurer, R., Poppert, H. Patent Foramen Ovale, Risk of Stroke Recurrence and Secondary Prevention Outline of Current Evidence. *Akt Neurol* 38 (2011) 81-7
26. Feurer, R., Sadikovic, S., Sepp, D., Esposito, L., Schleaf, M., Bockelbrink, A., Schwarze, J., Hemmer, B., Sander, D., Poppert, H. Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence. *Eur J neurol* 17 (2010) 1339-45
27. Florez, J.C., Ay, H., E.M., V.C., Buonanno, F.S. Patent Foramen Ovale and Hypercoagulability as Combined Risk Factors for Stroke. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 12 (2003) 114-8
28. Foerch, C., Kessler, K.R., Sitzer, M. Cerebrovascular stroke caused by paradoxical embolism during long-distance flights. *Dtsch Med Wochenschr* 128 (2003) 196-8
29. Furie, K.L., Kasner, S.E., Adams, R.J. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 42 (2011) 227 – 76
30. Furlan, A.J., Reisman, M., Massaro, J., Mauri, L., Adams, H., Albers, G.W., Felberg, R., Herrmann, H., Kar, S., Landzberg, M., Raizner, A., Wechsler, L. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 366 (2012) 991-9
31. Furlan, A.J., Reisman, M., Massaro, J., Mauri, L., Adams, H., Albers, G.W., Felberg, R., Herrmann, H., Kar, S., Landzberg, M., Raizner, A., Wechsler, L. Study design of the CLOSURE I Trial: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 41 (2010) 2872-83
32. Ghent, F., Bassin, L., Keller, M., Cranney, G., McKenzie, D., Grant, P. Impending paradoxical embolism: Have we lost the clot? *Clin Respir J* 13 (2013) 460-2
33. Gleixner, C., Müller, M., Wirth, S. "Neurologie und Psychiatrie" Wirth Verlag, Breisach, 2003
34. cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-6. [database on the Internet]. 2013. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>.
35. Gressner, A.M., Arndt, T. "Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik" Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007
36. Gross, P. The patency of the so-called "Anatomically open but functionally closed" Foramen ovale. *Am Heart J* 10 (1934) 101-9
37. Hacke, W. "Neurologie" Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010
38. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359 (2008) 1317-29
39. Hagen, P.T., Scholz, D.G., Edwards, W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 59 (1984) 17-20

40. Hamedani, G., Cole, J.W., Cheng, Y., Sparks, M.J., O'Connell, J.R., Stine, O.C., Wozniak, M.A., Stern, B.J., Mitchell, B.D., Kittner, S.J. Factor V leiden and ischemic stroke risk: the Genetics of Early Onset Stroke (GEOS) study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22 (2013) 419-23
41. Hankey, G.J., Eikelboom, J.W., van Boelxmeer, F.M., Lofthouse, E., Staples, N., Baker, R.I. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenetic subtypes. *Stroke* 32 (2001) 144-6
42. Hanley, P.C., Tajik, A.J., Hynes, J.K. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 6 (1985) 1370-82
43. Hermann, D.M., Steiner, T., Diener, H.C. "Vaskuläre Neurologie" Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010
44. Heuschmann, P.U., Di Carlo, A., Bejot, Y., Rastenyte, D., Ryglewicz, D., Sarti, C., Torrent, M., Wolfe, C.D. Incidence of stroke in europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 40 (2009) 1557-63
45. Homma, S., Di Tullio, M.R., Sacco, R.L., Mihalatos, D., Li Mandri, G., Mohr, J.P. Characteristics of Patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 25 (1994) 582-6
46. Janhsen, K., Strube, H., Starker, A. Hypertonie. erschienen in: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut, Berlin (2008)
47. Jiang, J., Jiang, Y., Feng, S., Sun, D., Zhuang, A., Zeng, Q., Zhang, Y., Huang, H., Nie, H., Zhou, F. Microembolic signal monitoring of TOAST classified cerebral infarction patients. *Mol Med Rep* 8 (2013) 1135-42
48. Kesteloot, H., Sans, S., Kromhout, D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in western and eastern europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 27 (2006) 107-13
49. Kitsios, G.D., Dahabreh, I.J., Abu Dabrh, A.M., Thaler, D.E., Kent, D.M. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke* 43 (2012) 422-31
50. Klijn, C.J., Hankey, G.J. Management of acute ischemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2 (2003) 698-701
51. Kolominsky-Rabas, P.L., Heuschmann, P.U. Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70 (2002) 657- 62
52. Kolominsky-Rabas, P.L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B., Heuschmann, P.U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32 (2001) 2735-40
53. Komar, M., Olszowska, M., Przewłocki, T., Podolec, J., Stępniewski, J., Sobieć, B., Badacz, R., Kablak-Ziembicka, A., Tomkiewicz-Pająk, L., Podolec, P. Transcranial Doppler ultrasonography should it be the first choice for persistent foramen ovale screening? *Cardiovasc Ultrasound* 12 (2014) 16
54. Kovacs, G.S., Hill, J.D., Aberg, T., Blesovsky, A., Gerbode, F. Pathogenesis of arterial hypoxemia in pulmonary embolism. *Arch Surg* 93 (1966) 813-23
55. Kraus, M., Thomas, L. "Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik" TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2008
56. Kraywinkel, K., Jauss, M., Diener, H.C., Weimar, C. Patent foramen ovale, atrial septum aneurysm, and stroke. An examination of the status of recent evidence. *Nervenarzt* 76 (2005) 935-42
57. Kronik, G., Mossbacher, H. Positive contrast echocardiography in patients with patent foramen ovale and normal right heart hemodynamics. *Am J Cardiol* 49 (1982) 1806-9

58. Kwong, J.S., Lam, Y.Y., Yu, C.M. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 168 (2013) 4132-8
59. Linnemann, B., Schindewolf, M., Zgouras, D., Erbe, M., Jarosch-Preusche, M., Lindhoff-Last, E. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? *Thromb Res* 121 (2008) 743- 50
60. Lippert, H. "Lehrbuch Anatomie" Urban & Fischer Verlag, München, 2011
61. Ma, Y.X., Zhang, B., Jiang, W.B., Wang, H.J., DU, W.W., Su, C., Zhai, F.Y. The impact of socioeconomic status on the prevalence of hypertension among adults in 9 provinces of China, 1991-2009]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 34 (2013) 1051-4
62. Madlener, K., Plötzsch, B. "Hämostaseologie" Thieme Verlag, Stuttgart, 2009
63. Manno, B.V., Bemis, C.E., Carver, J., Mintz, G.S. Right ventricular infarction complicated by right to left shunt. *J Am Coll Cardiol* 1 (1983) 554-7
64. Masuhr, K.F., Neumann, M. "Duale Reihe Neurologie" Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1989
65. Meier, B., Kalesan, B., Mattle, H.P., Khattab, A.A., Hildick-Smith, D., Dudek, D., Andersen, G., Ibrahim, R., Schuler, G., Walton, A.S., Wahl, A., Windecker, S., Jüni, P. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 368 (2013) 1083-91
66. Meissner, I., Khandheria, B.K., Heit, J.A. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population based study. *J Am Coll Cardiol* 47 (2006) 440-5
67. Mishra, M.N., Kalrall, R., Rohatgill, S. Clinical profile, common thrombophilia markers and risk factors in 85 young Indian patients with arterial thrombosis. *Sao Paulo Med J* 131 (2013) 384-8
68. Moorthy, S.S., Losasso, A.M. Patency of the foramen ovale in the critically ill patient. *Anesthesiology* 41 (1974) 405-7
69. Moran, A.E., Forouzanfar, M.H., Roth, G.A., Mensah, G.A., Ezzati, M., Flaxman, A., Murray, C.J., Naghavi, M. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 129 (2014) 1493-501
70. Morris, A.L., Donen, N. Hypoxia and intracardiac right-to-left shunt. Complicating inferior myocardial infarction with right ventricular extension. *Arch Intern Med* 138 (1978) 1405-6
71. Nabavi, D., Gunker, R., Wolff, E. Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischemia: a case control study on 225 patients. *J Neurol* 245 (1998) 653-8
72. Overell, J.R., Bone, I., Lees, K.R. Intratrial septal abnormalities and stroke: a meta analysis of case-control studies. *Neurology* 55 (2000) 1172-9
73. Pabinger, I. "Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik" LT-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2008
74. Pabinger, I., Schneider, B. The thrombotic risk in hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S- deficiency: a cooperative retrospective study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 16 (1996) 742-8
75. Palm, F., Urbanek, C., Wolf, J., Buggle, F., Kleemann, T., Hennerici, M.G., Inselmann, G., Hagar, M., Safer, A., Becher, H., Grau, A.J. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 33 (2012) 69-75
76. Parks, S.B., Popovich, B.W., Press, R.D. Real-time polymerase chain reaction with fluorescent hybridization probes for the detection of prevalent mutations causing common thrombophilic and iron overload phenotypes. *Am J Clin Pathol* 11 (2001) 439-47
77. Parsons, F.G., Keith, A. Seventh report of the committee of collective investigation of the anatomical society of great britain and ireland. *J Anat Physiol* 32 (1896-97) 164-86
78. Patten, B. The closure of the foramen ovale. *Am J of Anat* 48 (1931) 19-44

79. Petty, G.W., Khandheira, B.K., Meissner, I. Population based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 81 (2006) 602-8
80. Pieroni, D.R., Valdes-Cruz, L.M. Atrial right-to-left shunt in infants with respiratory and cardiac distress but without congenital heart disease. Demonstration by contrast echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2 (1982) 1-5
81. Prec, K.J., Cassels, D.E. Oximeter studies in newborn infants during crying. *Pediatrics* 9 (1952) 756-63
82. Putter, H., Fiocco, M., Geskus, R.B. Tutorial in Biostatistics: Competing Risks and Multi-State Models. *Stat in Med* 26 (2007)
83. Rey, R.C., de Larrañaga, G., Lepera, S., Cohen, M., Saposnik, G., Alonso, B., Sica, R.E. Activated protein C resistance in patients with arterial ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 10 (2001) 128-31
84. Ringelstein, E.B., Droste, D.W., Babikian, V.L., Evans, H.D., Grosset, D.G., Kaps, M., Markus, H.S., Russel, D., Siebler, M. Consensus on Microembolus Detection by TCD. *Stroke* 29 (1998) 725-9
85. Rosendaal, F.R., Koster, T., Vandenbroucke, J.P., Reitsma, P.H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85 (1995) 1504-8
86. Rundek, T., Elkind, M.S., Di Tullio, M. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 118 (2008) 1419-24
87. Schneider, A., Hommel, G., Blettner, M. Linear regression analysis—part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107 (2010) 776–82
88. Schroeckenstein, R.F., Wasenda, G.J., Edwards, J.E. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minn Med* 55 (1972) 11-3
89. Schwerzmann, M., Nedeltchev, K., Lagger, F. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 65 (2005) 1415-8
90. Schwerzmann, M., Nedeltchev, K., Meier, B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv* 65 (2007) 1415-8
91. Selzer, A., Carnes, W.H. The role of pulmonary stenosis in the production of chronic cyanosis. *Am Heart J* 45 (1953) 382-95
92. Soare, A.M., Popa*, C. Deficiencies of Proteins C, S and Antithrombin and Activated Protein C Resistance – Their Involvement in the Occurrence of Arterial Thromboses. *J Med and Life* 3 (2010) 412-5
93. Steiner, M.M., Di Tullio, M.R., Rundek, T. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 29 (1998) 944-8
94. Sweeney, L.J., Rosenquist, G.C. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. *Am Heart J* 98 (1979) 194-9
95. Team, R.C. R: A language and environment for statistical computing 2013 <http://www.R-project.org/> (12.09.2013)
96. Truelsen, T., Piechowski-Jozwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J., Boysen, G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 13 (2006) 581-98
97. van Buuren, F., Horstkotte, D. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe* 3 (2009) 512-8
98. van Buuren, F., Horstkotte, D. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe* 2 (2008) 320-4
99. Vargas, S., Vargas, A.P., Carod-Artal, F.C., Nunes, S.V., Portugal, D., Fernandes, T.V. Patients Admitted to a Rehabilitation Hospital Ischemic Stroke Subtypes and Thrombophilia in Young and Elderly Brazilian Stroke. *Stroke* 36 (2005) 2012-4

100. von Kummer, R., Meyding-Lamade, U., Forsting, M., Rosin, L., Rieke, K., Hacke, W. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *Am J Neuradiol* 15 (1994) 9-15
101. Weber, F., Goriup, A. Prevalence of right -to-left-shunts in active fighter pilots. *Aviat Space Environ Med* 78 (2007) 135-6
102. Weber, R., Busch, E. Thrombophilien bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall Indikation und Kostenermittlung einer evidenzbasierten Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt* 76 (2005) 193–201
103. WHO "The global burden of disease: 2004 update" WHO Press, Genf, 2004
104. WHO (2014) Stroke, cerebrovascular accident. (http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/) Stand: 13.11.2014
105. Wittwer, C.T., Ririe, K.M., Andrew, R.V., David, D.A., Gundry, R.A., Balis, U.J. The LightCycler: a microvolume multisample fluorimeter with rapid temperature control. *Biotechniques* 22 (1997) 176-81
106. Wolf-Maier, K., Cooper, R.S., Banegas, J.R., Giampaoli, S., Hense, H.W., Joffres, M., Kastarinen, M., Poulter, N., Primatesta, P., Rodríguez-Artalejo, F., Stegmayr, B., Thamm, M., Tuomilehto, J., Vanuzzo, D., Vescio, F. 1.Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 289 (2003) 2363-9
107. Wright, R.R., Anson, B.J., Cleveland, H.C. The vestigial valves and the interatrial foramen of the adult human heart. *Anat Rec* 100 (1948) 331-55
108. Zeller, J.A., Eschenfelder, C.C., Stingele, R. Coagulation disorders and stroke. *Hämostaseologie* 26 (2006) 309-15
109. Zunker, P., Hohenstein, C., Plendl, H.J. Activated protein C resistance and acute ischaemic stroke: relation to stroke causation and age. *J Neurol* 248 (2001) 710-4

8. Anhang

Erstes Anschreiben des Patienten

Zweites Anschreiben des Patienten

Anschreiben des Hausarztes



Neurologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. B. Hemmer



Neurologische Klinik und Poliklinik r.d. Isar, Ismaningerstr. 22, 81675 München

Dr. H. Poppert

Oberarzt

An
Mustermann Max
Musterstr. 3
99999 Musterstadt

Telefon 089/4140-0
Durchwahl - 4666
Sekretariat - 4606
Telefax - 4689
e-mail poppert@neuro.med.tu-muenchen.de

München, den 3. April 2016

Sehr geehrte(r) Herr/Frau Mustermann,

Seit ihrem letzten Besuch in unserer Klinik ist nun einige Zeit vergangen und wir wüssten gerne, wie es Ihnen in der Zwischenzeit ergangen ist.

Damals wurde ja bei Ihnen unter anderem eine Ultraschalluntersuchung der Hirngefäße durchgeführt. Um die Aussagekraft dieser Untersuchung besser einschätzen und die Methode zukünftig noch verbessern zu können sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen.

Wir haben im Anhang einige Fragen zusammengestellt, die sich auf die Entwicklung Ihres Gesundheitszustandes beziehen. Wir möchten Sie bitten, diese zu beantworten und an uns zurück zu senden. Ein an uns adressierter und bereits frankierter Rückumschlag liegt bei.

Bitte leiten Sie diesen Brief an ihre Angehörigen oder ihren Hausarzt weiter, falls Sie die Fragen nicht selbständig beantworten können.

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Mühe,

Mit freundlichen Grüßen

Dr. H. Poppert

Christoph Thaler

Oberarzt der Klinik

Name: Mustermann, Max

Telefonnummer:.....

Wer füllt den Fragebogen aus?

in vorheriger Zeile genannte Person

Angehöriger/Hausarzt

Wo leben Sie zurzeit?

Selbständig zu Hause

In einem Alten- oder Pflegeheim

Sonstiges:

Traten seit Ihrem Aufenthalt bei uns eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen auf?

Schlaganfall: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Herzinfarkt: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Krebserkrankung wenn ja,

- welche?

- wann diagnostiziert? Monat..... Jahr.....

Ist jemals eine der folgenden Erkrankungen aufgetreten?

Beinvenenthrombose: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Lungenembolie: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Fehlgeburt (bei Frauen): wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Ist eine der folgenden Erkrankungen bekannt?

Vorhofflimmern

periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)

Bluthochdruck

Diabetes

Welche der aufgeführten Medikamente nehmen Sie derzeit ein?

Clopidogrel (z.B. Plavix oder Iscover)

ASS (z.B. Aspirin oder Godamed)

Aggrenox

Marcumar

Statine (z.B. Pravasin, Sortis, Simvastatin, Simvahexal)

Blutdruck senkende(s) Medikament(e)

Die gewonnenen Daten werden zu wissenschaftlichen Zwecken gespeichert, ausgewertet und ggf. in anonymisierter Form veröffentlicht. Eine Weitergabe von persönlichen Daten an Dritte außerhalb der beteiligten Institute des Klinikums Rechts der Isar (Neurologie, Klinische Chemie) erfolgt nicht. Alle mit der Datenverarbeitung beteiligten Personen sind zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet..

Ich bin damit einverstanden

ja

nein



Neurologische Klinik und Poliklinik
 Technische Universität München
 Klinikum rechts der Isar
 Direktor: Prof. Dr. B. Hemmer



Neurologische Klinik und Poliklinik r.d. Isar, Ismaningerstr. 22, 81675 München

Dr. H. Poppert

Oberarzt

An «Anrede»

«Vorname» «Nachname»

«Strasse»

«PLZ» «Ort»

Telefon 089/4140-0

Durchwahl - 4666

Sekretariat - 4606

Telefax - 4689

e-mail poppert@neuro.med.tu-muenchen.de

3. April 2016

München, den

Sehr «geehrt» «Anrede» «Vorname» «Nachname»,

leider haben Sie auf unser Anschreiben letztes Jahr nicht reagiert. Da seit unserem letzten Kontakt nun einige Zeit vergangen ist und wir gerne wüssten, wie es Ihnen in der Zwischenzeit ergangen ist.

Bei Ihrem Besuch in unserer Klinik wurde ja bei Ihnen unter anderem eine Ultraschalluntersuchung Ihrer Hirngefäße durchgeführt. Um die Aussagekraft dieser Untersuchung besser einschätzen und die Methode zukünftig noch verbessern zu können, sind wir auf Ihre Mithilfe dringend angewiesen.

Wir haben im Anhang einige Fragen zusammengestellt, die sich auf die Entwicklung Ihres Gesundheitszustandes beziehen. Wir möchten Sie bitten, diese zu beantworten und an uns zurück zu senden. Ein an uns adressierter und bereits frankierter Rückumschlag liegt bei.

Falls Sie die Fragen nicht selbständig beantworten können, leiten Sie bitte diesen Brief an Ihre Angehörigen oder Ihren Hausarzt weiter.

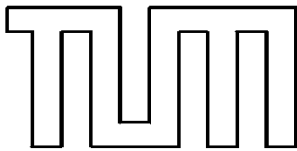
Wir danken Ihnen sehr für Ihre Mühe,

mit freundlichen Grüßen

Christoph Thaler

Dr. H. Poppert

Oberarzt der Klinik



Name: «Nachname», «Vorname»

Telefonnummer:.....

Wer füllt den Fragebogen aus?

- «Vorname» «Nachname»
 Angehöriger/Hausarzt

Wo leben Sie zurzeit?

- Selbständig zu Hause
 In einem Alten- oder Pflegeheim
 Sonstiges:

Traten seit Ihrem Aufenthalt bei uns eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen auf?

- Schlaganfall: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....
 Herzinfarkt: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....
 Krebserkrankung: wenn ja,
- welche?
- wann diagnostiziert? Monat..... Jahr.....

Ist jemals eine der folgenden Erkrankungen aufgetreten?

- Beinvenenthrombose: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....
 Lungenembolie: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....
 Fehlgeburt (bei Frauen): wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Ist eine der folgenden Erkrankungen bekannt?

- Vorhofflimmern
 periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)
 Bluthochdruck
 Diabetes

Welche der aufgeführten Medikamente nehmen Sie derzeit ein?

- Clopidogrel (z.B. Plavix oder Iscover)
 ASS (z.B. Aspirin oder Godamed)
 Aggrenox
 Marcumar
 Statine (z.B. Pravasin, Sortis, Simvastatin, Simvahexal)
 Blutdruck senkende(s) Medikament(e)

Die gewonnenen Daten werden zu wissenschaftlichen Zwecken gespeichert, ausgewertet und ggf. in anonymisierter Form veröffentlicht. Eine Weitergabe von persönlichen Daten an Dritte außerhalb der beteiligten Institute des Klinikums rechts der Isar (Neurologie, Klinische Chemie) erfolgt nicht. Alle mit der Datenverarbeitung beteiligten Personen sind zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Ich bin damit einverstanden ja nein

Datum, Unterschrift

An Dr.

Max Mustermann

Musterstr. 1

0000Musterstadt

Dr. H. Poppert

Oberarzt

Telefon 089/4140-0

Durchwahl - 4666

Sekretariat - 4606

Telefax - 4689

e-mail poppert@neuro.med.tu-
muenchen.de

München, den 3. April 2016

Sehr geehrter Herr Dr. Mustermann,

wir führen eine Follow-up Studie zum Zusammenhang von APC-Resistenz, persistierendem Foramen ovale und Apoplex bei Patienten durch, die bei uns im Hause aufgrund des Verdachtes auf einen Schlaganfall zwischen 1997 und 2005 behandelt wurden. Aufgrund des langen zu erfassenden Zeitraumes von mehr als 10 Jahren ist es uns leider nicht gelungen, im Rahmen dieser Studie Ihren Patienten


martina Muster * 01.01.1111

zu kontaktieren. Aus diesem Grunde wenden wir uns nun an Sie, da Sie damals als behandelnder Arzt von den Patienten angegeben wurden.

Wir haben im Anhang einige Fragen zusammengestellt, die sich auf die Entwicklung des Gesundheitszustandes der Patienten beziehen. Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie den Fragebogen falls möglich selbst beantworten und an uns zurück senden oder alternativ diesen an den Patienten weiterleiten. Ein an uns adressierter und bereits frankierter Rückumschlag liegt bei.

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Mühe,

mit freundlichen Grüßen



Christoph Thaler



Dr. H. Poppert

Oberarzt der Klinik

Name: Martina Muster

Telefonnummer:.....

Wer füllt den Fragebogen aus? «Vorname» «Nachname»

Angehöriger/Hausarzt

.....

Wo leben Sie zurzeit?

Selbständig zu Hause

In einem Alten- oder Pflegeheim

Sonstiges:

Traten seit Ihrem Aufenthalt bei uns eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen auf?

Schlaganfall: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Herzinfarkt: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Krebserkrankung: wenn ja,

- welche?

- wann diagnostiziert? Monat..... Jahr.....

Ist jemals eine der folgenden Erkrankungen aufgetreten?

Beinvenenthrombose: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Lungenembolie: wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Fehlgeburt (bei Frauen): wenn ja, wann? Monat..... Jahr.....

Ist eine der folgenden Erkrankungen bekannt?

Vorhofflimmern

periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)

Bluthochdruck

Diabetes

Welche der aufgeführten Medikamente nehmen Sie derzeit ein?

Clopidogrel (z.B. Plavix oder Iscover)

ASS (z.B. Aspirin oder Godamed)

Aggrenox

Marcumar

Statine (z.B. Pravasin, Sortis, Simvastatin, Simvahexal)

Blutdruck senkende(s) Medikament(e)