

Aus der Klinik für Innere Medizin III –
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm

**Elektrophysiologische und echokardiographische Prädiktoren für
Vorhofflimmern bei Patienten nach interventionellem Verschluss eines
persistierenden Foramen ovale bei Embolic Stroke of Undetermined
Source**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2024

vorgelegt von
Maximilian Michael Raible
geboren am 06.12.1996 in Pforzheim

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	9
1.1	Zusammenfassung	9
1.2	Abstract	11
2	EINLEITUNG	13
2.1	Schlaganfall	13
2.1.1	Epidemiologie	13
2.1.2	Einteilung	13
2.1.3	Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)	13
2.2	Persistierendes Foramen ovale (PFO)	15
2.3	Interventioneller Verschluss des persistierenden Foramen ovale	17
2.4	Vorhofflimmern	19
2.4.1	Definition	19
2.4.2	Prävalenz	19
2.4.3	Einteilung	19
2.4.4	Risikofaktoren	19
2.4.5	Symptomatik	19
2.4.6	Komplikationen	20
2.4.7	Diagnostik	20
2.4.8	Therapie	21
2.5	Prädiktoren für Vorhofflimmern	22
2.6	Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss	24
3	ZIELSETZUNG	25
4	METHODEN	26
4.1	Studiendesign	26
4.2	Anamnese und klinische Untersuchung	28
4.3	Klinisch-chemische Laborparameter	28
4.4	Elektrokardiografie	29
4.4.1	12-Kanal-Elektrokardiogramm	29
4.4.2	72h-Langzeit-Elektrokardiogramm	29
4.4.3	Event-Recorder	29
4.5	Echokardiografie	30
4.5.1	Durchführung der transthorakalen Echokardiografie	30
4.5.2	Linkstrialer Strain	30
4.6	Herzkatheteruntersuchungen	32
4.6.1	Elektrophysiologische Untersuchung	32

4.6.2	PFO-Verschluss	35
4.7	Statistische Auswertungen	36
5	ERGEBNISSE	37
5.1	Patientenkollektiv.....	37
5.2	Detektion von Vorhofflimmern in der Nachverfolgung.....	39
5.3	Vergleich der Patienten mit und ohne Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss	40
5.3.1	Allgemeine Parameter.....	40
5.3.2	Elektrokardiografische Parameter	42
5.3.3	Konventionelle echokardiografische Parameter.....	42
5.3.4	Strain-Analyse.....	43
5.4	Ergebnisse der Elektrophysiologischen Untersuchung	45
5.5	Entwicklung der elektro- und echokardiografischen Parameter in der Nachverfolgung	48
5.5.1	Entwicklung der supraventrikulären Extrasystolen	48
5.5.2	Entwicklung der echokardiografischen Parameter	49
6	DISKUSSION	55
6.1	Inzidenz von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss	55
6.2	Prädiktoren des Vorhofflimmerns inklusive des linksatrialen Strains	56
6.3	Elektrophysiologische Untersuchung.....	57
6.4	Entwicklung der EKG- und Strain-Parameter in der Nachverfolgung.....	61
6.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	62
7	LITERATURVERZEICHNIS	63
8	PUBLIKATIONEN	74
8.1	Manuskript	74
8.2	Postervortrag	74
9	DANKSAGUNG	75
10	LEBENS LAUF	76
11	ANHANG	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnosekriterien und diagnostische Aufarbeitung nach ESUS	14
Tabelle 2:	Risk of Paradoxal Embolism (RoPE) Score.....	16
Tabelle 3:	Randomisierte kontrollierte Studien zum PFO-Verschluss	18
Tabelle 4:	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	21
Tabelle 5:	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	27
Tabelle 6:	Stimulationsprotokoll	34
Tabelle 7:	Einschlusscharakteristika der Studienteilnehmer	37
Tabelle 8:	Vergleich Patienten mit und ohne Vorhofflimmern in der Nachverfolgung....	40
Tabelle 9:	Werte der Elektrokardiografie zum Einschlusszeitpunkt.....	42
Tabelle 10:	Werte der transthorakalen Echokardiografie zum Einschlusszeitpunkt.....	43
Tabelle 11:	Messwerte der Elektrophysiologischen Untersuchung	45
Tabelle 12:	Vergleich Patienten mit und ohne Vorhofflimmern in der EPU	46
Tabelle 13:	Tabellarische Darstellung der Sensitivität und Spezifität der EPU.....	47
Tabelle 14:	EPU-Protokolle anderer Studien zur Induktion von Vorhofflimmern	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Persistierendes Foramen ovale	15
Abbildung 2:	Zugrundeliegendes Prinzip des Speckle-Tracking Verfahrens	23
Abbildung 3:	Studiendesign	28
Abbildung 4:	Beispiel der Ergebnisse einer linksatrialen Strainmessung mit EchoPAC ..	32
Abbildung 5:	Schematische Darstellung der programmierten Stimulation.....	33
Abbildung 6:	Induzierung von Vorhofflimmern während der EPU.....	35
Abbildung 7:	Übersicht Patientenfluss der Studie	37
Abbildung 8:	Detektion von Vorhofflimmern im Langzeit-EKG	40
Abbildung 9:	Strainwerte zum Baselinezeitpunkt	44
Abbildung 10:	Grafische Darstellung der Sensitivität und Spezifität der EPU	47
Abbildung 11:	Entwicklung der SVES/24h in der Nachverfolgung	49
Abbildung 12:	Entwicklung des linksatrialen Schlagvolumens in der Nachverfolgung.....	50
Abbildung 13:	Entwicklung des linksatrialen Volumenindex in der Nachverfolgung	50
Abbildung 14:	Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in der Nachverfolgung	51
Abbildung 15:	Entwicklung des Reservoir Strain in der Nachverfolgung.....	52
Abbildung 16:	Entwicklung des Conduit Strain in der Nachverfolgung	53

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL	Cycle Length
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CS	Coronary Sinus
CT	Computertomografie
dl	Deziliter
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ePTFE	expandiertes Polytetrafluorethylen
ERP A	Effektive Refraktärperiode des Atriums
ERP AVN	Effektive Refraktärperiode des AV-Knotens
ERP V	Effektive Refraktärperiode des Ventrikels
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source
ft4	freies Thyroxin
FU	Follow-up
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Global Longitudinal Strain
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
h	Stunde
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HRA	High Right Atrium
INR	International Normalized Ratio
IQA	Interquartilsabstand
IVSEDD	Interventrikuläres Septum enddiastolisch
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	Linkes Atrium
LASV	Left Atrial Stroke Volume
LAVI	Left Atrial Volume Index
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEDD	Linker Ventrikel enddiastolisch
LVMi	Left Ventricular Mass Index
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
min	Minute
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NOAK	Nicht-Vitamin-K-antagonistische Antikoagulanzen
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVI	Pulmonalvenenisolation
PWEDD	Posteriore Wand des linken Ventrikels enddiastolisch
RR	Risikoreduktion
RVA	Right Ventricular Apex
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TEE	Transesophageal Echocardiography
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
TTE	Thransthoracic Echocardiography
TVT	Tiefe Venenthrombose
USA	United States of America
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µIU	micro International Unit

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Patienten mit Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) ist ein interventioneller Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO) mit einem geringeren Rezidivrisiko assoziiert. Jedoch kommt es nach der Implantation eines PFO-Okkluders zu vermehrtem Auftreten von Vorhofflimmern, was per se einen Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt. Aktuell gibt es noch wenige Daten für elektrophysiologische und echokardiografische Risikofaktoren dieser Vorhofflimmern-Episoden. Auch ist die Bedeutung der atrialen Stimulation in der elektrophysiologischen Untersuchung zur Induktion von Vorhofflimmern unbekannt.

Methoden: Zwischen Juni 2019 und Februar 2022 wurden 37 Patienten (mittleres Alter $50,7 \pm 10,2$ Jahre, 70% männlich) nach Embolic Stroke of Undetermined Source oder ähnlichem thrombembolischen Ereignis in den vergangenen 12 Monaten sowie Palpitationen in eine prospektive Pilotstudie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine kombinierte Herzkatheteruntersuchung bestehend aus einer elektrophysiologischen Stimulation gefolgt von dem interventionellen PFO-Verschluss im selben Eingriff durchgeführt. Nach einem, drei, sechs und allen weiteren sechs Monaten wurden eine 72-Stunden-Langzeit-Elektrokardiografie und eine transthorakale Echokardiografie inklusive Messung des atrialen Strains durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von Vorhofflimmern nach der Intervention, sekundärer Endpunkt war unter anderem die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern in der elektrophysiologischen Untersuchung.

Ergebnisse: Im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung war Vorhofflimmern bei 7 (19%) Patienten induzierbar und dauerte bei 4 (11%) Patienten länger als 10 Minuten. Die Patienten mit induzierbarem Vorhofflimmern waren älter ($56,1 \pm 4,5$ vs. $48,8 \pm 10,7$ Jahre; $p=0,009$), hatten eine geringere Glomeruläre Filtrationsrate (CKD-EPI, $79,8 \pm 15,2$ vs. $93,1 \pm 15,2$ ml/(min*1,73²); $p=0,043$) und eine höhere linksventrikuläre Masse ($114,1 \pm 13,1$ vs. $90,2 \pm 22,9$ g/m²; $p=0,007$). Die mediane Nachverfolgungszeit war 12 Monate (Interquartilsabstand 6-24 Monate). Bei 8 Patienten (21,6% [95% KI, 10,8 - 35,1]) wurde einen Monat postinterventionell Vorhofflimmern detektiert. Nach dem Ein-Monats-Termin traten keine weiteren Episoden an Vorhofflimmern auf. Patienten mit Vorhofflimmern hatten häufiger eine arterielle Hypertonie (88% vs. 38%; $p=0,019$). Einen Monat nach PFO-Verschluss kam es zu einem signifikanten Anstieg der Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen in der Langzeit-Elektrokardiografie (Median 8,5, Interquartilsabstand 22 vs. Median 12,5, Interquartilsabstand 801, $p=0,004$). Nach 6 Monaten war kein Unterschied zum Baselinezeitpunkt mehr festzustellen. Bei 3 Patienten mit induzierbarem Vorhofflimmern in der elektrophysiologischen Untersuchung trat dies in der

Nachverfolgungszeit auf. Die Sensitivität und Spezifität der elektrophysiologischen Untersuchung für die Detektion von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss war 38% bzw. 86%. Es traten keine mit der elektrophysiologischen Untersuchung assoziierten Komplikationen auf.

Schlussfolgerung: Nach interventionellem PFO-Verschluss trat Vorhofflimmern früh und passager bei einem von fünf Patienten auf. Die Induktion von Vorhofflimmern in der elektrophysiologischen Untersuchung war mit einer geringen Sensitivität und einer guten Spezifität mit dem späteren Auftreten der Rhythmusstörung assoziiert. Risikofaktoren für die Induzierbarkeit waren ähnlich derer für Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere das Alter.

1.2 Abstract

Background: In patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS), interventional closure of patent foramen ovale (PFO) associates with reduced risk of recurrent stroke. However, occurrence of atrial fibrillation is increased following implantation of PFO occluders. Atrial fibrillation itself poses a major risk factor for stroke. Currently there is little data about electrophysiological and echocardiographic predictors of these atrial fibrillation episodes. Atrial stimulation during electrophysiological study to induct atrial fibrillation is not well investigated.

Methods: Between June 2019 and February 2022, 37 patients (mean age 50.7 ± 10.2 years, 70% male) were enrolled in this prospective, proof-of-concept trial and followed up until August 2022. Inclusion criteria included recent embolic stroke of undetermined source or similar thromboembolic event within 12 months and history of palpitations. All patients underwent an electrophysiological study including atrial stimulation followed by an interventional PFO closure during the same procedure. Follow-up including prolonged Holter electrocardiogram and transthoracic echocardiography with atrial strain analysis was performed after one, three, six, and every six more months thereafter. The primary endpoint was the occurrence of atrial fibrillation, secondary endpoints included inducibility of atrial fibrillation during electrophysiological study.

Results: During electrophysiological study, atrial fibrillation was inducible in 7 (19%) patients, which lasted >10 minutes in 4 (11%) patients. Patients with inducible atrial fibrillation were older (56.1 ± 4.5 vs. 48.8 ± 10.7 years; $p=0.009$), had a lower glomerular filtration rate (CKD-EPI, 79.8 ± 15.2 vs. 93.1 ± 15.2 ml/(min*1.73²); $p=0.043$) and an increased left ventricular mass (114.1 ± 13.1 vs. 90.2 ± 22.9 g/m²; $p=0.007$). Median follow-up was 12 months (interquartile range 6-24 months). In 8 patients (21.6% [95% CI, 10.8 - 35.1]), atrial fibrillation was detected at one month after the procedure. After the one-month follow-up, no additional atrial fibrillation episodes were documented in any patient. Patients with atrial fibrillation during follow-up had more often hypertension (88% vs. 38%; $p=0.019$). One month after the closure supraventricular premature beats in Holter electrocardiogram increased significantly (median 8,5, interquartile range 22 vs. median 12,5, interquartile range 801, $p=0.004$). 6 months postprocedural no differences to baseline were detected. Three patients with inducible atrial fibrillation during electrophysiological study also had atrial fibrillation during follow-up. Sensitivity and specificity of the electrophysiological study for detection of atrial fibrillation after PFO closure was 38% and 86%, respectively. No complications associated with the electrophysiological study occurred.

Conclusions: After interventional PFO closure, atrial fibrillation episodes occurred early and transient during follow-up in one of five patients. Induction of atrial fibrillation in the electrophysiological study was associated with a low sensitivity and reasonable specificity for

future atrial fibrillation occurrence. Risk factors for inducibility were similar to those of atrial fibrillation in the general population, especially age.

2 Einleitung

2.1 Schlaganfall

2.1.1 Epidemiologie

Mit jährlich 5,5 Millionen Sterbefällen ist der Schlaganfall die weltweit zweithäufigste Todesursache [63]. Von den Überlebenden leiden etwa 50% unter chronischen Behinderungen, was ihn zu einer bedeutenden sozialen und ökonomischen Herausforderung macht [28]. Diese herausragende Bedeutung der Erkrankung ist auch an den deutlich zunehmenden Forschungstätigkeiten in den letzten Jahren zu erkennen [71].

2.1.2 Einteilung

Die TOAST-Kriterien teilen den ischämische Schlaganfall, der mit 88% die überwiegende Mehrheit aller Schlaganfälle darstellt [52], folgendermaßen ein:

- Arteriosklerose der großen hirnzuführenden Gefäße
- Kardioembolien (am häufigsten Vorhofflimmern)
- Okklusion der kleinen Hirngefäße
- andere bekannte Ätiologie
- keine bekannte Ätiologie (= kryptogener Schlaganfall) [2]

Eine besondere Herausforderung stellt dabei der kryptogene Schlaganfall dar, der etwa ein Drittel aller Schlaganfälle [61] ausmacht, da keine spezifische Sekundärprophylaxe besteht [41]. Jeder vierte Schlaganfall ist ein Rezidiv, was die Wichtigkeit einer Sekundärprophylaxe bei dieser Krankheit unterstreicht [29].

2.1.3 Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)

Die Definition des kryptogenen Schlaganfalls ist nur sehr vage, denn sie schließt auch Patienten mit multiplen Schlaganfallursachen oder unvollständiger diagnostischer Aufarbeitung ein. Deshalb wurde 2014 das Konzept des Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) als Basis für künftige Studien eingeführt. Für dessen Diagnose werden konkrete Diagnosekriterien und Ursachendiagnostik gefordert (siehe **Tabelle 1**) [41]. Im Folgenden werden beide Begriffe nebeneinander verwendet, je nach zugrundeliegender Originalarbeit.

Tabelle 1: Diagnosekriterien und diagnostische Aufarbeitung nach ESUS
 Modifiziert nach Hart et al., 2014

Diagnosekriterien	Geforderte Diagnostische Aufarbeitung
- mit MRT oder CT detektierter nicht-lakunärer Infarkt - Keine arteriosklerotisch bedingte Stenose $\geq 50\%$ der das Infarktareal versorgenden Arterien - Keine kardioembolische Quelle mit signifikantem Embolierisiko* - keine andere spezifische Schlaganfallursache (z.B. Arteriitis, Dissektion, Migräne/Gefäßspasmus, Drogenmissbrauch) * Permanentes, persistierendes oder paroxysmales Vorhofflimmern /-flattern, intrakardialer Thrombus, Herzklappenprothese, atriales Myxom oder anderer kardialer Tumor, Mitralstenose, kürzlicher (≤ 4 Wochen) Myokardinfarkt, ventrikuläre EF $< 30\%$, Klappenvegetationen, infektiöse Endokarditis	- Kraniales CT oder MRT 12-Kanal-EKG - Transthorakale Echokardiografie - EKG-Überwachung über ≥ 24h mit automatischer Rhythmuserkennung - Bildgebung der intra- und extrakranialen Arterien, die die Infarktregion versorgen (Katheter, CT- oder MR-Angiografie oder zervikale Duplex- plus intrakranielle Dopplersonografie)

Mit etwa 17% stellt der ESUS einen bedeutenden Anteil aller ischämischen Schlaganfällen dar. Die Patienten sind vergleichsweise jünger, erleiden mildere Schlaganfälle und haben ein erhebliches jährliches Rezidivrisiko von 4-5% [42]. Der Ursprung der Embolie ist bei ESUS unbekannt. Möglich sind Thrombembolien durch strukturelle Veränderungen des Vorhof- und Ventrikelmyokards (zum Beispiel ventrikuläres Aneurysma), linksventrikuläre Pumpschwäche, Arteriosklerose, eine paradoxe Embolie bei persistierendem Foramen ovale (PFO), Herzklappenerkrankungen, maligne Neoplasien sowie auch bislang nicht detektiertes Vorhofflimmern [41]. Bei einem Teil dieser Ätiologien (zum Beispiel bei unbekanntem Vorhofflimmern) könnte durch eine Antikoagulation einer Thrombusbildung vorgebeugt werden [77]. Doch in den zwei groß angelegten Studien RE-SPECT ESUS (Dabigatran vs. Acetylsalicylsäure) und NAVIGATE-ESUS (Rivaroxaban vs. Acetylsalicylsäure) konnte kein signifikanter Vorteil einer Therapie mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen Antikoagulantien (NOAKs) gegenüber Thrombozytenfunktionshemmern hinsichtlich der Rezidivprophylaxe bei Patienten mit ESUS nachgewiesen werden. Bei diesen Patientenpopulationen führte die Behandlung mit NOAKs stattdessen zu einer erhöhten Rate an Blutungen [26,44]. In Subgruppenanalysen zeigte sich allerdings ein leichter Nutzen für bestimmte Patientengruppen, wie bei vergrößertem Vorhofvolumen, einem mit Vorhofflimmern assoziierten Parameter [44].

2.2 Persistierendes Foramen ovale (PFO)

Das Foramen ovale ist eine klappenartige Öffnung, die im Embryonalkreislauf einen Blutfluss vom rechten zum linken Vorhof unter Umgehung der noch nicht beatmeten Lunge erlaubt. Das oxygenierte Blut aus der Vena cava inferior gelangt so direkt in das linke Herz und zurück in den großen Körperkreislauf. Es liegt zentral im Septum secundum, der als zweite nach dem Septum primum in der Embryonalentwicklung entstehenden interatrialen Scheidewand. Nach der Geburt übersteigt der Druck des linken Vorhofs den des rechten, da ihm Blut aus der nun belüfteten Lunge zufließt. Das Septum primum wird an das Septum secundum gepresst und das Foramen ovale funktionell verschlossen, wobei beide Septen in der Regel auch dauerhaft miteinander verwachsen. Geschieht diese Verwachsung nicht, spricht man von einem persistierenden Foramen ovale (PFO), welches sich bei etwa 25% der Allgemeinbevölkerung in Autopsien finden lässt [39]. Das PFO hat für gewöhnlich keine hämodynamischen Auswirkungen. Steigt der Druck im rechten Vorhof jedoch, zum Beispiel bei einem Vasalvamanöver, erlaubt es einen passageren Blutfluss vom rechten zum linken Vorhof und ermöglicht eine paradoxe Embolie. Bei einer solchen kommt es zu einer Abschwemmung eines Embolus aus dem venösen System, zum Beispiel bei einer tiefen Beinvenenthrombose, über das PFO ins arterielle System mit der Gefahr eines ischämischen Schlaganfalls [8].

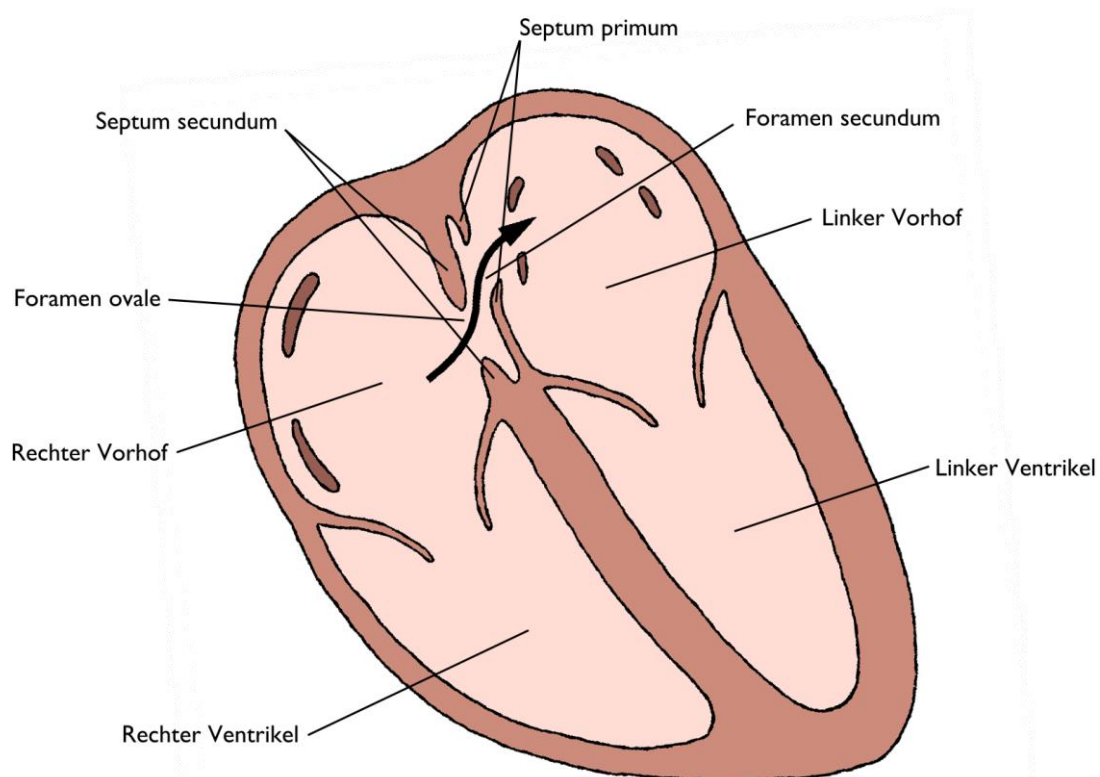


Abbildung 1: Persistierendes Foramen ovale
 Der Pfeil stellt den Weg des Embolus bei einer paradoxen Embolie dar

Heute ist die transösophageale Echokardiografie (TEE) der Goldstandard zur Detektion eines PFOs mit einer Sensitivität von beinahe 100% [87]. Dem Patienten wird eine mit kleinen Luftbläschen angereicherte nicht-lungengängige Gelatinelösung intravenös verabreicht und gleichzeitig zu einem Valsalva-Manöver oder Husten aufgefordert. Lässt sich im Ultraschallbild ein Übertritt von Bläschen im Bereich des Vorhofseptums innerhalb von 3 Herzzyklen erkennen, ist das PFO nachgewiesen [93].

Verschiedenen Studien zeigen, dass ein PFO in der Allgemeinbevölkerung mit keinem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden ist [24,25,69]. Umgekehrt findet sich jedoch bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall eine erhöhte PFO-Prävalenz, so dass bei zwei von drei Patienten mit PFO dieses für den Schlaganfall verantwortlich gemacht werden kann. Noch höher ist der Anteil bei jüngeren Patienten unter 55 Jahren (etwa 80%) und bei Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas [6]. Um abschätzen zu können, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein vorliegendes PFO für einen kryptogenen Schlaganfall verantwortlich ist, entwickelten Kent et al. den Risk of Paradoxal Embolism (RoPE) Score (**Tabelle 2**) [49].

Tabelle 2: *Risk of Paradoxal Embolism (RoPE) Score*
modifiziert nach Kent et al., [49]

Parameter	Punkte
• keine arterielle Hypertonie	1
• kein Diabetes Mellitus	1
• kein vorhergehender Schlaganfall oder TIA	1
• Nichtraucher	1
• Kortikaler Infarkt in der Bildgebung	1
• Alter: 18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥ 70	0
Punkte	Wahrscheinlichkeit, mit der der Schlaganfall dem PFO zugeschrieben werden kann
0-3	0%
4	38%
5	34%
6	62%
7	72%
8	84%
9-10	88%

2.3 Interventioneller Verschluss des persistierenden Foramen ovale

King und Mills beschrieben 1974 erstmals die Technik des interventionellen PFO-Verschlusses durch zwei beidseits des Vorhofseptums platzierte Schirmchen, welche heute die Standardmethode darstellt [51]. Dennoch bestand lange Zeit Unsicherheit über den Nutzen eines interventionellen PFO-Verschlusses zur Rezidivprophylaxe bei kryptogenem Schlaganfall. So wurde in drei 2012 und 2013 veröffentlichten großen randomisierten kontrollierten Studien (CLOSURE I, PC Trial und RESPECT) kein signifikanter Effekt nachgewiesen [16,32,68]. Später zeigten jedoch die RESPECT-Langzeitanalyse sowie drei weitere randomisierte kontrollierte Studien (Gore REDUCE, CLOSE und DEFENSE-PFO) eine statistisch signifikant geringere Rezidivrate an Schlaganfällen nach PFO-Verschluss verglichen mit der allein medikamentösen Therapie. Die relative Risikoreduktion aller sechs Studien betrug 0,36 (95% KI, 0,17 - 0,95; $p=0,01$) bei einer Gesamtteilnehmeranzahl von 3650 und einem medianen Nachverfolgungszeitraum von 2 bis 5,9 Jahren. Besonders deutlich war der Effekt bei Patienten mit anatomischen Risikofaktoren, wie einem Vorhofseptumaneurysma oder einem großen PFO (RR 0,27, 95% KI, 0,11-0,70; $p=0,01$). Keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen gab es beim Auftreten von TIAs, von schweren Blutungen und der Mortalität [95]. 2018 wurde der PFO-Verschluss für Patienten von 16 bis 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall und moderatem bis ausgeprägten Shunt in eine S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaften für Kardiologie, Neurologie und der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft aufgenommen [33].

In den Studien zeigte sich jedoch auch, dass Vorhofflimmern bei 4,2% der Patienten nach PFO-Verschluss auftrat, sechsfach häufiger als in den Kontrollgruppen [1]. Im Folgenden soll erst auf Vorhofflimmern im Allgemeinen eingegangen werden und anschließend auf sein Auftreten nach PFO-Verschluss.

Tabelle 3 (folgende Seite): Randomisierte kontrollierte Studien zum PFO-Verschluss

Modifiziert nach Miranda et al., und Giblett et al., [34,72]

*(*modifizierte Rankinskala: Skala, die die körperlichen Einschränkungen von Schlaganfallpatienten beschreibt; mögliche Werte: 0-5)*

Studie	Teilnehmer	Einschlusskriterien	Gruppen	Endpunkte	Ergebnis	Vorhofflimmern/-flattern
CLOSURE I (2012)	909	18-60 Jahre; Kryptogener Schlaganfall/TIA ≤ 6 Monate; PFO in TEE bestätigt	Verschluss vs. Plättchenhemmung oder Antikoagulation 1:1	Tod (Tag 1-30); neurologischer Tod (Tag ≥31); Schlaganfall oder TIA	Keine signifikante Reduktion der primären Endpunkte (HR 0.78; 95% CI [0.45-1.35]; p=0.37)	5.7 vs. 0.7% p<0.001
PC Trial (2013)	414	<60 Jahre; Kryptogener Schlaganfall/TIA mit Läsion/peripherer Thrombembolismus; mRankin* ≤ 3; PFO in TEE bestätigt	Verschluss vs. Plättchenhemmung oder Antikoagulation 1:1	Tod; Schlaganfall; TIA oder periphere Embolie	Keine signifikante Reduktion der primären Endpunkte (HR 0.63; 95% CI [0.24-1.62]; p=0.34)	2.9 vs. 1.0% p=0.17
RESPECT (2013, 2017)	980	18-60 Jahre; Kryptogener Schlaganfall/TIA mit Läsion ≤ 270 Tage; mRankin* ≤ 3; PFO in TEE bestätigt	Verschluss vs. Plättchenhemmung oder Antikoagulation 1:1	Ischämischer Schlaganfall; TIA oder früher Tod	Keine signifikante Reduktion der primären Endpunkte nach medianem Follow-Up von 2.1 Jahren (HR 0.49; 95% CI [0.22-1.11]; p=0.08)	3.0 vs. 1.5% p=0.13
Gore REDUCE (2017)	664	18-60 Jahre; Kryptogener Schlaganfall/TIA mit Läsion ≤ 180 Tage; mRankin* ≤ 3; PFO in TEE bestätigt	Verschluss vs. Plättchenhemmung 2:1	24 Monate kein Schlaganfall; klinischer Schlaganfall oder stummer Hirninfarkt	Signifikante Reduktion nach medianem Follow-Up von 5.9 Jahren (HR 0.55; 95% CI [0.31-0.99]; p=0.046)	4.6 vs. 0.9% p=0.02
CLOSE (2017)	663	16-60 Jahre; Kryptogener Schlaganfall/TIA mit Läsion/retinale Ischämie ≤ 6 Monate; mRankin* ≤ 3; PFO mit großem Shunt oder ASA (in TEE/TTE)	Verschluss vs. Plättchenhemmung vs. Antikoagulation 1:1:1	Schlaganfall	Signifikante Reduktion der Schlaganfälle verglichen mit Plättchenhemmung (HR 0.03; 95% CI [0.00-0.26]; p<0.001)	6.6 vs. 0.4% p<0.001
DEFENSE-PFO (2018)	120	16-80 Jahre; Kryptogener Schlaganfall ≤ 6 Monate; mRankin* ≤ 3; PFO mit hypermobilem atrialem Septum, ASA oder großem PFO in TEE/TTE	Verschluss vs. Plättchenhemmung oder Antikoagulation 1:1	Schlaganfall; vaskulärer Tod oder schwere Blutung	Keine primären Endpunkte in Verschlussgruppe vs. 12,9% nach 2 Jahren in der Medikamentengruppe (p=0.013)	3.3 vs. 0.0%

2.4 Vorhofflimmern

2.4.1 Definition

Bei Vorhofflimmern handelt es sich um eine supraventrikuläre Tachykardie, die sich durch eine unkoordinierte elektrische Aktivität mit damit verbundener ineffektiver Kontraktion der Vorhöfe auszeichnet [46].

2.4.2 Prävalenz

Mit etwa 33,5 Millionen Fällen weltweit im Jahr 2010 und steigender Tendenz ist Vorhofflimmern die häufigste klinisch relevante Herzrhythmusstörung überhaupt und trägt bedeutend zu den steigenden Gesundheitskosten in den westlichen Industriestaaten bei [20].

2.4.3 Einteilung

Man unterscheidet zwischen folgenden Formen von Vorhofflimmern:

- paroxysmal (sistiert spontan oder nach einer Intervention nach maximal 7 Tagen)
- persistierend (sistiert nach über 7 Tagen, typischerweise nach einer Intervention)
- permanent (sistiert nicht mehr) [46]

"Vorhofflimmern unterhält Vorhofflimmern", das bedeutet das einzelne Episoden zu einem Remodeling des Vorhofmyokards führen, was die Häufigkeit und Dauer neuer Episoden erhöht [100]. So treten zu Beginn typischerweise paroxysmale, kurze Episoden auf, die immer länger andauern bis das Vorhofflimmern letztendlich persistierend ist [50].

2.4.4 Risikofaktoren

Der bedeutendste Risikofaktor für Vorhofflimmern ist ein erhöhtes Lebensalter, so tritt es bei 10-17% der Über-80-Jährigen auf. Außerdem ist es mit Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Herzklappenerkrankungen oder COPD assoziiert [103].

2.4.5 Symptomatik

Klassischerweise präsentieren die Patienten Symptome wie Palpationen, Herzrasen und Schwindel bis zur hämodynamischen Instabilität. Problematisch ist jedoch auch, dass 50-80% aller Patienten initial asymptomatisch sind [5,13,31,76].

2.4.6 Komplikationen

Wie unter anderem in der Framingham-Heart-Studie gezeigt wurde, geht Vorhofflimmern mit einem fünffach erhöhten Risiko von Schlaganfällen einher [101]. Bei Vorhofflimmern kontrahieren die Vorhöfe durch schnelle, unregelmäßige Erregungen nicht mehr effizient und die Blutflussgeschwindigkeit ist reduziert. Deshalb besteht die Gefahr, dass sich insbesondere im linken Vorhof Thromben formieren und einen embolischen Schlaganfall verursachen [99]. Dieser klassische Erklärungsansatz wird durch eine große Studie von Singer et al. unterstützt, die an einer Kohorte von 470 000 Patienten mit implantierten Rhythmusmonitoren ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko 30 und insbesondere 5 Tage nach dem Beginn von Vorhofflimmernepisoden zeigte [89]. Weiterhin besagt das Konzept der atrialen Kardiopathie, dass Vorhofflimmern auch ein Risikomarker für Schlaganfälle sein kann. Einerseits haben beide Krankheitsbilder viele gemeinsame der oben genannten Risikofaktoren, andererseits führen diese Risikofaktoren zu Vorhofdilatation und -fibrose mit veränderten rheologischen Eigenschaften, sowie zu veränderten Endokardeigenschaften, was ebenfalls die Thrombusformation begünstigt [48,99]. Außerdem besteht bei Vorhofflimmern das Risiko einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie und insgesamt eine erhöhte Mortalität [27].

2.4.7 Diagnostik

Vorhofflimmern wird im EKG diagnostiziert. Es zeigen sich fehlende P-Wellen und eine Arrhythmia absoluta mit unregelmäßigen R-R-Abständen [46].

Definitionsgemäß spricht man ab einer Länge der Arrhythmie von 30 Sekunden von Vorhofflimmern [46]. Zur Ursachenabklärung nach einem Schlaganfall wird eine verlängerte EKG-Überwachung durchgeführt, um paroxysmales Vorhofflimmern detektieren zu können. Es stehen verschiedene nichtinvasive und invasive Verfahren zur Verfügung (z.B. Telemetrie, tragbare Langzeit-EKG-Geräte, externe oder implantierbare Loop-Recorder, Rhythmusüberwachung über Zweikammerschrittmacher oder implantierbare Defibrillatoren). Die europäischen Leitlinien von 2020 empfehlen eine Rhythmusüberwachung von mindestens 72 Stunden nach stattgehabtem Schlaganfall [46]. Mit zunehmender Dauer der Überwachung nimmt auch die Detektionsrate von Vorhofflimmern zu. So erhielten in der EMBRACE-Studie 572 Patienten, bei denen unmittelbar nach kryptogenem Schlaganfall bereits ein 24-Stunden-LZ-EKG durchgeführt wurde, entweder erneut ein 24-Stunden-LZ-EKG oder einen Event-getriggerten Recorder über 30 Tage. In letzterer Gruppe wurde bei 16,1% Vorhofflimmern (>30 Sekunden) neu diagnostiziert, verglichen mit 3,2% beim Langzeit-EKG [35]. Loop-Recorder sind Büroklammer-große Geräte die unter der Thoraxhaut implantiert werden und eine dauerhafte Rhythmusüberwachung erlauben. In der CRYSTAL AF-Studie bekamen 441 Patienten nach kryptogenem Schlaganfall entweder einen implantierbaren Loop-Recorder oder die Standard-

Nachverfolgung. Nach 6 Monaten wurden bei 8,9% der Interventionsgruppe und 1,4% der Kontrollgruppe Vorhofflimmern erkannt, nach 12 Monaten waren es sogar 12,4 bzw. 2,0%. Nur 2,4% der Recorder mussten wegen Infektionen oder anderen Komplikationen entfernt werden [84].

2.4.8 Therapie

Die prognostisch wichtigste Therapie des Vorhofflimmerns ist die Prävention einer Thrombembolie. Eine Stratifikation des Thrombembolierisikos und Einleitung einer oralen Antikoagulation erfolgt am häufigsten mithilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores (siehe **Tabelle 4**) [46].

Tabelle 4: CHA₂DS₂-VASc-Score
modifiziert nach Lip et al. [62]

Risikofaktor		Punkte
C	Herzinsuffizienz (englisch congestive heart failure)	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter (> 75 Jahre)	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Vorheriger Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankung (z.B. KHK, Myokardinfarkt, pAVK)	1
A	Alter (65-74 Jahre)	1
Sc	Weibliches Geschlecht (englisch sex category)	1
Bei Score von 1 (Männer) bzw. 1-2 (Frauen) individuelle Nutzen-Risiken-Abwägung einer Antikoagulation, bei ≥ 2 (Männer) bzw. ≥ 3 (Frauen) Antikoagulation		

Bei paroxysmalem Vorhofflimmern stellt sich jedoch auch die Frage, ab welcher Dauer bei kurzen, subklinischen Episoden das Schlaganfallrisiko dem Blutungsrisiko einer oralen Antikoagulation überwiegt. Die Dauer, die ein Patient in einem gewissen Zeitraum Vorhofflimmern hat, heißt auch Atrial Fibrillation Burden ("Vorhofflimmern-Last") und korreliert mit dem Schlaganfallrisiko [37]. Während sehr kurze Episoden von ≤ 10 -20 Sekunden/Tag kein Einfluss auf das Schlaganfallrisiko haben [94], ist dieses bei Episodenlängen ab 5-6 Minuten eindeutig erhöht [64]. Es sind jedoch weitere Studien für eine fundierte Empfehlung nötig, ab wann eine orale Antikoagulation eingeleitet werden sollte [46].

Weiterhin unterscheidet man in der Therapie des Vorhofflimmerns zwischen Frequenz- oder Rhythmuskontrolle. Bei der Frequenzkontrolle versucht man durch frequenzsenkende Medikamente die typischerweise bei Vorhofflimmern vorliegenden hohen Kammerfrequenzen zu reduzieren. Bei der Rhythmuskontrolle ist es das Ziel, wieder den Sinusrhythmus herzustellen. Hierzu stehen eine medikamentöse Behandlung, die elektrische Kardioversion oder interventionelle Verfahren wie die Pulmonalvenenisolation zur Verfügung [46]. Die

Erfolgswahrscheinlichkeit der Rhythmuskontrolle nimmt jedoch mit der Dauer der Erkrankung ab [14,22].

2.5 Prädiktoren für Vorhofflimmern

Es konnten verschiedene EKG-Parameter identifiziert werden, die mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern und Schlaganfall einhergehen. Hervorzuheben sind hier vor allem Parameter, die mit elektrischen und strukturellen Umbauprozessen (Remodeling) des Vorhofmyokardes assoziiert sind, wie eine verlängerte P-Welle [75], eine veränderte P-Wellen-Morphologie [47,53] oder gehäuft auftretende supraventrikuläre Extrasystolen [73]; außerdem Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie [19] und eine verlängerte QTc-Zeit [65]. Die meisten dieser Parameter haben allerdings eine geringe Sensitivität und einen geringen positiven prädiktiven Wert. Jedoch könnten sie helfen, diejenigen Patienten zu erkennen, die nur eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, Vorhofflimmern zu entwickeln [4].

Die Echokardiografie eignet sich hervorragend, um die Dimensionen des linken Vorhofs zu bestimmen, einen weiteren Marker für atriales Remodeling. So ist ein vergrößerter linker Vorhof sowohl mit Vorhofflimmern [45] als auch unabhängig von Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und einer erhöhten Mortalität assoziiert [10]. Die Strainanalyse erlaubt eine objektive, winkelunabhängige Untersuchung der Verformbarkeit des linken Vorhofs. Grundlage sind etwa 20-40 Pixel große Bildpunkte ("Speckles") im zweidimensionalen Echobild, die über das Myokard verteilt sind. Diese werden von der Software erkannt und über den gesamten Herzzyklus verfolgt. Lageänderungen einzelner Speckles entsprechen lokalen Gewebebewegungen. Aus den Veränderungen der relativen Positionen mehrerer Speckles zueinander wird schließlich der Strain berechnet (siehe **Abbildung 2**) [23].

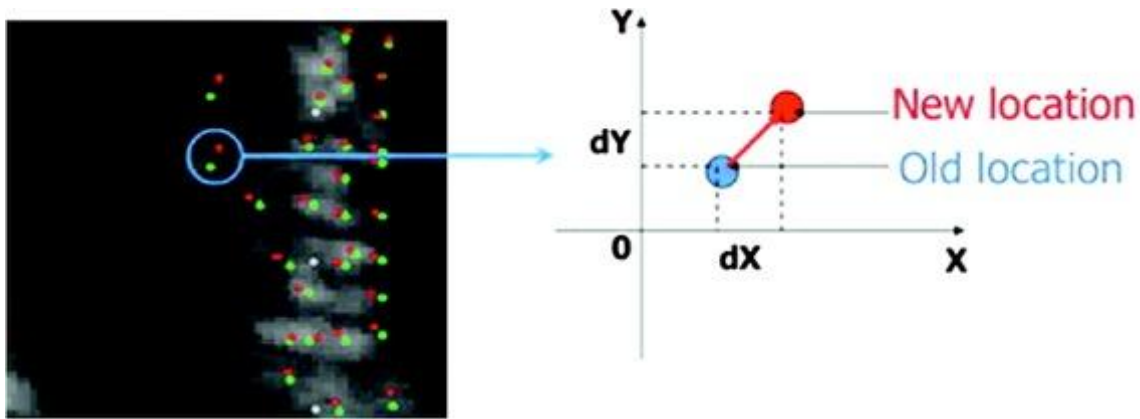


Abbildung 2: Zugrundeliegendes Prinzip des Speckle-Tracking Verfahrens

Das Programm erkennt die einzelnen Speckles und verfolgt sie von Bild zu Bild weiter. So kann die Bewegung des Myokardes in der Aufnahme eines kompletten Herzzyklus verfolgt werden [12]

Niedrigere Strainwerte sind dabei mit erhöhter atrialer Fibrosierung assoziiert [57]. So konnte gezeigt werden, dass der linksatriale Strain bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall besser das Vorhandensein von Vorhofflimmern vorhersagen kann als klassische klinische und echokardiografische Risikoparameter [79,80]. Außerdem besteht auch bei reduziertem linksatrialen Strain eine Assoziation mit erhöhtem Schlaganfallrisiko unabhängig des Nachweises von Vorhofflimmern [11,60].

Eine elektrophysiologische Untersuchung ist eine spezielle Herzkatheteruntersuchung zur Diagnostik und Beurteilung von Herzrhythmusstörungen. Es kommen dabei Elektrodenkatheter zum Einsatz, mit denen sich sowohl Stimuli setzen, als auch intrakardiale EKGs ableiten lassen. Ziel ist es, durch eine programmierte Stimulation paroxysmale Tachykardien auszulösen, unter Zuhilfenahme der EKGs genauer zu beurteilen und eventuell durch eine Katheterablation zu behandeln. Bei der Routinediagnostik von paroxysmalem Vorhofflimmern spielt die EPU aktuell keine relevante Rolle, vielmehr behindert das akzidentielle Auslösen von Vorhofflimmern die Untersuchung anderer Rhythmusstörungen [88]. Man nimmt an, dass diese Induzierbarkeit mit erhöhter atrialer Vulnerabilität und einem erhöhten Risiko für paroxysmales Vorhofflimmern außerhalb der Untersuchung assoziiert ist, allerdings ist der prognostische Wert noch weitgehend unklar [66]. Auch sind die bisher durchgeführten Studien sehr heterogen hinsichtlich des verwendeten Stimulationsprotokolls [70].

Die Komplikationsrate einer rein diagnostischen EPU liegt aufgrund des benötigten Gefäßzuganges bei etwa 1%. Hauptsächlich kommen venöse Thrombosen (0,5-1%), Komplikationen an der Punktionsstelle wie Nachblutungen (0,2%) oder ein Pneumothorax (0,1%) vor [7]. Wird eine EPU allerdings im Rahmen eines interventionellen PFO-Verschlusses durchgeführt, würde sich dieses Verfahren ohne größere zusätzliche Komplikationsgefahr durchführen lassen, da der ohnehin benötigte Gefäßzugang mitbenutzt werden kann.

2.6 Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss

In den großen randomisierten kontrollierten Studien zum PFO-Verschluss trat Vorhofflimmern meist in den ersten 4 postprozeduralen Wochen auf [1] und war in 2 von 3 Fällen transient [95]. Jedoch fand keine systematische Nachbeobachtung im Sinne einer intensivierten Rhythmusüberwachung durch beispielsweise Langzeit-EKGs statt [1], so dass die wahre Inzidenz wahrscheinlich deutlich höher liegt. Auch zeigte sich ein selteneres Auftreten bei den beiden aus Nitinol-Doppelscheiben bestehenden Implantaten der Hersteller Amplatzer und Figulla. Die Studienteilnehmer waren jedoch nicht nach Hersteller randomisiert [67]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie, in der Patienten nach PFO-Verschluss einen Loop-Recorder erhielten, trat Vorhofflimmern mit einer Inzidenz von 20,9% im Schnitt 14 Tage postprozedural auf [38]. Das Alter [18,38], ein größerer Okkluderdurchmesser [15,83,91], männliches Geschlecht [38] und ein größerer Durchmesser des linken Atriums [15] sind Risikofaktoren, die in verschiedenen Studien mit der Entwicklung von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss assoziiert waren.

Als potentielle Ursachen für das vermehrte Auftreten von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss wird eine lokale Inflammation durch eine Fremdkörperreaktion diskutiert. Außerdem wäre es möglich, dass das Implantat ein elektrisches Hindernis darstellt und dadurch Reentry-Kreisläufe verursacht [91].

3 Zielsetzung

Aufgrund der schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie Rezidivschlaganfällen oder einer erhöhten Mortalität, ist es von großer Bedeutung, bei Patienten mit ESUS nach PFO-Verschluss Vorhofflimmern möglichst frühzeitig zu erkennen. Außerdem nimmt bei verzögerter Diagnosestellung die Effektivität der interventionellen Behandlungsmethoden wie der Kardioversion oder der Pulmonalvenenisolation ab. Durch eine fundierte Datenlage über die Prädiktoren von Vorhofflimmern könnte man Patienten mit erhöhtem Risikoprofil vorselektionieren und einer intensivierten Rhythmusüberwachung zukommen lassen. Insbesondere die elektrophysiologische Untersuchung könnte hier eine wichtige Rolle spielen, da die Komplikationsrate durch die Mitbenutzung des für die Okkluderimplantation nötigen Gefäßzugangs nicht wesentlich erhöht wäre. Weiterhin gibt es in dieser Patientenpopulation noch keine Studien über den prädiktiven Wert des linksatrialen Strains, eines bereits gut untersuchten Prädiktors für Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung.

Die Studie wurde als hypothesengenerierende Pilotstudie konzipiert und besaß deshalb nur eine geringe Teilnehmeranzahl.

Die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit waren:

1. Anhand eines intensivierten Rhythmusmonitorings eine genauere Aussage über die Inzidenz und Dauer von Vorhofflimmern nach interventionellem PFO-Verschluss zu stellen
2. Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern zu finden
3. Dabei insbesondere den prädiktiven Wert der Induzierbarkeit von Vorhofflimmern in der EPU zu untersuchen
4. Den Verlauf der elektro- und echokardiografischen Parameter im Nachverfolungszeitraum darzustellen.

4 Methoden

4.1 Studiendesign

Die Aufnahme in die Studie erfolgte bei stattgehabtem ESUS, kryptogener TIA oder sonstigem kryptogenen thrombembolischen Ereignis. Die Diagnose des ESUS erfolgte nach den von Hart et al. vorgeschlagenen und in **Tabelle 1** dargestellten Kriterien [41]. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren weiterhin anamnestisch beschriebene Palpationen oder die Dokumentation relevanter supraventrikulärer Extrasystolen (>100 SVES/24h oder atriale Salven >10 Schläge). Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Alle Patienten wurden zum Einschlusszeitpunkt ausführlich körperlich und anamnestisch untersucht. Außerdem erfolgte ein 12-Kanal-EKG, ein 72h-Langzeit-EKG, eine transthorakale Echokardiographie sowie ein Routinelabor. In der anschließenden EPU wurde ein atrialer Stimulationstest durchgeführt und im selben Eingriff das PFO verschlossen. Einige Patienten erhielten bei entsprechender Indikation außerdem einen Event-Recorder.

Im Nachbeobachtungszeitraum erfolgten ambulante Kontrollen 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate und anschließend alle weitere 6 Monate nach der Herzkatheteruntersuchung. Alle Patienten wurden mindestens 6 Monate nachverfolgt. Bei jedem Kontrolltermin wurden ein 12-Kanal-EKG, ein 72h-Langzeit-EKG und eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt. Besaßen die Patienten einen Event-Recorder, wurde dieser ausgelesen und das Langzeit-EKG entfiel. Eine zusätzliche, einmalige transösophageale Echokardiografie 6 Monate nach Eingriff diente primär dazu, die korrekte Position und Funktion des PFO-Verschlusses zu überprüfen.

Sämtliche Eingriffe und Untersuchungen ab Einschlusszeitpunkt wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Saarlandes genehmigt. Ferner gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Das Studiendesign ist in **Abbildung 3** dargestellt.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien
• ESUS, kryptogene TIA oder anderes kryptogenes thrombembolisches Ereignis mit Nachweis eines PFOs • <u>Anamnestisch</u> Palpitationen oder Dokumentation einer relevanten supraventrikulären Extrasystolie • Alter ≥ 18 Jahre
Ausschlusskriterien
• Bekanntes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern • Unkontrollierter Diabetes mellitus • Akutes Koronarsyndrom oder akute kardiale Dekompensation in den letzten 6 Monaten • Einschluss in eine weitere Studie • Body Mass Index $>50 \text{ kg/m}^2$ • Schwangerschaft oder Stillzeit. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vor Studieneinschluss vorliegen • Lebenserwartung weniger als 6 Monate • Unfähigkeit die Einwilligung zu geben und / oder entsprechend des Follow-Up-Zeitplans für zumindest 6 Monate an der Studie teilzunehmen • Jegliche schwerwiegende Erkrankung, die die Sicherheit des Patienten einschränken könnte • Jegliche Form der Suchterkrankung inklusive eines aktiven Alkoholabusus

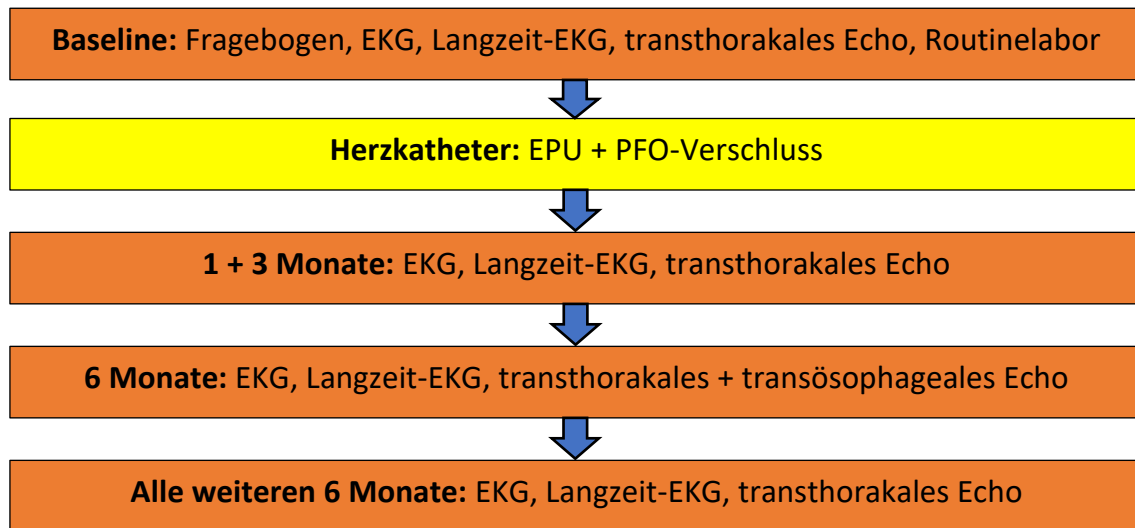


Abbildung 3: Studiendesign

4.2 Anamnese und klinische Untersuchung

Alle Patienten bekamen bei Studieneinschluss einen Fragebogen ausgehändigt (siehe Anhang). Dieser enthielt Fragen zur sozialen Situation wie Familienstand, Schulbildung, Beruf und sportlicher Aktivität; zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren; zu aktuellen körperlichen Beschwerden sowie zur subjektiven Einschätzung des momentanen Gesundheitszustandes. Ferner erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthaltes aufgrund der EPU bzw. des PFO-Verschlusses eine körperliche Untersuchung sowie Dokumentation von Vorerkrankungen und Medikationen. Schließlich wurden zum Einschlusszeitpunkt die Parameter Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck und Herzfrequenz dokumentiert.

Zu den Kontrollterminen wurde eine erneute Anamnese durchgeführt. Dabei wurde anhand einer Liste gezielt nach Palpationen, Herzrasen, abnormalem Schlaganfall bzw. TIA und Dyspnoe gefragt.

4.3 Klinisch-chemische Laborparameter

Bei initialem Klinikaufenthalt wurde ein Routinelabor abgenommen. Dieses enthielt neben Elektrolyten und Hämoglobinwert Parameter zur Funktion von Schilddrüse (TSH, fT4), Leber (GPT, GOT, γ -GT), Niere (Kreatinin und Kreatinin-GFR, Cystatin C und Cystatin C-GFR) und Gerinnungssystem (INR, PTT, Fibrinogen). Zudem wurden die Werte für HDL- und LDL-Cholesterin bestimmt. Alle laborchemischen Untersuchungen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt.

4.4 Elektrokardiografie

4.4.1 12-Kanal-Elektrokardiogramm

Die 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung erfolgte mit dem Gerät SmartScriptBT der Firma Dr. Schmidt GmbH, Neunkirchen, Deutschland. Sie beinhaltete die drei bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III), die drei unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF), sowie die sechs unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6). Bestimmt wurden neben den allgemeinen Parametern Frequenz, Lagetyp und Grundrhythmus die Dauer der P-Welle, die P-Start-To-Peak-, die PQ-, die QRS-, die QT-, die QTc-Zeit, sowie der R-R-Abstand. Ferner erfolgte eine Dokumentation von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen.

4.4.2 72h-Langzeit-Elektrokardiogramm

Das Langzeit-Elektrokardiogramm wurde mit dem Gerät Lifecard CF in 2 Kanälen aufgezeichnet und mit der Software Pathfinder (beide Spacelabs Healthcare, Hawthorne, USA) ausgewertet. Die Aufzeichnungsdauer belief sich idealerweise auf 72 Stunden, mindestens jedoch 24 Stunden. Folgende Parameter wurden im Langzeit-EKG erhoben:

- Grundrhythmus
- Zusätzlicher Rhythmus
- Minimale, maximale und mittlere Herzfrequenz
- Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen und atriale Salven
- Anzahl ventrikulärer Extrasystolen, Couplets, Triplets, Salven, ventrikuläre Tachykardien

4.4.3 Event-Recorder

Bei einigen Patienten wurde vor, während oder nach Studienbeginn die Indikation für die Implantation eines Event-Recorders gestellt. Zum Einsatz kamen das Model Biomonitor III von Biotronik, Berlin, Deutschland. Im Herzkatheterlabor wurde mit einem Oberflächen-EKG eine geeignete Ableitungsstelle am Thorax aufgesucht und die Geräte durch eine Injektionshilfe unter der Haut implantiert. Der Event-Recorder überwachte den Herzrhythmus kontinuierlich und zeichnete bei Auffälligkeiten wie Vorhofflimmern das EKG-Signal auf, welches im Rahmen der Kontrolltermine ausgelesen werden konnte. Auch hatten die Patienten die Möglichkeit, bei subjektiven Beschwerden selbst eine EKG-Aufnahme auszulösen. Sämtliche Implantationen und Auslesungen fanden am Universitätsklinikum des Saarlandes statt.

4.5 Echokardiografie

4.5.1 Durchführung der transthorakalen Echokardiografie

Die echokardiografischen Untersuchungen erfolgten durch Ärzte des Echokardiografielabor des Universitätsklinikums des Saarlandes. Zur Verwendung kamen das Gerät Vivid E9, sowie für die Messungen die Software EchoPAC, beide von GE Healthcare, Chicago, USA. Die Patienten lagen dafür in Linksseitenlage und es wurde parallel ein 3-Kanal-EKG abgeleitet. Nach einem standardisierten Protokoll wurden Darstellungen in der parasternalen langen und kurzen Achse, sowie im apikalen 2-, 3- und 4-Kammerblick aufgenommen und die folgenden Parameter bestimmt:

- Linksventrikuläre Dimensionen enddiastolisch (LVEDD, IVS-EDD, PW-EDD) in mm mittels M-Mode-Messung
- Ejektionsfraktion biplan nach Simpson in %
- Linksatrialer Masseindex in g/m^2
- Linksatrialer Durchmesser in mm mittels M-Mode
- Linksatriales Schlagvolumen in ml
- Linksatrialer Volumenindex in ml/m^2
- E- und A-Welle des Mitraleinflussprofils in cm/s mittels Pulsed-Wave-Doppler
- Mitralanulusgeschwindigkeit e' septal und lateral in cm/s mittels Gewebedoppler
- Das Verhältnis E/e'
- Global Longitudinal Strain (GLS) in % mittels Speckle-Tracking-Verfahren

4.5.2 Linkstrialer Strain

Die Analyse des Strains erfolgte ebenfalls mit der Software EchoPAC biplan im apikalen Zwei- und Vierkammerblick. In der Regel standen mehrere Aufnahmen des gleichen Schnittbildes zur Verfügung, aus denen die qualitativ beste ausgewählt wurde. Kriterien hierfür waren die möglichst vollständige Darstellung aller Vorhofsegmente während des gesamten Herzzyklus, keine Verzerrungen des Vorhofes aufgrund schrägen Anschneidens, sowie keine Überlagerungen durch Artefakte oder Schallschatten. Für das Speckle-Tracking-Verfahren musste der Anwender zunächst die zu untersuchende „Region of Interest“, die dem linksatrialen Myokard entspricht, auswählen. Dafür markierte man endokardial die mediale Basis, die laterale Basis und die Spitze des Vorhofes. Der Computer vervollständigte diese Angaben zu einem Bereich zwischen dem Endokard und einer standardmäßig 3mm weiter außen liegenden Linie. Die genaue Lage und Dicke konnte manuell verändert werden, wobei die Pulmonalvenenmündungen und das linke Herzohr extrapoliert wurden. Nun startete man das Myokardtracking. Während eine Schleife mehrmals abgespielt wurde, überprüfte der Anwender die Trackingqualität und nahm eventuell weitere manuelle Anpassungen der „Region of Interest“ vor. Wich die Erfassung trotzdem zu sehr

vom tatsächlichen Myokard ab oder erlaubte mangelnde Bildqualität keine zuverlässige Analyse, wurde die Messung verworfen.

Für den linken Vorhof wurde der Global Longitudinal Strain, also die Verkürzung und Verlängerung einer Linie parallel des Endokardes, bestimmt. Eine Analyse einzelner Vorhofsegmente wird im Gegensatz zum linken Ventrikel nicht empfohlen, da aufgrund der dünnen Wände keine genügend zuverlässigen Daten gewonnen werden können [9]. **Abbildung 4** zeigt die berechneten Parameter und Kurven. Die drei unterschiedlichen Strain-Werte ergeben sich aus den verschiedenen Phasen des Vorhofes während des Herzzyklus. In der ventrikulären Systole wird das aus den Pulmonalvenen zuströmende Blut als "Reservoir" aufgenommen, wodurch es zu einer Dilatation des Vorhofs kommt. Öffnet sich frühdiastolisch die Mitralklappe, verkleinert sich der Vorhof wieder, gibt das Blut in der "Conduit"-Phase allerdings noch passiv weiter. Erst in der ventrikulären Enddiastole kommt es zu einer aktiven atrialen Kontraktion, weshalb diese als "Contraction"-Phase beschrieben wird [21]. Start- und Endpunkt des Herzzyklus ist die Enddiastole, die von der Software anhand der R-Zacke des parallel zur Echokardiografie abgeleiteten EKGs festgelegt wird. Der Reservoir-Strain entspricht dem höchsten Punkt der Kurve, der Conduit-Strain der Abnahme bis zum Beginn der P-Welle und der Contraction Strain der restlichen Abnahme bis zum Ende des Herzzyklus.



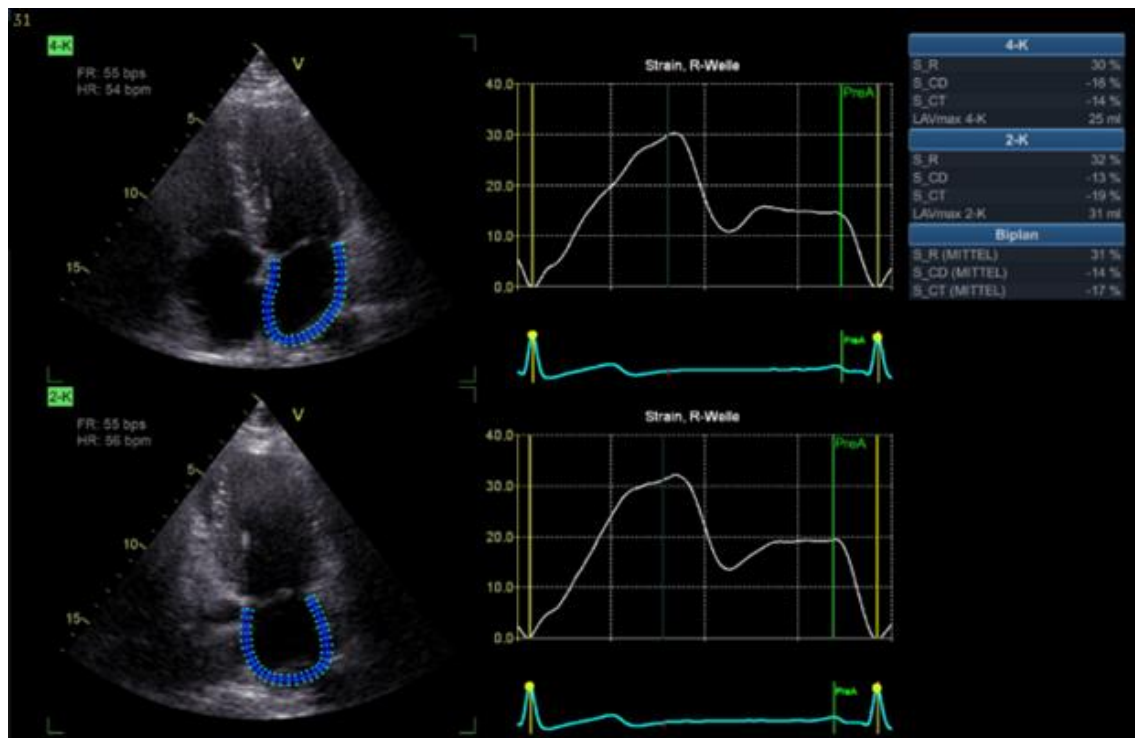


Abbildung 4: *Beispiel der Ergebnisse einer linksatrialen Strainmessung mit EchoPAC*
 Links die zuvor ausgewählte Region of Interest (blau markiert) im Vier- (oben) und Zwei- (unten) Kammerblick; Mittig die grafische Darstellung des longitudinalen Strains über einen Herzzyklus; Rechts die numerische Ausgabe von Strain für Reservoir- (S_R), Conduit- (S_CD) und Contraction- (S_CT) Funktion, sowie maximales linksatriales Volumen (LAVmax), jeweils für Vier-, Zwei-Kammerblick und Biplan

4.6 Herzkatheteruntersuchungen

4.6.1 Elektrophysiologische Untersuchung

Alle elektrophysiologischen Untersuchungen fanden im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums des Saarlandes statt. Zunächst erfolgte eine Punktion der rechten Vena femoralis und das Einbringen einer 11-French-Schleuse in Seldinger-Technik. Die Patienten wurden mit unfractioniertem Heparin antikoaguliert. Unter Röntgendurchleuchtung platzierte der Untersucher einen 10-poligen Katheter im Sinus coronarius (CS-Katheter), sowie einen 4-poligen Katheter in der Spitze des rechten Ventrikels (RVA-Katheter).

Abbildung 5 zeigt das Schema der durchgeführten programmierten Stimulation, mit welcher die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern überprüft wurde. Anhand eines Regulators stellte der Untersucher 8 Stimuli (S1) in einem Grundrhythmus ein, der schneller als der Sinusrhythmus war, um diesen zu überlagern. Auf die S1-Stimuli folgte ein vorzeitiger Extrastimulus (S2) auf ein kürzeres Intervall als zwischen den vorherigen Stimuli. Nach einer Pause wurde die Sequenz

wiederholt und dabei das S1-S2-Intervall um jeweils 10 ms reduziert. Dies führte man so häufig durch, bis aufgrund der effektiven Refraktärphase des Myokardes der S2-Stimulus keine Erregung mehr auslöste. Unter der effektiven Refraktärphase versteht man den Zeitabschnitt der Zellerregung, in der die Zelle zwar erneut erregt werden kann, aber zu schwach, um dies auf die umgebenden Zellen weiterzugeben. Das bedeutet also, dass ein Stimulus zwar einzelne Zellen, aber nicht das komplette Gewebe erregt [88]. In dem Protokoll wurde das erste S1-S2-Intervall ohne messbare Myokarderregung als effektive Refraktärphase notiert. Durch einen zusätzlichen Extrastimulus (S3) ließ sich die Aggressivität der Stimulation und damit die Wahrscheinlichkeit der Auslösung von Vorhofflimmern weiter erhöhen. Dafür wurde das S1-S2-Intervall auf die kürzeste Zeit, die noch zu einer Erregung führte, eingestellt und das S2-S3-Intervall ebenfalls progressiv reduziert.

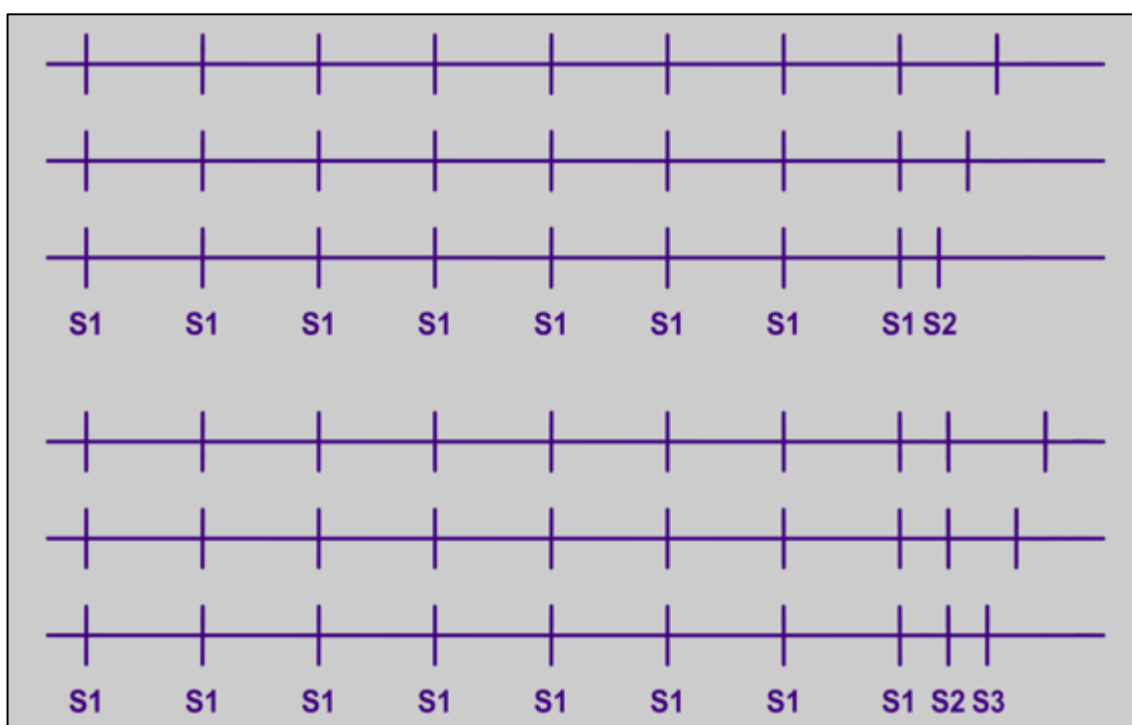


Abbildung 5: Schematische Darstellung der programmierten Stimulation

Tabelle 6 zeigt das in der Studie verwendete Stimulationsprotokoll. Zunächst wurde über den RVA-Katheter die effektive Refraktärzeit des Ventrikels (ERP V) ermittelt. Ein VA-Block beschreibt die fehlende retrograde Überleitung der Ventrikelerregung zu den Vorhöfen. Anschließend stimulierte man mit dem CS-Katheter, meist über Elektroden 3 und 4, die Vorhöfe. Die effektive Refraktärzeit des AV-Knotens (ERP AVN) war erreicht, wenn der AV-Knoten die Erregung nicht mehr auf die Ventrikel weitergab und das Ventrikelsignal fehlte, die effektive Refraktärzeit der Vorhöfe (ERP A), wenn auch das Vorhofsignal ausblieb. Schließlich wurde zur Bestimmung des Wenckebach-Punktes kontinuierlich stimuliert und nach jedem zweiten Stimulus das Intervall um 10 ms reduziert. Das letzte Intervall, bei dem noch alle Vorhoferregungen auf die Ventrikel weitergegeben wurden, entspricht dem Wenckebach-Punkt.

Für die programmierte Stimulation der Vorhöfe stellte der Untersucher den Grundrhythmus zwischen den S1-Stimuli auf 500 ms und reduzierte erst das S1-S2-Intervall, dann das S2-S3-Intervall sukzessive bis zur effektiven Refraktärzeit der Vorhöfe. Diese Schritte wurden mit einem Grundrhythmus von 400 ms wiederholt. Es folgten Bursts von 20 Stimuli, zunächst mit einem 350ms-Intervall, das man bei jedem Durchlauf um 10 ms bis auf minimal 250 ms reduzierte. Durch die Gabe des Sympathomimetikums Orciprenalin wurde die Herzfrequenz um mindestens 10 Schläge pro Minute erhöht und die programmierte Stimulation wiederholt. Dies dient dazu, eventuelle Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf die Auslösbarkeit von Vorhofflimmern auszuschalten [88].

Tabelle 6: Stimulationsprotokoll

Allgemeine Untersuchung			
RV	ERP V		
	AV-Block?		
Atrium	ERP AVN		
	ERP A		
	Wenckebach-Punkt		
Programmierte Stimulation			
		Start Orciprenalin 10 µg/kg/min (Ziel: Anstieg Herzfrequenz ≥ 10%)	
1	500-490 S2	bis ERP A	6 500-490 S2 bis ERP A
2	500-S2-S3		7 500-S2-S3
3	400-430 S2		8 400-430 S2
4	400 S2 S3		9 400 S2 S3
5	350-350	20x Burst bis 250-250	10 350-350 20x Burst bis 250-250

Als Vorhofflimmern wurde eine unregelmäßige atriale Tachykardie mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden definiert. **Abbildung 6** zeigt, wie sich das auf den verschiedenen intra- und extrakardialen EKG-Ableitungen darstellte. Beim Auslösen von Vorhofflimmern wurde das Stimulationsprotokoll beendet und bei fehlender spontaner Terminierung nach 10 Minuten eine externe elektrische Kardioversion mit anfänglich 150 Joule durchgeführt. War diese erfolglos, wurde erst die Energiedosis erhöht und schließlich zusätzlich das Antiarrhythmikum Amiodaron verabreicht. Alle Patienten ließen sich nach der EPU wieder in den Sinusrhythmus konvertieren.

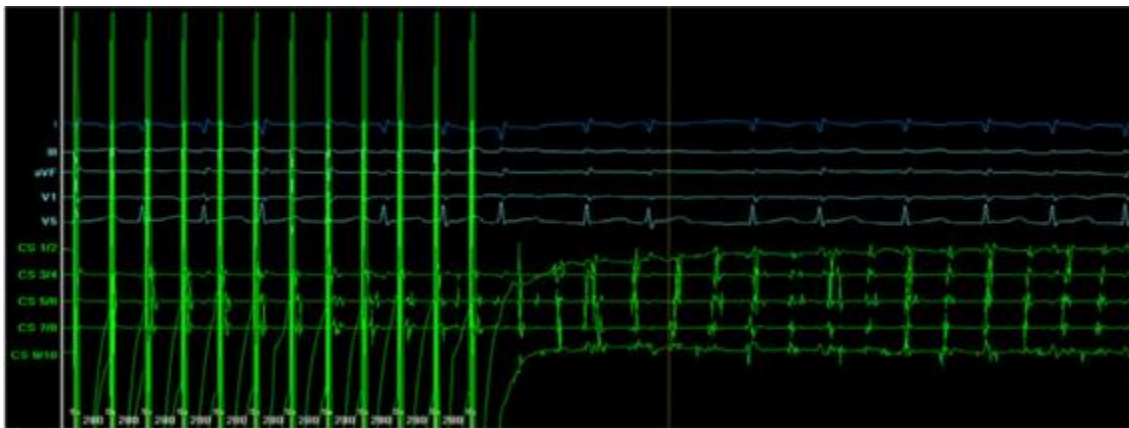


Abbildung 6: Induzierung von Vorhofflimmern während der EPU

Zu sehen sind erst eine Serie von Stimulationsreizen, auf die eine ungeordnete, schnelle Aktivität der Vorhöfe folgt in den CS-Ableitungen folgt. Diese wurden durch die Elektrode im Sinus Coronarius in direkter Nachbarschaft der Vorhöfe aufgenommen [66]

4.6.2 PFO-Verschluss

Als Zugang für den Verschluss des PFO diente dieselbe 11-French-Schleuse, die zuvor zur elektrophysiologischen Untersuchung verwendet wurde. Während des Eingriffes erfolgte eine Bildgebung mit Röntgendurchleuchtung und TEE. Für letztere war eine Sedierung mit Propofol notwendig. Der Interventionist schob zunächst einen Führungsdraht in den rechten Vorhof und anschließend durch das PFO in den linken Vorhof vor. Mit der Bildgebung kontrollierte er die korrekte Lage des Führungsdrahtes. Zum Einsatz kamen GORE® CARDIOFORM Septal Occluder (W. L. Gore & Associates, Flagstaff, Arizona, USA), meist mit einem Durchmesser von 25mm. Je nach Größe des PFO standen jedoch auch Ausführungen in 20 und 30 mm zur Verfügung. Die Schirmchen wurden in einen Trägerkatheter gezogen, in dem sie sich in einem zusammengefalteten Zustand befanden. Der Trägerkatheter konnte nun entlang des Führungsdrahtes zum Herzen vorgeschoben werden. Unter Röntgendurchleuchtung entfaltete der Interventionist zunächst ein Schirmchen im linken und dann ein zweites im rechten Vorhof, so dass beide das PFO zwischen sich verschlossen. Nach einer erneuten Lagekontrolle unter Röntgen und TEE konnten Trägerkatheter, Führungsdraht und Schleuse entfernt werden. Es erfolgte eine erneute Gabe von unfraktioniertem Heparin, eine Kompression der Punktionsstelle, sowie ein stationärer Aufenthalt der Patienten bis zum Folgetag. Postinterventionell erhielten die Patienten eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS für 6 Monate und danach lebenslang eine ASS-Monotherapie.

4.7 Statistische Auswertungen

Die statistische Analyse und Erstellung der Grafiken erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics for Mac, Version 27.0 von IBM, Armonk, New York, USA.

Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bei Normalverteilung, der Median mit Interquartilsabstand bei Nicht-Normalverteilung und für kategoriale Variablen die Anzahl n angegeben. Zur statistischen Auswertung der kontinuierlichen Variablen kamen bei Normalverteilung der t-Test und bei Nicht-Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test nach Pearson zum Einsatz. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit Histogrammen und Q-Q-Diagrammen unter Zuhilfenahme des Kolmogorow-Smirnow- und des Shapiro-Wilk-Tests. Bei dichotomen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder, bei einem Erwartungswert <5 , der exakte Fisher-Test verwendet. Dem Vergleich derselben Stichprobe zu zwei verschiedenen Zeitpunkten diente bei Normalverteilung der t-Test für verbundene Stichproben und bei Nicht-Normalverteilung der Wilcoxon-Vorzeichentest. Das 95%-Konfidenzintervall für Inzidenzen wurde durch Bootstrapping berechnet. Statistisch signifikant galt ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl wurde auf eine multiple Regressionsanalyse zur Überprüfung der Abhängigkeit verschiedener Variablen verzichtet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Juni 2019 und Februar 2022 wurden 39 Patienten in die Studie aufgenommen und bis August 2022 nachverfolgt. Bei einem Patienten wurde die Indikation des Verschlusses aufgrund eines Atriumseptumdefektes Typ II gestellt, weshalb er nicht in die Auswertung aufgenommen wurde. Ein weiterer Patient erschien zu keinem der Kontrolltermine, wodurch sich die endgültige Teilnehmerzahl auf 37 reduzierte (**Abbildung 7**).

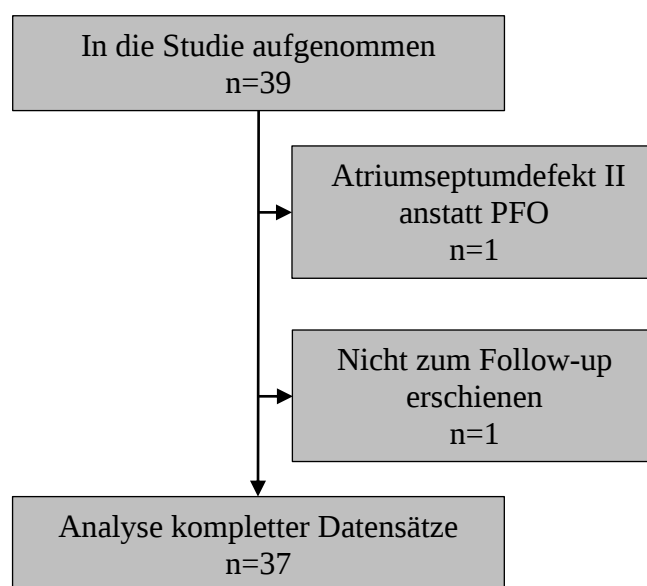


Abbildung 7: Übersicht Patientenfluss der Studie

Das Patientenkollektiv bestand aus 23 Männern und 10 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $50,7 \pm 10,2$ Jahren. Der älteste Patient war 69 und der jüngste 28 Jahre alt. 33-mal wurde die Indikation des PFO-Verschlusses aufgrund eines Schlaganfalls gestellt, dreimal aufgrund einer TIA und einmal aufgrund eines zentralen Arterienastverschlusses des Auges. 49% der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie und 8% einen Diabetes mellitus. Im Median betrug der CHA₂DS₂-VASc-Score 3 (Interquartilsabstand 1). Die kompletten Einschlusscharakteristika sind in **Tabelle 7** dargestellt.

Tabelle 7 (folgende Seite): Einschlusscharakteristika der Studienteilnehmer

	n = 37
Allgemein	
Alter, Jahre	50,7 ± 10,2
Männer	26 (70%)
BMI, kg/m ²	28,7 ± 5,7
Indexereignis	
Schlaganfall	33 (81%)
TIA	3 (8%)
andere ¹	1 (3%)
>1 zerebrovaskuläres Ereignis	7 (19%)
Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie	18 (49%)
Diabetes mellitus	3 (8%)
Dyslipoproteinämie/ Hyperlipidämie	22 (59%)
Fortgesetzter Nikotinabusus	9 (24%)
Ex-Nikotinabusus	14 (38%)
KHK	2 (5%)
Zustand nach TVT	3 (8%)
Herzinsuffizienz	1 (3%)
Mitralklappeninsuffizienz	5 (14%)
CHA2DS2-VASc-Score	
Median	3
CHA2DS2-VASc 2	12 (32%)
CHA2DS2-VASc 3	17 (46%)
CHA2DS2-VASc ≥4	8 (22%)
Medikation	
Betablocker	7 (19%)
ACE-Hemmer /Angiotensin-II-Rezeptorblocker	15 (41%)
Diuretika	3 (8%)
Calciumantagonist	6 (16%)
Antikoagulation	2 (5%)
Laborparameter	
Kalium, mmol/l	4,1 ± 0,3
TSH, µU/ml	1,4 ± 0,8
ftT4, ng/dl	1,3 (IQA 0,4)
Kreatinin-GFR (CDK-EPI), ml/(min*1,73 ²)	90,6 ± 15,8
Cystatin C-GFR, ml/min	84,1 ± 16,8
LDL-Cholesterin, mg/dl	90,8 ± 33,1
HDL-Cholesterin, mg/dl	54,5 ± 14,1
¹ Ein Patient mit zentralem Arterienastverschluss des Auges BMI = Body-Mass-Index, TIA: Transitorische ischämische Attacke, KHK: Koronare Herzkrankheit, TVT: Tiefe Venenthrombose, ACE: Angiotensin Converting Enzyme, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, ftT4: freies Thyroxin, IQA: Interquartilsabstand, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, CDK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein.	

5.2 Detektion von Vorhofflimmern in der Nachverfolgung

Die mediane Nachverfolgungszeit (Follow-up) betrug 12 Monate (Interquartilsabstand 6 bis 24 Monate). Ein Patient (3%) erhielt ein kontinuierliches EKG-Monitoring durch einen Event-Recorder. Die restlichen Teilnehmer erhielten im Median 3 Langzeit-EKG-Untersuchungen (Interquartilsabstand 2 bis 5) mit einer Gesamtdauer von durchschnittlich $9,2 \pm 5,2$ Tagen.

Insgesamt wurde bei acht Patienten Vorhofflimmern detektiert, was einer Inzidenz von 21,6% [95% KI, 10,8 - 35,1] entsprach. Dies geschah ausschließlich zum 1-Monats-Zeitpunkt, ohne dass das Vorhofflimmern bei einem der Betroffenen zu einem späteren Termin erneut auftrat (siehe **Abbildung 8**). Die restliche Nachverfolgungszeit nach Diagnosestellung betrug im Median 5 Monate (Interquartilsabstand 5 bis 14 Monate). Siebenmal erfolgte die Detektion durch das 72-h-Langzeit-EKG der Kontrolluntersuchung. Einmal lag zusätzlich ein 12-Kanal-EKG mit Vorhofflimmern ebenfalls etwa einen Monat nach PFO-Verschluss vor, da sich der Patient aufgrund typischer Symptomatik in einer Notaufnahme vorstellte. Bei einem Patienten erfolgte die Diagnose ausschließlich durch ein beim Hausarzt angefertigtes 12-Kanal-EKG, ebenfalls einen Monat nach Verschluss. Die pro Teilnehmer längste detektierte Episode dauerte im Schnitt 26,6 Minuten mit einem Maximum von 76 Minuten und einem Minimum von 38 Sekunden.

In der Nachverfolgung kam es zu zwei erneuten zerebrovaskulären Ereignissen. Ein Schlaganfall trat einen Monat nach PFO-Verschluss in zeitlichem Zusammenhang mit neu detektiertem Vorhofflimmern auf. Weiterhin erlitt ein Teilnehmer, bei dem Vorhofflimmern in der EPU ausgelöst werden konnte, aber nicht in der Nachverfolgung auftrat, 24 Monate nach PFO-Verschluss eine TIA.

Neben dem Vorhofflimmern und den erneuten zerebrovaskulären Ereignissen kam es zu keinen weiteren interventionsbedingten Komplikationen.

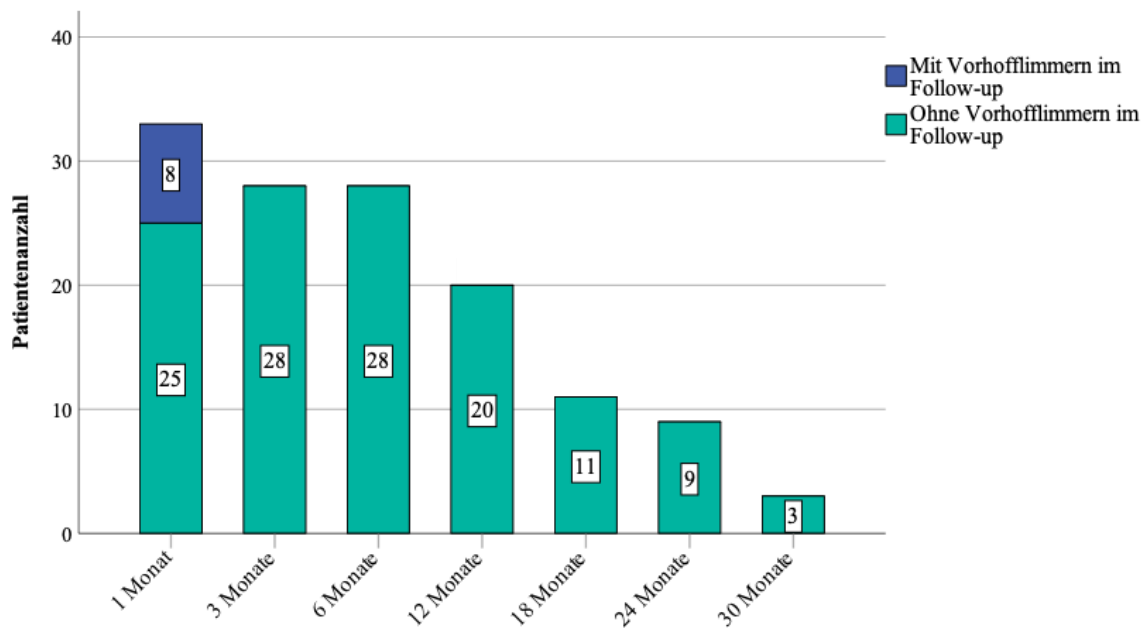


Abbildung 8: Detektion von Vorhofflimmern im Langzeit-EKG

Dargestellt sind die Anzahl der pro Kontrolltermin durchgeführten Langzeit-EKGs und der Anteil mit Vorhofflimmern

5.3 Vergleich der Patienten mit und ohne Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss

5.3.1 Allgemeine Parameter

Tabelle 8 vergleicht die allgemeinen Einschlussparameter der Patienten mit und ohne Vorhofflimmern in der Nachverfolgung. Die Gruppe mit Vorhofflimmern hatte einen höheren Anteil an Hypertonikern (88% vs. 38%; $p=0,019$) verglichen mit der restlichen Patientenpopulation. Außerdem war sie knapp statistisch nicht signifikant älter ($56,5 \pm 5,8$ vs. $49,1 \pm 10,6$ Jahre; $p=0,066$). Keine Unterschiede gab es bei den restlichen Komorbiditäten sowie bei den Laborparametern.

Tabelle 8 (folgende Seite): Vergleich der Patienten mit und ohne Vorhofflimmern in der Nachverfolgung

	Mit Vorhofflimmern	Ohne Vorhofflimmern	p-Wert
Anzahl	8	29	
Allgemein			
Alter, Jahre	56.5 ± 5.8	49,1 ± 10.6	0,066
Männer	6 (75%)	22 (76%)	1,000
BMI, kg/m ²	30,1 ± 4,2	28,4 ± 5,9	0,442
Indexereignis			
Schlaganfall	7 (88%)	26 (90%)	1,000
TIA	0	3 (10%)	1,000
andere ¹	1 (13%)	0	0,216
>1 zerebrovaskuläres Ereignis	2 (25%)	5 (17%)	0,631
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	7 (88%)	12 (38%)	0,019
Diabetes mellitus	1 (13%)	2 (7%)	0,530
Dyslipoproteinämie/ Hyperlipidämie	3 (38%)	19 (66%)	0,228
Fortgesetzter Nikotinabusus	0	9 (31%)	0,253 ²
Ex-Nikotinabusus	5 (63%)	9 (31%)	0,678 ²
KHK	0	2 (7%)	1,000
Zustand nach TVT	1 (13%)	2 (7%)	0,530
Herzinsuffizienz	0	1 (3%)	1,000
Mitralklappeninsuffizienz	1 (13%)	4 (14%)	1,000
CHA2DS2-VASc-Score			
Median	3	3	0,361
CHA2DS2-VASc 2	2 (25%)	10 (35%)	
CHA2DS2-VASc 3	3 (38%)	14 (48%)	
CHA2DS2-VASc ≥4	3 (38%)	5 (17%)	
Laborparameter			
Kalium, mmol/l	4,0 (IQA 0,1)	4,1 ± 0,3	0,256
TSH, µIU/ml	1,7 (IQA 1,4)	1,3 ± 0,8	0,567
ft4, ng/dl	1,3 ± 0,3	1,4 (IQA 0,5)	0,504
Kreatinin-GFR (CDK-EPI), ml/(min*1,73 ²)	85,6 ± 16,4	92,0 ± 16,2	0,318
Cystatin C-GFR, ml/min	77,8 ± 8,9	85,9 ± 18,1	0,234
LDL-Cholesterin, mg/dl	87,4 ± 40,6	91,8 ± 31,5	0,743
HDL-Cholesterin, mg/dl	54,3 ± 16,4	54,6 ± 13,7	0,953
¹ Ein Patient mit Zentralem Arterienastverschluss des Auges, ² Verglichen mit Nichtrauchern TIA: Transitorische ischämische Attacke, KHK: Koronare Herzkrankheit, TVT: Tiefe Venenthrombose, BMI = Body-Mass-Index, IQA: Interquartilsabstand, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, ft4: freies Thyroxin, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, CDK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein.			

5.3.2 Elektrokardiografische Parameter

Unter den Parametern unterschieden sich die Patienten mit Vorhofflimmern am deutlichsten durch eine niedrigere mittlere Herzfrequenz im Langzeit-EKG, wobei knapp keine Signifikanz erreicht wurde ($69,4 \pm 8,5$ vs. $78,5 \pm 11,4$ 1/min; $p=0,064$) (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Werte der Elektrokardiografie zum Einschlusszeitpunkt

	Mit Vorhofflimmern	Ohne Vorhofflimmern	p-Wert
12-Kanal-EKG			
Anzahl	8	28	
Herzfrequenz, 1/min	$67,9 \pm 11,4$	$70,9 \pm 14,0$	0,576
P, ms	100 (IQA 20)	100 (IQA 10)	0,949
P start to peak, ms	57 ± 11	50 (IQA 10)	0,499
PQ, ms	166 ± 17	176 ± 22	0,243
QRS, ms	93 ± 10	94 ± 11	0,692
QTc, ms	386 ± 28	398 ± 22	0,211
SVES	0	0	1,000
VES	0	0	1,000
Langzeit-EKG			
Anzahl	8	24	
Mittlere HF, 1/min	$69,4 \pm 8,5$	$67,5$ (IQA 6,3)	0,064
Anzahl SVES/24h	9 (IQA 27,3)	16 (IQA 25)	0,432
Anzahl VES/24h	12 (IQA 73)	2 (IQA 3)	0,160
EKG: Elektrokardiogramm, IQA: Interquartilsabstand, HF: Herzfrequenz, SVES: Supraventrikuläre Extrasystolen, VES: Ventrikuläre Extrasystolen.			

5.3.3 Konventionelle echokardiografische Parameter

Die Patienten mit Vorhofflimmern hatten eine größere E-Welle des transmitralen Einstromprofils ($78,4 \text{ cm/s} \pm 11,8$ vs. $65,2 \text{ cm/s} \pm 16,2$; $p=0,040$) (**Tabelle 10**). Weitere deutliche Unterschiede gab es bei dem Quotienten E/e' ($9,4 \pm 2,4$ vs. $8,5$ (Interquartilsabstand 2,8); $p=0,105$), sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($59,6 \% \pm 4,0$ vs. $58,0 \%$ (Interquartilsabstand 6,75); $p=0,157$).

Tabelle 10: Werte der transthorakalen Echokardiografie zum Einschlusszeitpunkt

	Mit Vorhofflimmern	n	Ohne Vorhofflimmern	n	p-Wert
Echo-Parameter					
LVEDD, mm	47,4 ± 4,4	8	48,4 ± 5,7	28	0,656
IVS-EDD, mm	11,8 ± 2,0	8	10,9 ± 1,8	28	0,251
PL-EDD, mm	10,5 ± 1,9	8	10,0 (IQA 2,0)	28	0,534
LVMI, g/m ²	96,0 ± 23,2	8	94,7 ± 24,5	27	0,895
LA Diameter, mm	38,7 ± 5,0	6	39,4 ± 6,0	25	0,773
LASV, ml	67,1 ± 18,0	8	60,0 ± 18,6	26	0,348
LAVI, ml/m ²	32,3 ± 6,4	8	31,0 (IQA 10,0)	26	0,440
E, cm/s	78,4 ± 11,8	8	65,2 ± 16,2	27	0,040
A, cm/s	72,8 ± 16,5	8	70,1 ± 19,0	27	0,728
e' septal, cm/s	7,3 ± 1,1	7	7,6 ± 2,5	27	0,753
e' lateral, cm/s	10,3 ± 3,4	7	9,2 ± 2,9	27	0,606
E/e'	9,4 ± 2,4	7	8,5 (IQA 2,8)	27	0,105
EF Biplan, %	59,6 ± 4,0	8	58,0 (IQA 6,75)	28	0,157
GLS, %	-16,7 ± 3,1	8	-17,7 (IQA 4,4)	23	0,857
LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, IVS-EDD Interventrikuläres Septum - Enddiastolischer Durchmesser, PL-EDD: Posteriore Wand des linken Ventrikels - Enddiastolischer Durchmesser, IQA: Interquartilsabstand, LVMI: Left Ventricular Mass Index, LA: Left Atrium, LASV: Left Atrial Stroke Volume, LAVI: Left Atrial Volume Index, EF: Ejektionsfraktion, GLS: Global Longitudinal Strain.					

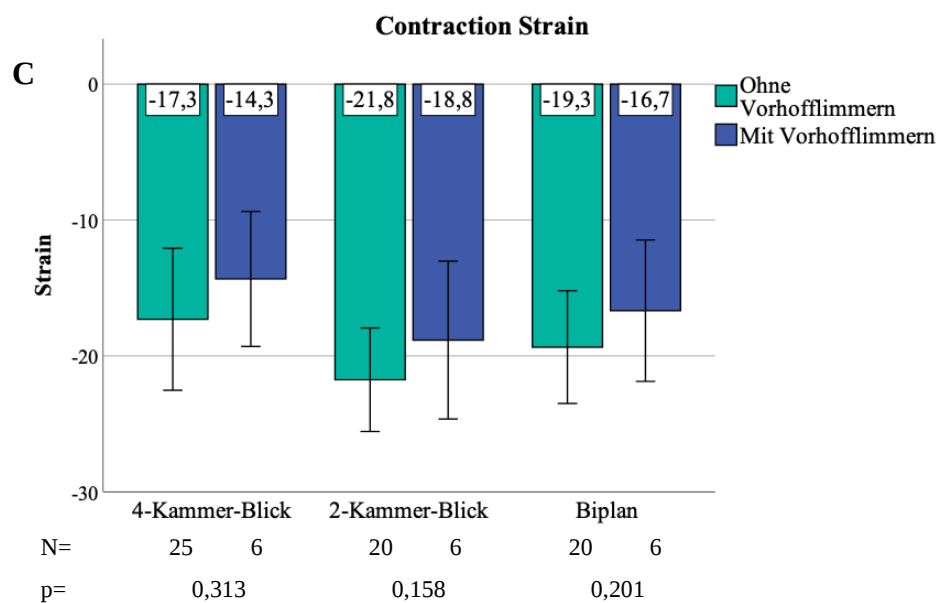
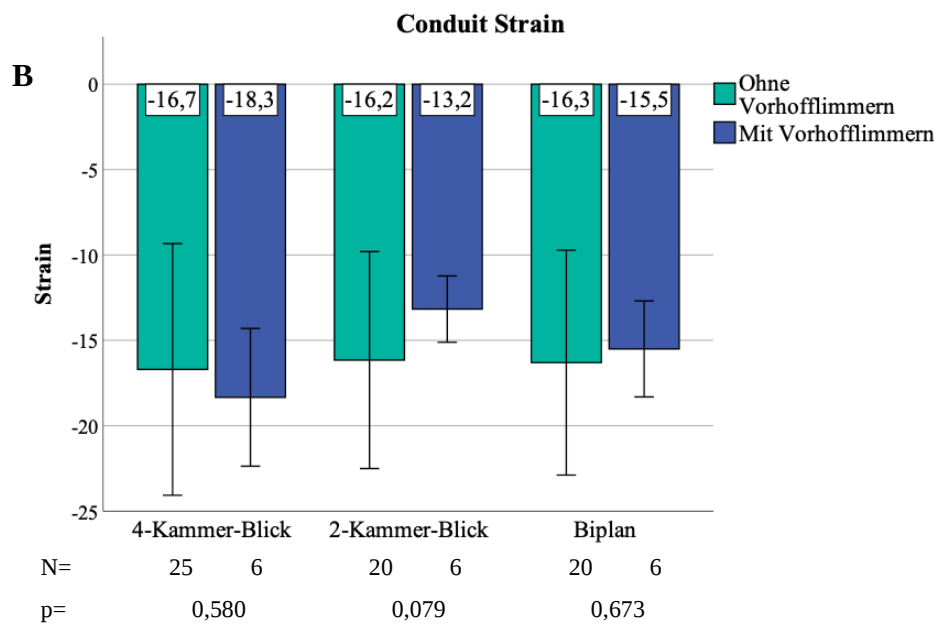
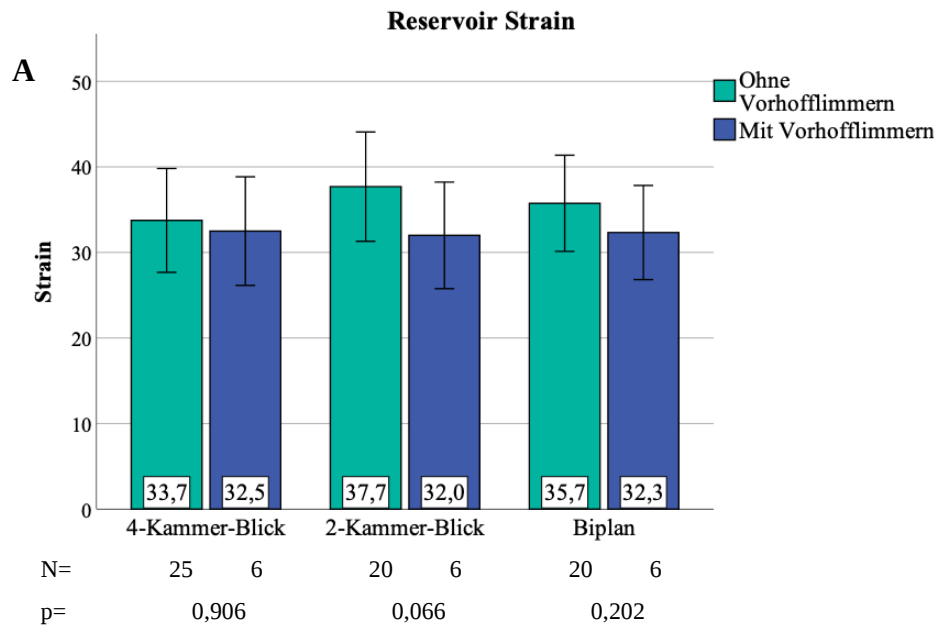
5.3.4 Strain-Analyse

Nicht alle echokardiografischen Aufnahmen besaßen eine ausreichende Qualität für eine adäquate Strain-Analyse. Im 4-Kammer-Blick konnten für 31 von 36 durchgeführten Untersuchungen (86%) Werte gewonnen werden, im 2-Kammer-Blick und Biplan für je 26 von 36 Untersuchungen (72%).

Bis auf den Conduit Strain im 4-Kammerblick waren alle Strainparameter bei den Patienten mit Vorhofflimmern geringer (**Abbildung 9**). Am deutlichsten war diese Tendenz im 2-Kammer-Blick und hier beim Reservoir Strain ($32,0 \pm 6,2$ vs. $37,7 \pm 6,4$; $p=0,066$), am geringsten im 4-Kammer-Blick.

Abbildung 9 (folgende Seite): Strainwerte zum Einschlusszeitpunkt

Jeder Balken mit Standardabweichung



5.4 Ergebnisse der Elektrophysiologischen Untersuchung

Tabelle 11 stellt die in der Stimulation gemessenen Zeiten dar, von denen sich keine statistisch signifikant unterschied. Unter den Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich eine längere ERP A ($248,8 \pm 30,4$ vs. $220,0$ (Interquartilsabstand 30,0); $p=0,110$) und ein bei kürzerer Zeit erreichter Wenckebach-Punkt ($344,1 \pm 78,7$ vs. $388,8 \pm 94,2$; $p=0,232$).

Tabelle 11: Messwerte der Elektrophysiologischen Untersuchung

	Mit Vorhofflimmern im Follow-up	n	Ohne Vorhofflimmern im Follow-up	n	p-Wert
ERP V, ms	220,0 (IQA 35,0)	8	22,0 (IQA 30,0)	22	0,552
ERP AVN, ms	$305,0 \pm 52,9$	8	$332,8 \pm 77,9$	29	0,351
ERP A, ms	$248,8 \pm 30,4$	8	220,0 (IQA 30,0)	28	0,110
Wenckebach-Punkt, ms	$344,1 \pm 78,7$	8	$388,8 \pm 94,2$	27	0,232
ERP V: Effektive Refraktärphase des Ventrikels, IQA: Interquartilsabstand, ERP AVN: Effektive Refraktärphase des AV-Knotens, ERP A: Effektive Refraktärphase des Atriums.					

Insgesamt wurde in der EPU siebenmal Vorhofflimmern von über 30 Sekunden induziert. **Tabelle 12** vergleicht die Einschlusscharakteristika dieser Patienten mit der restlichen Patientenpopulation. Sie waren älter ($56,1 \pm 4,5$ vs. $8,8 \pm 10,7$ Jahre; $p=0,009$), hatten eine geringere Kreatinin-GFR ($79,8 \pm 15,2$ vs. $93,1 \pm 15,2$ ml/(min*1,73²); $p=0,043$) und einen höheren linksventrikulären Masseindex ($114,1 \pm 13,1$ vs. $90,2 \pm 22,9$ g/m²; $p=0,007$). Außerdem war der linksventrikuläre Volumenindex knapp statistisch nicht signifikant kleiner ($35,0$ (Interquartilsabstand 10,0) vs. $29,2 \pm 7,4$ ml/m²; $p=0,052$). Keine Unterschiede gab es bei den Komorbiditäten.

Bei vier Patienten dauerte das ausgelöste Vorhofflimmern über 10 Minuten, so dass es durch eine elektrische Kardioversion terminiert wurde.

Tabelle 12: Vergleich Patienten mit und ohne Vorhofflimmern in der EPU

	Mit Vorhofflimmern		Ohne Vorhofflimmern		p-Wert
Anzahl	7		30		
Allgemein					
Alter, Jahre	56,1 ± 4,5		48,8 ± 10,7		0,009
Männer	6 (86%)		22 (73%)		0,656
BMI, kg/m²	29,9 ± 2,8		28,0 (IQA 11,3)		0,436
Komorbiditäten					
Arterielle Hypertonie	3 (43%)		15 (50%)		1,000
Diabetes mellitus	1 (14%)		4 (10%)		1,000
Dyslipopoteinämie/ Hyperlipidämie	5 (71%)		17 (57%)		0,677
Fortgesetzter Nikotinabusus	0		9 (30%)		0,502 ¹
Ex-Nikotinabusus	5 (71%)		9 (30%)		0,385 ¹
KHK	1 (14%)		1 (3%)		0,347
Zustand nach TVT	1 (14%)		2 (7%)		0,477
Herzinsuffizienz	0		1 (3%)		1,000
Mitralklappeninsuff.	2 (29%)		3 (10%)		0,233
Laborparameter					
Kalium, mmol/l	4,0 ± 0,4		4,1 (IQA 0,4)		0,984
TSH, µIU/ml	1,4 ± 0,8		1,4 ± 0,8		0,927
Kreatinin-GFR (CDK- EPI), ml/(min*1,73²)	79,8 ± 15,2		93,1 ± 15,2		0,043
Cystatin C-GFR, ml/min	75,3 ± 16,5		86,2 ± 16,4		0,122
CHA2DS2-VASc-Score					
Median	3		3		0,818
CHA2DS2-VASc 2	3 (43%)		9 (30%)		
CHA2DS2-VASc 3	2 (29%)		15 (50%)		
CHA2DS2-VASc ≥4	2 (29%)		6 (20%)		
Vorhofflimmern im FU	3 (43%)		5 (17%)		0,156
Echokardiographische Parameter					
LVMI, g/m²	114,1 ± 13,1	n=7	90,2 ± 22,9	n=28	0,007
LAVI, ml/m²	35 (IQA 10)	n=7	29,2 ± 7,4	n=27	0,052
EF biplan, %	57,7 ± 6,4	n=7	58 (IQA 6)	n=29	0,872
¹ Verglichen mit Nichtrauchern					
BMI: Body Mass Index, IQA: Interquartilsabstand, KHK: Koronare Herzkrankheit, TVT: Tiefe Venenthrombose, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, CDK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, LVMI: Left Ventricular Mass Index, LAVI: Left Atrial Volume Index, EF: Ejektionsfraktion.					

Bei drei der Patienten mit Vorhofflimmern in der EPU trat dies auch in der Nachverfolgung auf, was einer Sensitivität von 38% und einer Spezifität von 86% entsprach (**Abbildung 10, Tabelle 13**). Unter den Patienten mit über 10 Minuten Vorhofflimmern in der EPU wurde zweimal Vorhofflimmern in der Nachverfolgung diagnostiziert. Die Sensitivität war hier 25% und die Spezifität 93%.

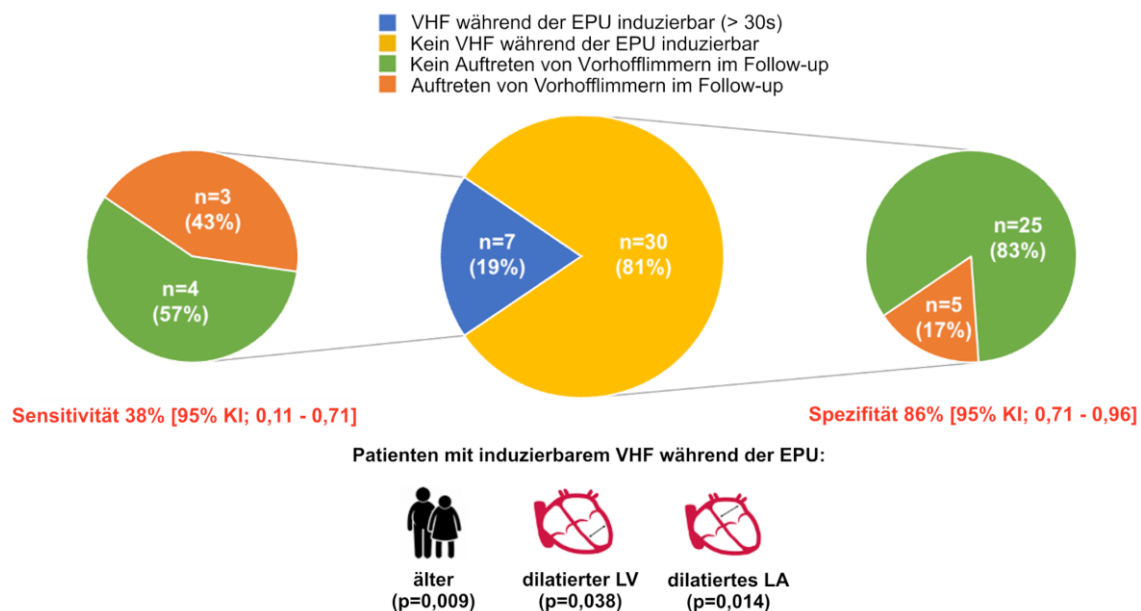


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Sensitivität und Spezifität der EPU

Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Sensitivität und Spezifität der EPU für das Auftreten von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss

Bei Vorhofflimmern von >30 Sekunden in der EPU			
	VHF im FU (n=8)	Kein VHF im FU (n=29)	
VHF in EPU (n=7)	3	4	Positiver Prädiktionswert 43%
Kein VHF in EPU (n=30)	5	25	Negativer Prädiktionswert 83%
	Sensitivität 38%	Spezifität 86%	
Bei Vorhofflimmern von >10 Minuten in der EPU			
	VHF im FU (n=8)	Kein VHF im FU (n=29)	
VHF >10 min in EPU (n=4)	2	2	Positiver Prädiktionswert 50%
Kein VHF >10 min in EPU (n=33)	6	27	Negativer Prädiktionswert 82%
	Sensitivität 25%	Spezifität 93%	
EPU: Elektrophysiologische Untersuchung, VHF: Vorhofflimmern, FU: Follow-up.			

Bei den Patienten mit Vorhofflimmern in der EPU und späterem Auftreten in der Nachverfolgung wurde dieses nicht früher induziert als bei den Patienten mit alleinigem Auftreten während der EPU. Während in erster Gruppe die Induktion im Median bei Stufe 4 des Stimulationsprotokolls (**Tabelle 6**) erfolgte, war dies bei zweiter Gruppe im Median bei Stufe 2. Umgekehrt war das Vorhofflimmern in der Nachverfolgung bei den Patienten mit vorheriger Induzierbarkeit in der EPU nicht länger als bei den Patienten ohne Induzierbarkeit. Die längste Episode pro Patient dauerte bei Vorhofflimmern in der EPU 27,3 Minuten verglichen mit 26,0 Minuten bei alleinigem Auftreten in der Nachverfolgung. Bei einer Dauer von über 10 Minuten in der EPU als Unterscheidungskriterium waren die Episoden im Schnitt 26,0 bzw. 27,0 Minuten lang.

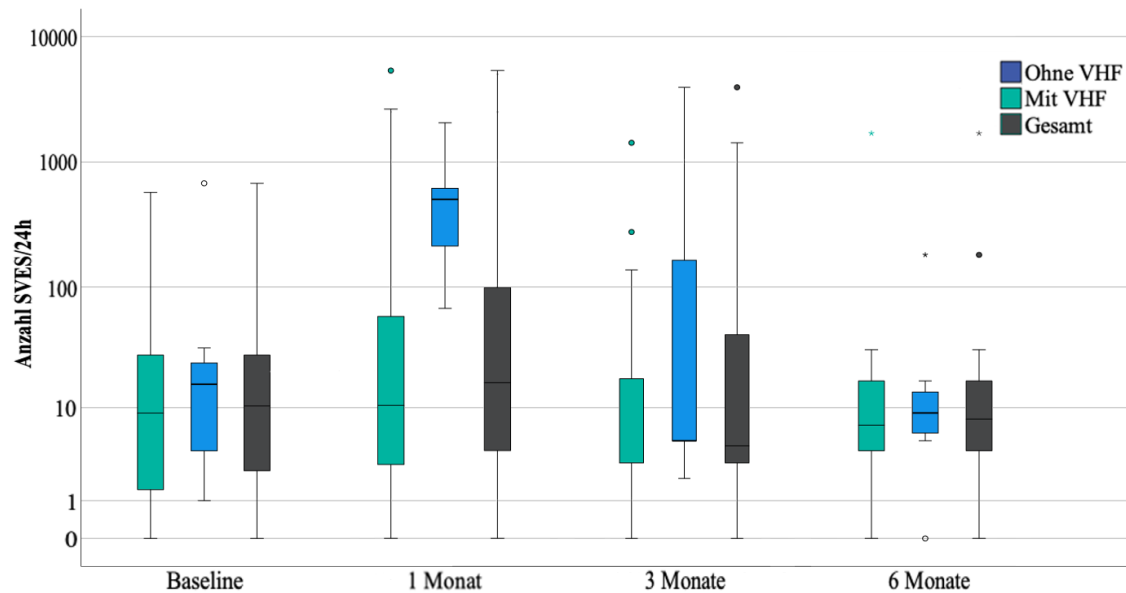
Von den zwei Patienten mit erneutem zerebrovaskulärem Ereignis in der Nachverfolgung ließ sich bei einem Vorhofflimmern in der EPU induzieren. Dies geschah bei dem Patienten mit einer TIA 24 Monate nach PFO-Verschluss und dauerte über 10 Minuten.

5.5 Entwicklung der elektro- und echokardiografischen Parameter in der Nachverfolgung

5.5.1 Entwicklung der supraventrikulären Extrasystolen

Die Auswertung der supraventrikulären Extrasystolen erfolgte für die ersten sechs Monate Nachverfolgung. Patienten mit Event-Recorder wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen, da dieser keine Quantifizierung von Extrasystolen erlaubte.

Abbildung 11 zeigt die Entwicklung der supraventrikulären Extrasystolen. Insgesamt zeigte sich ein Anstieg zwischen Einschlusszeitpunkt und Ein-Monats-Kontrolltermin von im Median 8,5 SVES/24h (Interquartilsabstand 22) auf 12,5 SVES/24h (Interquartilsabstand 801, $p=0,004$). Bis zum Sechs-Monats-Termin ging diese Zahl auf 7,5 SVES/24h (Interquartilsabstand 20,3) zurück ($p=0,011$). In der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern traten diese insbesondere nach ein und drei Monaten häufiger auf. Der Wert stieg hier von initial im Median 17 SVES/24h (Interquartilsabstand 338) auf 213 SVES/24h (Interquartilsabstand 1300) nach einem Monat an ($p=0,033$) und fiel auf 11 SVES/24h (Interquartilsabstand 91) nach sechs Monaten ab ($p=0,054$). In der Gruppe ohne Vorhofflimmern gab es einen Anstieg von im Median 8 SVES/24h (Interquartilsabstand 16) zum Einschlusszeitpunkt auf 8 SVES/24h (Interquartilsabstand 104) nach einem Monat ($p=0,046$) und einen Rückgang auf 6 SVES/24h (Interquartilsabstand 21) nach sechs Monaten ($p=0,068$). Es fällt auf, dass der Anstieg vor allem durch einzelne isolierte Fälle ($n=3$) getrieben ist, während es bei den restlichen Patienten zu keinem signifikanten Anstieg kam.



		Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Ohne VHF	N=	24	24	20	18
	p=	0,033		0,054	
Mit VHF	N=	8	7	7	7
	p=	0,046		0,068	
Gesamt	n=	32	31	27	25
	p=	0,004		0,011	

Abbildung 11: Entwicklung der SVES/24h in der Nachverfolgung

Bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern in der Nachverfolgung sowie dem gesamten Patientenkollektiv. p-Werte jeweils für die Zunahme zwischen Baselinezeitpunkt und einem Monat, sowie die Abnahme zwischen einem Monat und sechs Monaten.

5.5.2 Entwicklung der echokardiografischen Parameter

Auch hier erfolgte die Auswertung der Daten bis zum 6-Monats-Termin. **Abbildungen 12 bis 14** stellen die Entwicklung des linksatrialen Schlagvolumens, des linksatrialen Volumenindex und der Ejektionsfraktion dar. Beim linksatrialen Schlagvolumen und linksatrialen Volumenindex konnte eine Reduktion in den ersten drei Monaten mit anschließendem Wiederanstieg bis nach 6 Monaten beobachtet werden. Bei der Ejektionsfraktion gab es keine Änderungen im Verlauf.

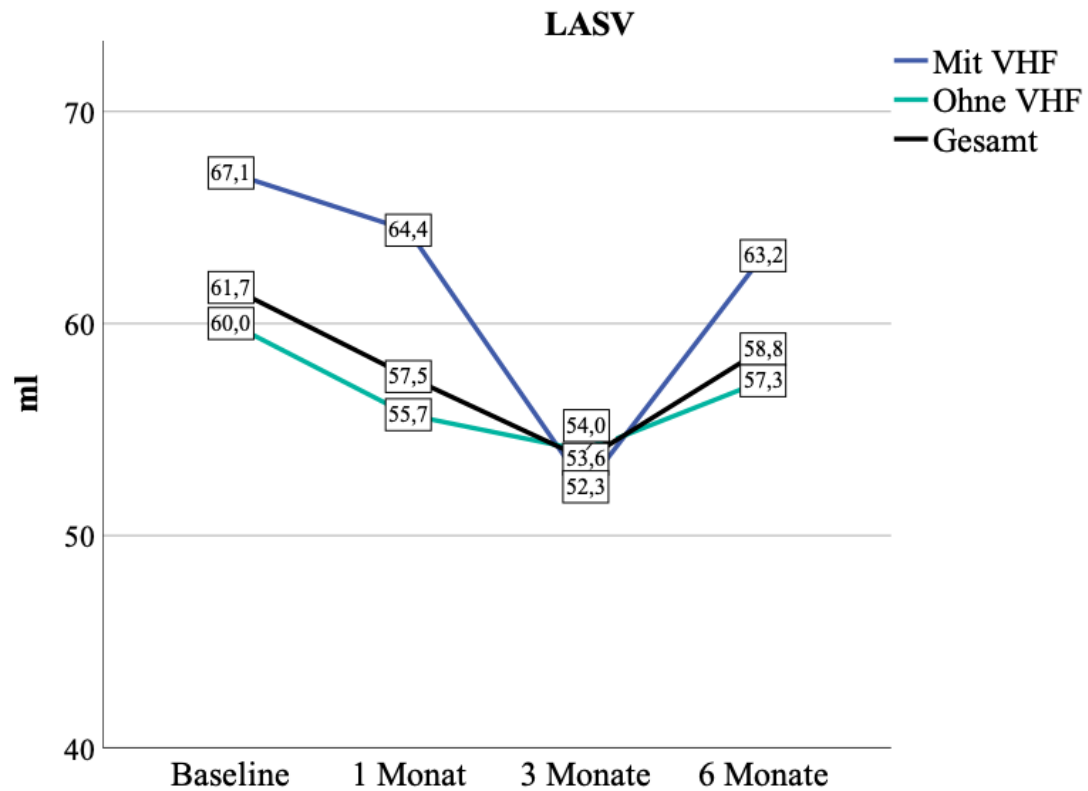


Abbildung 12: Entwicklung des linksatrialen Schlagvolumens in der Nachverfolgung

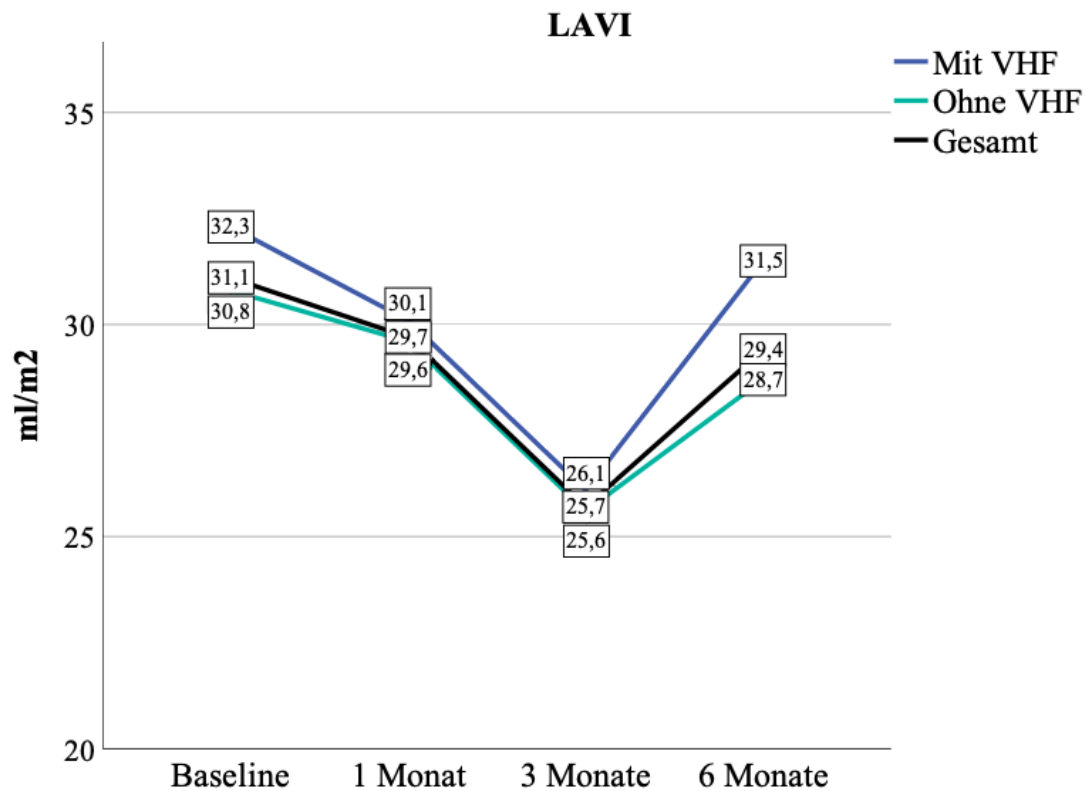


Abbildung 13: Entwicklung des linksatrialen Volumenindex in der Nachverfolgung

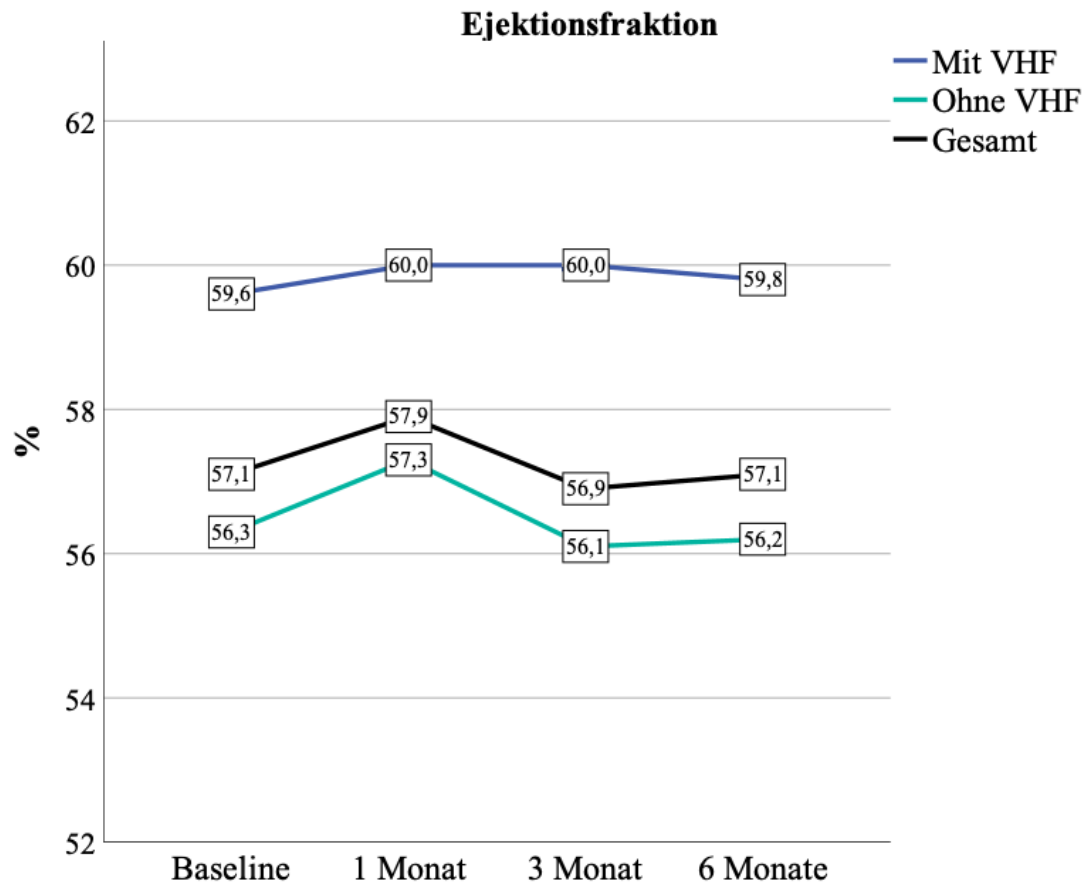
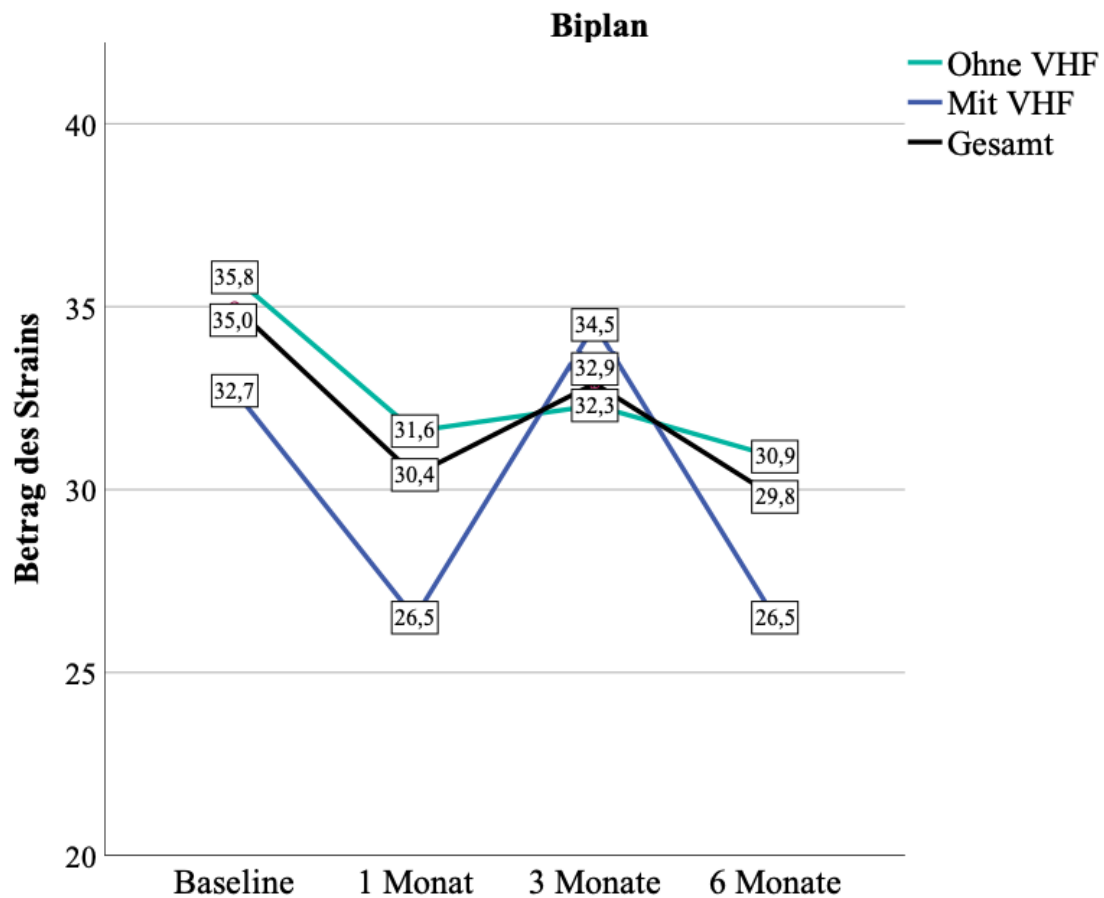


Abbildung 14: Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in der Nachverfolgung

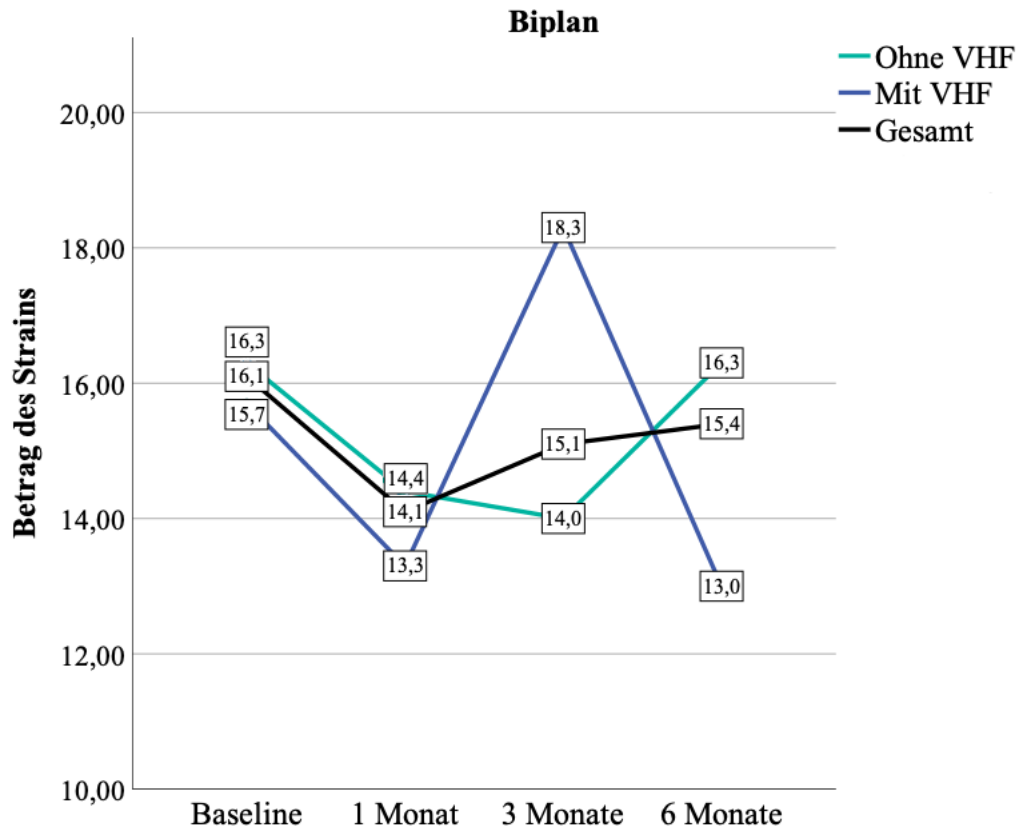
Abbildungen 15-17 zeigen den Verlauf der einzelnen Strain-Parameter zwischen Baseline und Sechs-Monats-Kontrolltermin. Über diesen Zeitraum kam es zu einer Abnahme der Strainparameter, wobei die Werte nach drei Monaten wieder anstiegen und anschließend wieder abfielen. Die Differenz zwischen Einschlusstermin und Sechs-Monats-Kontrolle war beim Reservoir Strain statistisch signifikant ($p=0,014$), beim Conduit Strain ($p=0,876$) und beim Contraction Strain ($p=0,586$) nicht.

Reservoir Strain (p=0,014)

	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate
4-Kammerblick				
Mit VHF	32,5 (n=5)	26,5 (n=6)	32,3 (n=6)	30,4 (n=4)
Ohne VHF	33,2 (n=26)	29,8 (n=25)	30,7 (n=23)	27,5 (n=18)
Gesamt	33,1 (n=31)	29,2 (n=31)	31,0 (n=29)	31,0 (n=22)
2-Kammerblick				
Mit VHF	32,0 (n=5)	26,4 (n=7)	35,8 (n=5)	29,7 (n=4)
Ohne VHF	37,7 (n=21)	33,4 (n=22)	33,8 (n=18)	26,0 (n=13)
Gesamt	36,4 (n=26)	31,6 (n=29)	34,2 (n=23)	31,3 (n=17)

Abbildung 15: Entwicklung des Reservoir Strain in der Nachverfolgung

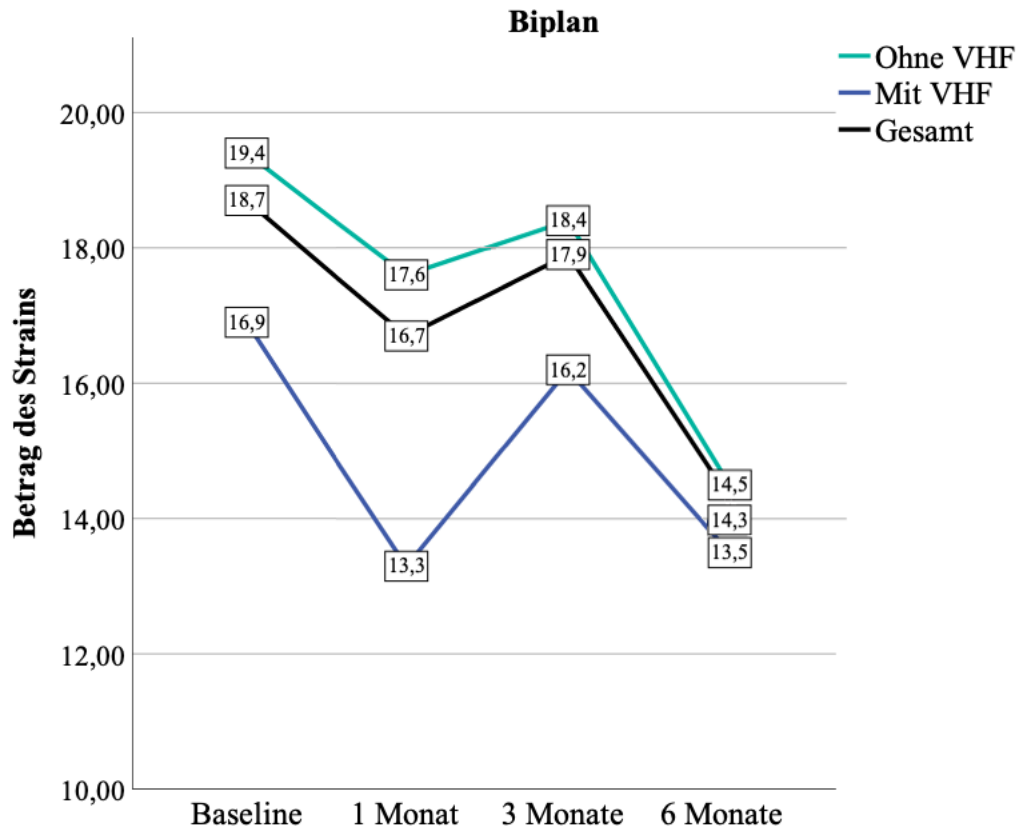
Oben Grafische Darstellung der für Biplan zusammengerechneten Werte, unten tabellarische Darstellung der Werte für den 2- und 4-Kammerblick. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich sämtlicher Werte zum Einschlusszeitpunkt mit sämtlichen Werten beim 6-Monats-Kontrolltermin.

Conduit Strain (p=0,876)

	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate
4-Kammerblick				
Mit VHF	- 18,3 (n=5)	- 15,0 (n=6)	- 17,2 (n=6)	- 16,0 (n=4)
Ohne VHF	- 16,6 (n=26)	- 14,6 (n=25)	- 15,0 (n=23)	- 16,9 (n=18)
Gesamt	- 16,9 (n=31)	- 14,6 (n=31)	- 15,4 (n=29)	- 16,8 (n=22)
2-Kammerblick				
Mit VHF	- 13,2 (n=5)	- 12,3 (n=7)	- 17,8 (n=5)	- 10,0 (n=4)
Ohne VHF	- 16,2 (n=21)	- 14,4 (n=22)	- 13,6 (n=18)	- 14,3 (n=13)
Gesamt	- 15,5 (n=26)	- 13,8 (n=29)	- 14,5 (n=23)	- 13,1 (n=17)

Abbildung 16: Entwicklung des Conduit Strain in der Nachverfolgung

Oben Grafische Darstellung der für Biplan zusammengerechneten Werte, unten tabellarische Darstellung der Werte für den 2- und 4-Kammerblick. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich sämtlicher Werte zum Einschlusszeitpunkt mit sämtlichen Werten beim 6-Monats-Kontrolltermin.

Contraction Strain (p=0,586)

	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate
4-Kammerblick				
Mit VHF	- 14,3 (n=5)	- 11,5 (n=6)	- 15,3 (n=6)	- 11,8 (n=4)
Ohne VHF	- 16,8 (n=26)	- 15,3 (n=25)	- 15,8 (n=23)	- 14,3 (n=18)
Gesamt	- 16,3 (n=31)	- 14,6 (n=31)	- 15,7 (n=29)	- 13,8 (n=22)
2-Kammerblick				
Mit VHF	- 18,8 (n=5)	- 14,0 (n=7)	- 17,8 (n=5)	- 15,6 (n=4)
Ohne VHF	- 21,8 (n=21)	- 19,2 (n=22)	- 20,3 (n=18)	- 17,2 (n=13)
Gesamt	- 21,1 (n=26)	- 17,8 (n=29)	- 19,7 (n=23)	- 16,7 (n=17)

Abbildung 17: Entwicklung des Contraction Strain in der Nachverfolgung

Oben Grafische Darstellung der für Biplan zusammengerechneten Werte, unten tabellarische Darstellung der Werte für den 2- und 4-Kammerblick. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich sämtlicher Werte zum Einschlusszeitpunkt mit sämtlichen Werten beim 6-Monats-Kontrolltermin.

6 Diskussion

In mehreren großen randomisierten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall der interventionelle Verschluss eines PFOs mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert ist [16,32,58,67,68,90]. Es trat jedoch nach PFO-Verschluss häufiger Vorhofflimmern als in den Kontrollgruppen auf [1]. Vorhofflimmern stellt ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor für Schlaganfälle dar [101]. In einer Studie, in der nach PFO-Verschluss eine intensivste Rhythmusüberwachung mit Loop-Recordern durchgeführt wurde, trat es zum Beispiel bei einem von fünf Patienten auf [38]. Meist war das Vorhofflimmern passager, wird jedoch auch als Grund für erneute Schlaganfälle angenommen [1]. Noch ist allerdings wenig über die Prädiktoren für Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss bekannt. In der vorliegenden Arbeit sollte insbesondere der prädiktive Wert der Induzierbarkeit von Vorhofflimmern während einer EPU untersucht werden. Für die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern in der EPU existieren bisher noch wenige Studien mit sehr uneinheitlichen Stimulationsprotokollen [70].

6.1 Inzidenz von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss

Durch 72-h-Langzeit-EKG-Untersuchungen nach 1, 3, 6 und allen weiteren 6 Monaten wurde bei 21,6% [95% KI, 10,8 - 35,1] der Teilnehmer Vorhofflimmern detektiert. Das Vorhofflimmern war immer paroxysmal und trat ausschließlich einen Monat postinterventionell auf.

In einer großen Metaanalyse von Chen et al., die die sechs großen randomisierten kontrollierten Studien zum PFO-Verschluss plus 26 weitere Beobachtungsstudien beinhaltete, betrug die Inzidenz 3,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahren, beziehungsweise 27,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahren in den ersten 45 Tagen [18]. Rechnet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf diese Maßzahl um, so ist sie mit 19,2 Ereignissen pro 100 Patientenjahren, beziehungsweise 64,9 in den ersten 45 Tagen deutlich höher. Gründe hierfür könnten sein, dass in dieser Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die über Palpitationen klagten oder bei denen eine relevante Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen bereits zuvor auftraten. Außerdem wurde generell über ein vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmern bei den verwendeten GORE-Okkludern im Vergleich zu anderen Herstellern berichtet [98]. Vor allem aber litten die zuvor durchgeführten Studien meist unter einem erheblichen Detektionsbias, da sie häufig nur Standard-EKGs während der Nachverfolgungstermine oder bei Symptomen verwendeten. Im Vergleich dazu kann durch die verwendeten Langzeit-EKGs deutlich häufiger Vorhofflimmern erkannt werden [35]. So berichteten Studien, die mit einem implantierbaren Loop-Recorder eine dauerhafte Rhythmusüberwachung erreichten, über Inzidenzraten von 20-30% [38,97]. Somit konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass durch 72-Stunden-Langzeit-EKGs ähnliche Ergebnisse

wie mit Loop-Recordern erreicht werden. Allerdings gab es auch einzelne Fälle von Patienten mit deutlich vermehrtem Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen, ohne dass Vorhofflimmern dokumentiert wurde, was für eine Unterdiagnostik an Vorhofflimmern sprechen könnte.

Eine Limitation der verwendeten externen, tragbaren Geräte ist die nicht vollständige Patientenadhärenz [35]. So wurden auch in der vorliegenden Studie gelegentlich Geräte aufgrund ihrer Sperrigkeit vor Ablauf der 72 Stunden abgenommen oder gar komplett abgelehnt. Außerdem wurden auch Patienten mit in die Datenauswertung aufgenommen, die nicht alle Kontrolltermine wahrnahmen, wodurch die tatsächliche Inzidenz ebenfalls unterschätzt worden sein könnte. Schließlich besaß die Studie keine Kontrollgruppe, um aussagen zu können, wie häufig Vorhofflimmern mit den gleichen Untersuchungsmethoden in einer ähnlichen Kohorte ohne PFO-Verschluss auftritt und dementsprechend nicht auf diesen zurückgeführt werden kann.

Dass Vorhofflimmern meist einen Monat postinterventionell auftrat, ist eine ähnliche Beobachtung wie in den großen randomisierten kontrollierten Studien, wo Vorhofflimmern in 2 von 3 Fällen passager war [95]. In einer weiteren Studie zeigte sich ein Maximum nach etwa 2 Wochen [97].

Das Risiko für erneute Schlaganfälle, das von den kurzen, paroxysmalen Vorhofflimmern-Episoden ausgeht, bleibt weiterhin unklar. In der vorliegenden Arbeit trat ein Schlaganfall in Zusammenhang mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern auf. Diese geringe Anzahl lässt jedoch keine statistischen Aussagen zu.

6.2 Prädiktoren des Vorhofflimmerns inklusive des linksatrialen Strains

Die Patienten mit Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss litten häufiger unter einer arteriellen Hypertonie (88% vs. 38%; $p=0,019$). Der linksatriale Strain unterschied sich nicht statistisch signifikant, jedoch waren alle Werte bis auf den Conduit Strain im 4-Kammer-Blick bei den Patienten mit Vorhofflimmern geringer.

In der Metaanalyse von Chen et al. war lediglich das Alter ein signifikanter, unabhängiger Risikofaktor [18]. Dieses erreichte in der vorliegenden Arbeit knapp keine statistische Signifikanz. Bei Guedeney et al. waren ebenfalls das Alter, außerdem der Durchmesser der Okkluder und das männliche Geschlecht mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert [38]. Drei weitere Studien berichteten über den Okkluderdurchmesser und -hersteller als Risikofaktor [15,83,91]. Hierzu konnte die vorliegende Arbeit keine Aussagen machen, da nur ein Hersteller und fast ausschließlich Implantate des Durchmessers 25mm verwendet wurden. Außerdem zeigten Bronzetti et al. einen Zusammenhang mit einem größeren Durchmesser des linken

Atriums [15]. Dies ist außerdem die einzige Studie, in der die arterielle Hypertonie ein statistisch signifikanter Risikofaktor war. Staubach et al. berichteten ebenfalls über eine Assoziation mit der arteriellen Hypertonie, jedoch ohne statistische Signifikanz [91].

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der linksatriale Strain als Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss untersucht. Die Strain-Messung erlaubt eine nichtinvasive Beurteilung des Vorhofmyokardes und ist dabei im Gegensatz zu anderen Verfahren, wie dem Gewebedoppler, winkelnunabhängig und erfasst nur aktive Bewegungen des Myokards [81]. Außerdem ist sie auch bei normal großem linksatrialem Durchmesser mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert [43]. Eine Limitation des Strains ist die vorausgesetzte hohe Qualität der echokardiografischen Aufnahmen [23]. Sind durch schräges Anschneiden oder Schallschatten nicht alle Wandabschnitte komplett dargestellt, so liefert die Software verfälschte, nicht brauchbare Werte. Auch in der vorliegenden Arbeit mussten einige Messungen verworfen werden, dabei war die Ausbeute im 4-Kammer-Blick größer als im 2-Kammer-Blick. Weiterhin handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Single-Center-Studie mit geringer Teilnehmerzahl, so dass viele Werte keine statistische Signifikanz erreichten.

Die meisten Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss sind dieselben wie für Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung. Dies kann sich dadurch erklären lassen, dass bei den betroffenen Patienten schon vor dem PFO-Verschluss ein durch die Risikofaktoren verursachtes atriales Remodeling bestand. Die zusätzliche Reizung des Implantates verursachte dann das Vorhofflimmern. Da die Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreichten, kann lediglich die Hypothese aufgestellt werden, dass ein niedrigerer linksatrialer Strain mit Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss assoziiert ist.

Dass die E-Welle des transmitralen Einstromprofils bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht war ($p=0,040$), lässt sich durch keinen plausiblen Mechanismus erklären, da sie ein Maß für die passive Füllung des linken Ventrikels und nicht für die aktive Füllung durch die Vorhofkontraktion ist [92]. Hier lag wahrscheinlich ein Fehler erster Art vor.

6.3 Elektrophysiologische Untersuchung

Die Auslösbarkeit von Vorhofflimmern in der elektrophysiologischen Untersuchung hatte eine Sensitivität von 38% und eine Spezifität von 86% für das Auftreten von Vorhofflimmern in der Nachverfolgung. Hielt das ausgelöste Vorhofflimmern über 10 Minuten an, so erhöhte sich die Spezifität auf 93% bei einer geringeren Sensitivität von 25%. Die Patienten, bei denen in der EPU Vorhofflimmern ausgelöst wurde, waren älter ($56,1 \pm 4,5$ vs. $48,8 \pm 10,7$ Jahre; $p=0,009$), hatten eine geringere Kreatinin-GFR ($79,8 \pm 15,2$ vs. $93,1 \pm 15,2$ ml/(min*1,73²); $p=0,043$) und einen

höheren linksventrikulären Masseindex ($114,1 \pm 13,1$ vs. $90,2 \pm 22,9$ g/m²; $p=0,007$). Es traten keine Komplikationen im Zusammenhang mit der EPU auf.

Während dies die erste Studie zur Induzierbarkeit von Vorhofflimmern in der EPU bei Patienten mit PFO-Verschluss war, gibt es bereits Arbeiten zu anderen Patientenpopulationen. Die meisten Studien existieren für eine atriale Stimulation im Anschluss an eine Pulmonalvenenisolation, also bei Patienten mit bereits zuvor bekanntem Vorhofflimmern. Millenaar et al. kamen in einer Meta-Analyse, die 11 Studien mit 1544 Patienten enthielt, zu dem Ergebnis, dass die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern nach einer Pulmonalvenenisolation mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist (OR 2,08, 95% KI, 1,25 - 3,46) [70]. Im Gegensatz dazu untersuchten Marquardt et al. eine Population von 62 Teilnehmern mit erheblichen kardiovaskulären Vorerkrankungen aber ohne Vorhofflimmern, die aufgrund einer anderen Indikation eine EPU erhielten. Drei Monate postinterventionell war unter den Patienten mit positiver Induzierbarkeit ein geringerer Anteil frei von Vorhofflimmern als unter den Patienten, bei denen sich dieses nicht auslösen ließ (89,5% vs. 100%, $p=0,031$). Nach drei Jahren bestand kein statistisch signifikanter Unterschied mehr ($p=0,162$) [66]. Kumar et al. untersuchten 44 Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen. Bei 49,5% der Patienten ließ sich Vorhofflimmern von über 1 Minute auslösen und bei 29,5% von mindestens 5 Minuten. In einem Follow-up von 28 ± 22 Monaten trat kein Vorhofflimmern auf, wobei die Untersuchungsmethoden während der Nachverfolgung nicht genauer spezifiziert wurden [56].

Tabelle 14 (folgende Seite): EPU-Protokolle anderer Studien zur Induktion von Vorhofflimmern

Studie	Kohorte	Definition von VHF	Stimulationsort/ -protokoll
Adlbrecht et al. [3]	Nach PVI	>1 min	CS: Burst, CL etwas kürzer als Sinusrhythmus bis atriale Refraktivität oder 200 ms, für 5 s
Chang et al. [17]	Nach PVI	>1 min	CS: Burst, CL 250 ms bis 150 ms in 10-ms-Schritten, für 5-10 s
Essebag et al. [30]	Nach PVI	> 10 s	HRA & CS: Burst, CL 200 ms, für 5 s
Haïssaguerre et al. [40]	Nach PVI	≥ 1 min	HRA & CS: Programmierte Extrastimuli, dann Burst, CL 250 ms abnehmend bis atriale Refraktivität in 10-ms-Schritten
Kosiuk et al. [55]	Nach PVI	> 30 s	CS: Burst, CL 300, 250, 200 oder kürzeste CL > 200 ms mit 1:1-atrialer Erregung, für 10 s bei jeder CL
Leong-Sit et al. [59]	Nach PVI	> 2 min	HRA & CS: Burst, CL 250 ms abnehmend bis 2:1-atrialer Erregung oder 180 ms in 10-ms-Schritten, für 15 Schläge bei jeder CL
Nagamoto et al. [74]	Nach PVI	> 10 min	HRA: Burst, CL 250 ms bis atriale Refraktivität oder 160 ms, für 8 s
Oral et al. [78]	Nach PVI	> 1 min	CS: Burst, kürzeste CL mit 1:1-atrialer Erregung, für 15 s
Richter et al. [82]	Nach PVI	> 1 min	CS: Burst, CL etwas kürzer als im SR bis atriale Refraktivität oder 200 ms, für 5 s
Santangeli et al. [85]	Nach PVI	> 2 min	HRA & CS: Burst, CL 250 ms bis atriale Refraktivität oder 180 ms, für 15 Schläge bei jeder CL
Satomi et al. [86]	Nach PVI	> 10 min	CS: Burst, CL 250 ms bis atriale Refraktivität, für 10 s
Marquardt et al. [66]	Nach EPU, kein VHF	> 2 s	CS: Burst, CL 300 ms bis 200 ms oder kürzeste mit 1:1-atrialer Erregung in 10-ms-Schritten, für 3 s bei jeder CL
Kumar et al. [56]	Nach EPU, ohne strukturelle Herzerkrankungen	> 1 min	CS: Burst, 27 Patienten CL 200 ms, 17 Patienten CL 200 ms bis kürzeste mit 1:1-atrialer Erregung, in beiden Gruppen für 10 s

EPU:	Elektrophysiologische Untersuchung,	VHF:	Vorhofflimmern,	PVI:
Pulmonalvenenisolation, CS: Coronary sinus, CL: Cycle length, HRA: High right atrium.				

Ein großer Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist ein fehlendes standardisiertes Stimulationsprotokoll. Auch wurde in bisherigen Studien nicht einheitlich definiert, welche Mindestdauer das Vorhofflimmern in der EPU haben muss, um als induzierbar zu gelten. Mit der Verwendung von sowohl programmierten Extrastimuli als auch Burst-Stimulationen jeweils mit und ohne Orciprenalin besaß die vorliegende Arbeit ein vergleichsweise ausführliches Stimulationsprotokoll (**Tabelle 14**). Im Unterschied zu anderen Studien wurde Orciprenalin und nicht Isoprenalin verwendet, da letzteres während der Studiendauer nicht lieferbar war. Lediglich in der Studie von Haïssaguerre et al. wurden bei 15 Patienten auch Stimulationen über programmierte Extrastimuli verwendet und damit achtmal Vorhofflimmern induziert, während sich dieses bei allen 15 Patienten mit Bursts induzieren ließ. Laut der Metanalyse von Millenaar et al. war die Vorhersagekraft der Stimulation im Sinus coronarius derer im hohen rechten Atrium überlegen (OR 2,82, 95% KI, 1,17 - 6,79). Außerdem gab es einen Trend zu höheren Odds Ratios, wenn kein Isoprenalin verwendet wurde (OR 2,43, 95% KI 1,17 - 5,07), bei weniger Stimulationen während der Induktion und bei einer kürzeren Zeit, ab der eine ausgelöste Arrhythmie als Vorhofflimmern definiert wurde [70]. Während die Studie von Marquardt et al. ebenfalls eine feste Burst-Stimulation verwendete, verglich die Studie von Kumar et al. Burst-Stimulationen mit fester und dekrementeller Zykluslänge. Die dekrementelle Stimulation war mit einer höheren Inzidenz von anhaltendem Vorhofflimmern (41,2% vs. 14,8%; $p=0,049$) und einer längeren Dauer des Vorhofflimmerns ($p=0,006$) assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit einer Induktion nahm mit jeder Wiederholung der Bursts zu. Auch wenn sich die Protokolle aufgrund anderer Patientenpopulationen nicht eins zu eins vergleichen lassen, war die Burst-Stimulationen in der vorliegenden Arbeit mit Zykluslängen von 350 bis 250 ms in 10-ms-Schritten abnehmend und je 20 Schläge dauernd vergleichsweise wenig aggressiv. Es wurde nur ein Studienprotokoll verwendet, so dass keine Aussagen getroffen werden können, ob mit einer aggressiveren Stimulation andere Ergebnisse hätten erreicht werden können.

In der Studie von Marquardt et al. zeigte sich wie in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen der Induzierbarkeit und dem Alter ($p=0,002$), sowie der Kreatinin-GFR ($p=0,002$). Weiterhin gab es eine höhere Prävalenz von Mitralklappen- ($p=0,014$), Trikuspidalklappen- ($p=0,017$) und Pulmonalklappeninsuffizienz ($p=0,026$) in der Gruppe mit positiver Induzierbarkeit [66]. Bei Kumar et al. war die Stimulierbarkeit nur mit dem männlichen Geschlecht assoziiert [56].

Die elektrophysiologische Studie war eine sichere Untersuchungsmethode, hatte in der vorliegenden Arbeit aber nur eine geringe Sensitivität bei guter Spezifität. Eine höhere Sensitivität zu Kosten einer geringeren Spezifität ließe sich durch eine aggressivere Stimulation erreichen.

Die EPU könnte bei der weiteren Risikostratifizierung helfen, welche Patienten nach PFO intensivierte nach Vorhofflimmern nachverfolgt werden sollten. Es ist jedoch noch unklar, ob bei Induzierbarkeit von Vorhofflimmern in der EPU das Risiko für Schlaganfälle erhöht ist und wann eine orale Antikoagulation indiziert ist.

Die Risikofaktoren, die mit der Induzierbarkeit von Vorhofflimmern assoziiert waren, sind auch Risikofaktoren für Vorhofflimmern allgemein, insbesondere das Alter. Da die ebenfalls assoziierte GFR mit dem Alter abnimmt [36], könnte diese eine abhängige Variable sein. Da aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl auf eine multiple Regressionsanalyse verzichtet wurde, können hierzu keine genauen Aussagen getroffen werden. Der linksventrikuläre Masseindex ist ebenfalls in der Allgemeinbevölkerung mit erhöhtem Vorhofflimmernrisiko assoziiert [102].

6.4 Entwicklung der EKG- und Strain-Parameter in der Nachverfolgung

Es kam zu einem signifikanten Anstieg der Zahl der supraventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden zwischen Einschlusszeitpunkt und Ein-Monats-Kontrolltermin ($p=0,004$) und nach sechs Monaten wieder in etwa zu einer Rückkehr zum Ausgangswert ($p=0,011$). Bei den Patienten mit Vorhofflimmern war dieser Anstieg stärker. Über die ersten sechs Monate Nachverfolgung kam es zu einer Abnahme der Strainparameter, welche beim Reservoir Strain statistisch signifikant war ($p=0,014$).

Die Messung der Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen erlaubt eine indirekte Messung des zeitlichen Verlaufs des erhöhten Vorhofflimmernrisikos, da beide miteinander assoziiert sind [73]. Der atriale Strain gibt Auskunft über die hämodynamischen Auswirkungen im Atrium nach Implantation eines PFO-Okkluders. Limitiert wird die Studie durch die geringe Teilnehmeranzahl, so dass der zwischenzeitige Wiederanstieg der Strainparameter nach drei Monaten auch zufällig zustande gekommen sein könnte.

In einer Studie von Komar et al. stieg die Anzahl der Supraventrikulären Extrasystolen ebenfalls nach einem Monat stark an (60.2 ± 44 vs. 1167.9 ± 409 ; $p<0.0001$) und fiel anschließend wieder auf den Ausgangswert zurück [54]. Dabei wurden die Langzeit-EKGs neben dem Einschlusszeitpunkt nach einem und zwölf Monaten durchgeführt. Vavuranakis et al. untersuchten die Strain-Werte drei und sechs Monate nach PFO-Verschluss und differenzierten weiter in den Strain der lateralen, anterioren und inferioren linksatrialen Wand [96]. Es kam nach drei Monaten zu einer Abnahme des anterioren und zu einer Zunahme des lateralen Strains. Dies erklärten sich die Autoren dadurch, dass die Okkluder die Kontraktion der anterioren Wand behinderten, während andere Wandanteile kompensatorisch stärker schlugen. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit waren die Veränderungen nach sechs Monaten wieder reversibel.

Der vorübergehende Anstieg der supraventrikulären Extrasystolen und anschließende Abfall auf die Ausgangswerte könnte dadurch erklärt werden, dass die inflammatorische Reaktion der Vorhöfe, die unter anderem für das vermehrte Auftreten von Vorhofflimmern verantwortlich gemacht wird, nach sechs Monaten wieder weitgehend reversibel ist. Klinisch würde dies kein bedeutend erhöhtes Vorhofflimmernrisiko mehr sechs Monate nach PFO-Verschluss bedeuten. Im Gegensatz dazu scheinen die Schirmchen zu einer dauerhaften Änderung der linksatrialen Mechanik zu führen.

6.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals eine EPU zur Prädiktion von Vorhofflimmern nach interventionellem PFO-Verschluss durchgeführt. Außerdem wurden weitere mögliche prädiktive Faktoren untersucht, darunter der linksatriale Strain.

In einem intensivierten Rhythmusmonitoring trat bei 21,6% der Patienten transient einen Monat nach Intervention Vorhofflimmern auf, was deutlich häufiger als in den meisten bisherigen Studien war. Es konnte gezeigt werden, dass eine elektrophysiologische Untersuchung mit einer guten Spezifität und geringen Sensitivität Vorhofflimmern nach einem PFO-Verschluss vorhersagen und damit bei der Risikostratifizierung helfen kann. Induzierbarkeit war mit höherem Alter, geringerer GFR und einem höherem linksventrikulären Masseindex assoziiert. Die Strainwerte waren bei den Patienten mit Vorhofflimmern geringer, erreichten jedoch aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl keine statistische Signifikanz. Ein weiterer Prädiktor war die arterielle Hypertonie. Postinterventionell kam es zu einem starken Anstieg der supraventrikulären Extrasystolen, welcher nach sechs Monaten wieder reversibel war, sowie einer Abnahme des linksatrialen Reservoir Strains.

Weitere Untersuchungen sind für die Hypothese notwendig, ob mit einem aggressiveren Stimulationsprotokoll eine bessere Sensitivität erreicht werden könnte. Hierfür können auch die Erfahrungen dieser Arbeit herangezogen werden. Ein potentiell Studiedesign wäre es, die Teilnehmer nach verschiedenen unterschiedlich aggressiven Stimulationsprotokollen zu randomisieren. Weiterhin sind größer angelegte Studien notwendig, um zu klären, inwiefern eine Induzierbarkeit von Vorhofflimmern in der EPU mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden ist. Um zu verifizieren, dass niedrigere Strainwerte ein Prädiktor für Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss sind, sind ebenfalls größere Studien notwendig. Weiterhin ist noch unklar, welche klinische Relevanz die kurzen Episoden an Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss haben und ab wann die Indikation für eine Antikoagulation besteht.

7 Literaturverzeichnis

1. Abo-Salem E, Chaitman B, Helmy T, Boakye EA, Alkhawam H, Lim M (2018) Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 265:578–585
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35–41
3. Adlbrecht C, Gwechenberger M, Richter B, Sipötz J, Kaider A, Gössinger H (2013) Prognostic value of induction of atrial fibrillation before and after pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 164:212–216
4. Aizawa Y, Watanabe H, Okumura K (2017) Electrocardiogram (ECG) for the prediction of incident atrial fibrillation: An overview. *J Atr Fibrillation* 10:1–10
5. Akao M, Chun Y-H, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, Hasegawa K, Tsuji H, Furuke K (2013) Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 61:260–266
6. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM (2009) Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke. *Stroke* 40:2349–2355
7. Andrade JG, Bennett MT, Deyell MW, Hawkins N, Krahn AD, Macle L, Nattel S (2016) *The Clinical Cardiac Electrophysiology Handbook*. Cardiotext Publishing, LLC, Minneapolis
8. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (2014) *Duale Reihe Anatomie*. 3. Auflage edition. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
9. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D’Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt J-U (2018) Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* 19:591–600
10. Benjamin EJ, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D (1995) Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 92:835–841
11. Bhat A, Khanna S, Chen HH, Lee L, Gan GCH, Negishi K, MacIntyre CR, Nunes MCP, Tan TC (2020) Impairment of left atrial function and cryptogenic stroke: Potential insights in the pathophysiology of stroke in the young. *Int J Cardiol Hear Vasc* 26:100454

12. Blessberger H, Binder T (2010) NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 96:716–722
13. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH (2015) Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 128:509–18.e2
14. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli E V, Luckett CR, Morton R, Henry WL (1989) Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 63:1065–1068
15. Bronzetti G, D'Angelo C, Donti A, Salomone L, Giardini A, Maria Picchio F, Boriani G (2011) Role of atrial fibrillation after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with or without cryptogenic stroke. *Int J Cardiol* 146:17–21
16. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL (2013) Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 368:1092–1100
17. Chang S-L, Tai C-T, Lin Y-J, Wongcharoen W, Lo L-W, Tuan T-C, Udyavar AR, Chang S-H, Tsao H-M, Hsieh M-H, Hu Y-F, Chen Y-J, Chen S-A (2007) The efficacy of inducibility and circumferential ablation with pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:607–611
18. Chen JZ-J, Thijs VN (2021) Atrial Fibrillation Following Patent Foramen Ovale Closure: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Clinical Trials. *Stroke* 52:1653–1661
19. Chrispin J, Jain A, Soliman EZ, Guallar E, Alonso A, Heckbert SR, Bluemke DA, Lima JAC, Nazarian S (2014) Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 63:2007–2013
20. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Riniestra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim Y-H, McAnulty Jr JH, Zheng Z-J, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL (2014) Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation | *Circulation*. *Circulation* 129:837–847
21. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Bermann AM, Ferreiro DE (2010) Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J Cardiol* 2:163–170
22. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-Jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F (2013) Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 167:1984–1989

23. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R (2009) Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 5:133–148
24. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S (2007) Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 49:797–802
25. Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, Elkind MS V, Rundek T, Yoshita M, DeCarli C, Wright CB, Homma S, Sacco RL (2013) Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 62:35–41
26. Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmünzer B, Krupinski J, Lee B-C, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K (2019) Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 380:1906–1917
27. Dilaveris PE, Kennedy HL (2017) Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol* 40:413–418
28. Donkor ES (2018) Stroke in the 21(st) Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018:3238165
29. Esenwa C, Gutierrez J (2015) Secondary stroke prevention: Challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 11:437–450
30. Essebag V, Baldessin F, Reynolds MR, McClennen S, Shah J, Kwaku KF, Zimetbaum P, Josephson ME (2005) Non-inducibility post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation. *Eur Heart J* 26:2550–2555
31. Freeman J V, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP (2015) Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 8:393–402
32. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L (2012) Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 366:991–999
33. Ghanem A, Liebetrau C, Diener HC, Elsässer A, Grau A, Gröschel K, Mattle H, Massberg S, Möllmann H, Nef H, Sander D, Weimar C, Wöhrle J, Baldus S (2018) Interventional PFO closure: Consensus document of the German Workgroup of Interventional Cardiology (AGIK) of the German Cardiac Society (DGK) in cooperation with the German Society of Neurology (DGN) and the German Stroke Foundation (DSG). *Kardiologie* 12:415–423
34. Gillebert JP, Abdul-Samad O, Shapiro LM, Rana BS, Calvert PA (2019) Patent Foramen Ovale Closure in 2019. *Interv Cardiol (London, England)* 14:34–41

35. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M (2014) Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 370:2467–2477
36. Glasscock RJ, Rule AD (2016) Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron* 134:25–29
37. Glotzer T V, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD (2009) The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:474–480
38. Guedeney P, Laredo M, Zeitouni M, Hauguel-Moreau M, Wallet T, Elegamandji B, Alamowitch S, Crozier S, Sabben C, Deltour S, Obadia M, Benyounes N, Collet J-P, Rouanet S, Hammoudi N, Silvain J, Montalescot G (2022) Supraventricular Arrhythmia Following Patent Foramen Ovale Percutaneous Closure. *JACC Cardiovasc Interv* 15:
39. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD (1984) Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 59:17–20
40. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu L-F, Shah DC, Scavée C, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié J-L, Garrigue S, Clémenty J, Jaïs P (2004) Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 109:3007–3013
41. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ (2014) Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13:429–438
42. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ (2017) Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke* 48:867–872
43. Hauser R, Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MCH, Duus LS, Johansen ND, Sengeløv M, Marott JL, Jensen G, Schnohr P, Søgaaard P, Møgelvang R, Biering-Sørensen T (2022) Left atrial strain predicts incident atrial fibrillation in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* 23:52–60
44. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, Haeusler KG, Mikulik R, Kasner SE, Toni D, Arauz A, Ntaios G, Hankey GJ, Perera K, Pagola J, Shuaib A, Lutsep H, Yang X, Uchiyama S, Endres M, Coutts SB, Karliński M, Czlonkowska A, Molina CA, Santo G, Berkowitz SD, Hart RG, Connolly SJ (2019) Recurrent Stroke with Rivaroxaban Compared with Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 76:764–773

45. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE (1976) Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 53:273–279
46. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL (2021) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 42:373–498
47. Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, Horie M (2010) P wave and the development of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 7:289–294
48. Kamel H, Okin PM, Elkind MS V, Iadecola C (2016) Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke* 47:895–900
49. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas J-L, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS V, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono M-L, Nedelchev K, Papetti F, Thaler DE (2013) An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 81:619–625
50. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D (2005) Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 149:489–496
51. King TD, Mills NL (1974) Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery* 75:383–388
52. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC, Turan TN, Williams LS (2021) 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 52:e31–e77
53. Kohsaka S, Sciacca RR, Sugioka K, Sacco RL, Homma S, Di Tullio MR (2005) Electrocardiographic left atrial abnormalities and risk of ischemic stroke. *Stroke* 36:2481–2483
54. Komar M, Przewlocki T, Prochownik P, Gancarczyk U, Sobien B, Libiszewska N, Skoczek A, Olszowska M, Podolec P (2019) Atrial arrhythmias after transcatheter closure of persistent foramen ovale are related to the type and size of the implanted device. *Eur Heart J* 40:ehz747.0089
55. Kosiuk J, Gründig S, Dinov B, Müssigbrodt A, Richter S, Sommer P, Hindricks G, Bollmann A (2019) Significance of inducibility of atrial fibrillation after pulmonary vein

- isolation in patients with healthy left atrium substrate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 30:2767–2772
56. Kumar S, Kalman JM, Sutherland F, Spence SJ, Finch S, Sparks PB (2012) Atrial fibrillation inducibility in the absence of structural heart disease or clinical atrial fibrillation: critical dependence on induction protocol, inducibility definition, and number of inductions. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:531–536
 57. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EVR, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF (2010) Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:231–239
 58. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ (2018) Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol* 71:2335–2342
 59. Leong-Sit P, Robinson M, Zado ES, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Dixit S, Bala R, Riley MP, Hutchinson MD, Cooper J, Gerstenfeld EP, Marchlinski FE (2013) Inducibility of atrial fibrillation and flutter following pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24:617–623
 60. Leong DP, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA (2017) Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 30:71-79.e1
 61. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM (2015) Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 14:903–913
 62. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137:263–272
 63. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ (2006) Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367:1747–1757
 64. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, Khokhar KB, Thiagarajah A, Middeldorp ME, Nalliah CJ, Hendriks JML, Kalman JM, Lau DH, Sanders P (2018) Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 39:1407–1415

65. Mandyam MC, Soliman EZ, Alonso A, Dewland TA, Heckbert SR, Vittinghoff E, Cummings SR, Ellinor PT, Chaitman BR, Stocke K, Applegate WB, Arking DE, Butler J, Loehr LR, Magnani JW, Murphy RA, Satterfield S, Newman AB, Marcus GM (2013) The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Hear Rhythm* 10:1562–1568
66. Marquardt J, Marquardt K, Scheckenbach C, Zhang W, Stimpfle F, Duckheim M, Maleck C, Seizer P, Gawaz M, Schreieck J, Gramlich M (2018) Prognostic Value of Atrial Fibrillation Inducibility in Patients Without History of Clinical Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation* 11:1837
67. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour J-C, Zuber M, Favrole P, Pinel J-F, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé J-L, Eicher J-C, Meneveau N, Lusson J-R, Bertrand B, Schleich J-M, Godart F, Thambo J-B, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard J-M, Chatellier G (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 377:1011–1021
68. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P (2013) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* 368:1083–1091
69. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJH, Agmon Y (2006) Patent foramen ovale: Innocent or guilty?: Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 47:440–445
70. Millenaar D, Becker N, Pavlicek V, Wintrich J, Böhm M, Mahfoud F, Ukena C (2021) Inducibility of atrial fibrillation after catheter ablation predicts recurrences of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 44:667–676
71. Millenaar D, Ragoschke-Schumm A, Fehlmann T, Raible M, Lochner P, Böhm M, Fassbender K, Keller A, Mahfoud F, Ukena C (2022) Ischemic Stroke-A Scientometric Analysis. *Front Neurol* 13:893121
72. Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM (2018) Patent foramen ovale and stroke. *J Neurol* 265:1943–1949
73. Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamagishi K, Iso H, Yamaguchi I, Ota H, Aonuma K (2015) Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J* 36:170–178
74. Nagamoto Y, Park J-S, Tanubudi D, Ko Y-K, Ban J-E, Kwak J-J, Choi J-I, Lim H-E, Park S-W, Kim Y-H (2012) Clinical significance of induced atrial tachycardia after

- termination of longstanding persistent atrial fibrillation using a stepwise approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:1171–1178
75. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, Sinner MF, Bachmann TN, Haunsø S, Nordestgaard BG, Ellinor PT, Svendsen JH, Kofoed KF, Køber L, Holst AG (2015) P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Hear Rhythm* 12:1887–1895
 76. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Prins MH, Lévy S, Crijns HJGM (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26:2422–2434
 77. Ntaios G (2020) Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 75:333–340
 78. Oral H, Chugh A, Lemola K, Cheung P, Hall B, Good E, Han J, Tamirisa K, Bogun F, Pelosi FJ, Morady F (2004) Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation* 110:2797–2801
 79. Pagola J, González-Alujas T, Flores A, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Seró L, Rubiera M, Boned S, Ribó M, Alvarez-Sabin J, Evangelista A, Molina CA (2014) Left atria strain is a surrogate marker for detection of atrial fibrillation in cryptogenic strokes. *Stroke* 45:e164-6
 80. Pathan F, Sivaraj E, Negishi K, Rafiudeen R, Pathan S, D’Elia N, Galligan J, Neilson S, Fonseca R, Marwick TH (2018) Use of Atrial Strain to Predict Atrial Fibrillation After Cerebral Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 11:1557–1565
 81. Perk G, Tunick PA, Kronzon I (2007) Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 20:234–243
 82. Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, Marx M, Lercher P, Gössinger HD (2006) Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? *Eur Heart J* 27:2553–2559
 83. Rigatelli G, Zuin M, Pedon L, Zecchel R, Dell’Avvocata F, Carrozza A, Zennaro M, Pastore G, Zanon F (2017) Clinically apparent long-term electric disturbances in the acute and very long-term of patent foramen ovale device-based closure. *Cardiovasc Revasc Med* 18:118–122
 84. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J (2014) Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 370:2478–2486
 85. Santangeli P, Zado ES, Garcia FC, Riley MP, Lin D, Frankel DS, Supple GE, Schaller RD, Dixit S, Callans DJ, Marchlinski FE (2018) Lack of prognostic value of atrial

- arrhythmia inducibility and change in inducibility status after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 15:660–665
86. Satomi K, Tilz R, Takatsuki S, Chun J, Schmidt B, Bänsch D, Antz M, Zerm T, Metzner A, Köktürk B, Ernst S, Greten H, Kuck K-H, Ouyang F (2008) Inducibility of atrial tachyarrhythmias after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: clinical predictor and outcome during follow-up. *Eur J Cardiol* 10:949–954
 87. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T (1996) Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 77:1202–1209
 88. Schneider C (2005) *Das EPU-Labor*. Steinkopff Verlag, Darmstadt
 89. Singer DE, Ziegler PD, Koehler JL, Sarkar S, Passman RS (2021) Temporal Association between Episodes of Atrial Fibrillation and Risk of Ischemic Stroke. *JAMA Cardiol* 6:1364–1369
 90. Sørensgaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 377:1033–1042
 91. Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W, Wawra N, Wilson N, Wunderlich N, Sievert H (2009) New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 74:889–895
 92. Störk T V, Müller RM, Piske GJ, Ewert CO, Hochrein H (1989) Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 64:655–660
 93. Sun Y-P, Homma S (2016) Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J* 80:1665–1673
 94. Swiryn S, Orlov M V, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E, Qu F, Slawsky MT, Turkel M, Waldo AL (2016) Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation* 134:1130–1140
 95. Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas JL, Mas JL, Turc G, Domigo V, Guiraud V, Touzé E, Calvet D, Lamy C, Teiger E, Juliard JM, Dubois-Randé JL, Aubry P, Varenne O, Menacer S, Sroussi M, Nana A, Cabanes L, Guillon B, Schunck A, Herisson F, De Gaalon S, Sevin M, Guérin P, Langlard JM, Piriou N, Jaafar P, Massardier E, Juliard JM, Aubry P, d'Héré B, Stepowski D, Bauer F, Hosseini H, Dubois-Randé JL, Teiger E, Duval AM, Lim P, Mechtouff L, Nighoghossian N, Derex L, Cho T, Rossi R, Rioufol G, Derumeaux G, Thibaut H, Barthelet M, Thivolet S,

- Arquizan C, Mourand I, Piot C, Sportouch C, Cade S, Cransac F, Giroud M, Béjot Y, Eicher JC, Eicher JC, L'Huillier I, Vuillier F, Moulin T, Meneveau N, Chopard R, Descotes-Genon V, Detante O, Garambois K, Bertrand B, Saunier C, Mazighi M, Guidoux C, Juliard EJM, Aubry P, Brochet E, Guidoux C, Meseguer D, Cabrejo L, Lavallée P, Amarenco P, Messika-Zeitoun, Lepage L, Bugnicourt JM, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, Rey C, Leborgne L, Guillaumont MP, Trojette F, Malaquin D, Vaduva C, Couvreur G, Golfier V, Schleich JM, Plurien F, Taldir G, Lucas C, Cordonnier C, Henon H, Dumont F, Dequatre-Ponchelle N, Leys D, Godart F, Rey C, Richardson M, Polge AS, Montaigne D, Coisne A, Sibon I, Rouanet F, Renou P, Thambo JB, Réant P, Laffite S, Roudaut R, Garnier P, Lusson JR, Comtet C, Delsart D, Ferrier A, Bourgois N, Clavelou P, Lusson JR, Lusson JR, Rouhart F, Timsit S, Le Cadet E, Tirel A, Mocquard Y, Guérin P, Jobic Y, Le Ven F, Pouliquen MC, Milandre L, Robinet-Borgomano E, Laksiri N, Rey C, Fraisse A, Habib G, Chavignac V, Thuny F, Sablot D, Runavot G, Piot C, Targosz F, Chopat P, Sultan P, Lacour C, Richard S, Ducrocq X, Marcon F, Selton-Suty MC, Huttin O, Bruandet M, Zuber M, Tamazyan R, Juliard JM, Aubry P, Antakly Y, Garçon P, Serfaty J, Favrole P, Dubois-Rande JL, Hammoudi N, Pinel JF, Schleich JM, Donal E, Lelong B, Chabanne C, Viader F, Apoil M, Coge J, Juliard JM, Labombarda F, Saloux E, Reiner P, Buffon F, Juliard JM, Baudet M, Logeart D, Lefebvre C, Bataille M, Godard F, Biaisque F, Lefetz Y, Clement-Dupont M, Weimar C, Zegarac V, Schmitz T, Plicht B, Eissmann M, Mahabadi A, Obadia M, Juliard JM, Aubry P, Iglesias Benyounes N, Macian F, Lusson JR, Darodes N, Tanguy B, Mohty D, Vuillemet F, Onea R, Greciano S, Roth O, Neau JP, Quillet L, Christiaens L, Saudeau D, Patat F, Singer O, Fichtlscherer S, Pico F, Juliard JM, Charbonnel C (2018) Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: Systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J Am Heart Assoc* 7:
96. Vavuranakis M, Kavouras C, Vlasseros I, Aggeli C, Felekos I, Vrachatis DA, Stefanadis C (2013) Assessment of left atrial function after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Echocardiography* 30:765–771
 97. von Falkenhausen AS, Keidel LM, Wischmann J, Höglinger G, Massberg S, Käab S, Kellert L, Sinner MF (2024) Atrial fibrillation after patent foramen ovale closure in patients with embolic stroke of undetermined source. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 26:
 98. Vukadinović D, Scheller B, Ukena C, Ewen S, Mahfoud F, Böhm M (2022) Device-related risk of atrial fibrillation after closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 111:583–587
 99. Watson T, Shantsila E, Lip GYH (2009) Mechanisms of thrombogenesis in atrial

- fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373:155–166
100. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92:1954–1968
101. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HEJ, Kannel WB (1978) Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 28:973–977
102. Xiang H, Xue Y, Chen Z, Yu Y, Peng Y, Wang J, Ji K, Zhu H (2021) The Association Between Left Ventricular Hypertrophy and the Occurrence and Prognosis of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 8:639993
103. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S (2014) Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 6:213–220

8 Publikationen

8.1 Manuskript

Zur vorliegenden Arbeit wurde folgendes noch unpublizierte Manuskript verfasst:

Dimitrios Bismpos, **Maximilian Raible**, Jan Wintrich, Piergiorgio Lochner, Dominic Millenaar, Klaus Faßbender, Valérie Pavlicek, Michael Böhm, Bruno Scheller, Felix Mahfoud, Christian Ukena; Inducibility of atrial fibrillation prior to interventional closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: The PREDICT-AF-PFO Proof-of-Concept Study.

8.2 Postervortrag

Der folgende Postervortrag wurde zur 89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eingereicht, jedoch nicht angenommen:

Maximilian Raible, Dominic Millenaar, Piergiorgio Lochner, Klaus Faßbender, Valérie Pavlicek, Michael Böhm, Bruno Scheller, Felix Mahfoud, Christian Ukena; Electrophysiological predictors of atrial fibrillation following interventional closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: The PREDICT-AF-PFO Proof-of-Concept Study.

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Christian Ukena danken, der mir das Thema für diese Doktorarbeit überlassen hat. Seine großartigen Ideen und wertvollen Ratschläge halfen mir ständig, diese Arbeit voranzubringen, wobei er stets ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte. Dank ihm gelang es mir reibungslos, mich in der Welt des wissenschaftlichen Arbeitens zurechtzufinden und dabei wertvolle Erfahrungen zu sammeln.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Dominic Millenaar, der mir mit seiner zutiefst menschlichen Art, seinem tatkräftigen Engagement und seinen zahlreichen Anregungen stets kompetent zur Seite stand. Durch seine Hilfe war es mir möglich, mich in sämtlichen für diese Arbeit notwendigen Arbeitstechniken möglichst schnell einzuarbeiten. Insbesondere brachte er mir auch die Welt der Elektrophysiologie und Echokardiografie näher, was mich sicher für mein restliches Berufsleben prägen wird.

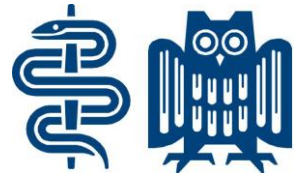
Weiterhin möchte ich dem Ärzteteam der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums des Saarlandes danken, welches mir auf außergewöhnliche Weise mit Ratschlägen zur Hilfe stand und mich stets in der Organisation der Arbeit unterstützt hat. Maßgeblichen Anteil an der Organisation der klinischen Untersuchungen hatten auch die Teams des Herzkatheterlabors, des Echokardiografielabors und der Elektrophysiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, wobei ich mich von Herzen für die tolle Unterstützung und stets freundliche Zusammenarbeit bedanken möchte.

Der größte Dank gilt meiner Freundin Katharina Rau, die mich stets motiviert und unterstützt hat sowie meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern Susanne und Michael Bernhard Raible, sowie meinem Bruder Sven Raible, und all meinen Freunden, die mich während dem Erstellen der Arbeit und während dem kompletten Medizinstudium tat- und aufopferungsvoll begleitet haben. Ohne eure liebevolle Unterstützung wäre das nie möglich gewesen.

10 Lebenslauf

11 Anhang

Anhang 1: Fragebogen für Teilnehmer (6 Seiten)



Fragebogen für Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit und ohne PFO

Tel.: 06841 – 1615912
Fax.: 06841 – 1615910



EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Nach einem Schlaganfall oder einer TIA kann häufig keine erkennbare Ursache hierfür gefunden werden. In manchen Fällen kann man im Herzultraschall ein kleines Loch in der Vorhofscheidewand (PFO) finden. Durch dieses Loch können kleine Thrombosen aus den Venen (meistens den Beinen) in den linken Herzvorhof gelangen und von dort einen Gefäßverschluss im Gehirn verursachen. In diesem Fall muss dieses Loch mit einem Katheterverfahren verschlossen werden, um weiteren Schlaganfällen vorzubeugen. Häufig ist jedoch auch eine bislang unentdeckte Herzrhythmusstörung (Vorhofflimmern) verantwortlich für den Schlaganfall.

Mithilfe dieses Fragebogens möchten wir das Risiko abschätzen, ob bei Ihnen diese Herzrhythmusstörung vorliegt oder ob das Risiko erhöht sein könnte, an dieser zu erkranken.

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zum behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet und ohne dass daraus Nachteile für Sie entstehen. Ihre weitere medizinische Betreuung ist nicht von Ihrer Entscheidung zur Teilnahme an der Studie abhängig. Es wird Ihnen versichert, dass die erhobenen Daten allein für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert (gemäß §3(6a) Bundesdatenschutzgesetz), d.h. Namen werden Kennziffern zugeordnet.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an dieser wichtigen Befragung teilnehmen würden.

Hiermit erkläre ich mich zur Teilnahme an der Befragung und zur Nutzung der Daten für wissenschaftliche Zwecke einverstanden.

_____ Ort und Datum	_____ Name des Patienten	_____ Unterschrift Patient
------------------------	-----------------------------	-------------------------------

_____ Ort und Datum	_____ Name des Untersuchers	_____ Unterschrift Untersucher
------------------------	--------------------------------	-----------------------------------

Demographische Daten

Datum: _____

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an. Wir möchten nochmal darauf hinweisen, dass alle Informationen streng vertraulich behandelt werden.

Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich

Geburtsdatum: ____ . ____ . 19____

Familienstand: ☐ verheiratet ☐ ledig ☐ verwitwet ☐ geschieden

Eigene Kinder: ☐ ja ☐ nein Anzahl: _____

Welchen Bildungsabschluss haben Sie:

- ☐ Volksschule, Hauptschule ☐ Realschule (Mittlere Reife)
☐ Abitur (Hochschulreife) ☐ abgeschlossenes Studium
☐ Sonstiges, und zwar: _____

Üben Sie gegenwärtig einen Beruf aus? ☐ ja ☐ nein

Berufliche Tätigkeit: _____

Wie häufig üben Sie körperliche Bewegung aus (z.B. Spazieren, Fahrradfahren etc.)?

- ☐ nie ☐ 1-2 mal pro Woche ☐ 3-4 mal pro Woche ☐ mehr als 4 mal pro Woche

Welche körperliche Betätigung üben Sie dabei überwiegend aus? _____

Rauchen Sie? ☐ ja ☐ nein ☐ Ex- Raucher seit _____ Jahren

Falls ja oder Ex-Raucher, wie viele Zigaretten pro Tag? ☐ 1-5 ☐ 6-10 ☐ 11-20 ☐ > 20

Falls ja oder Ex-Raucher, wie viele Jahre rauchen Sie/haben Sie geraucht? _____

Trinken Sie Alkohol? ☐ ja ☐ nein

Falls ja: **Wie viele Gläser pro Woche trinken Sie?** _____

An wie vielen Tagen in der Woche trinken Sie? _____

Welchen Alkohol trinken Sie überwiegend? ☐ Bier ☐ Wein ☐ Schnaps

Vorerkrankungen:

Bluthochdruck (bekannt) ☐ ja ☐ nein

Herzschwäche ☐ ja ☐ nein

Diabetes ☐ ja ☐ nein

Koronare Herzerkrankung ☐ ja ☐ nein

Herzinfarkt ☐ ja ☐ nein (Jahr: _____)

Gefäßerkrankungen (pAVK, u.a.) ☐ ja ☐ nein

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Hyperlipidämie (Cholesterin) | ☐ ja | ☐ nein |
| Schlaganfall | ☐ ja | ☐ nein |
| Neurologische Erkrankung
(M. Parkinson, Multiple Sklerose, oder andere) | ☐ ja | ☐ nein |
| Thrombose | ☐ ja | ☐ nein |
| Lungenembolie | ☐ ja | ☐ nein |
| Blutungsneigung | ☐ ja | ☐ nein |

Wie sehr leiden Sie unter folgenden Beschwerden (in den letzten 3 Monaten)? *(bitte ankreuzen)*

	Gar nicht	Leicht	Mittel	Stark	Sehr stark
Herzrasen /-stolpern	1	2	3	4	5
Kurzatmigkeit	1	2	3	4	5
Brustschmerz	1	2	3	4	5
Innere Unruhe	1	2	3	4	5
Schwindel	1	2	3	4	5
Geschwollene Beine	1	2	3	4	5

Sollten Sie unter anderen Beschwerden leiden, können Sie diese hier aufführen:

Bitte schätzen Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand auf folgender Skala ein:

**Best denkbarer
Gesundheitszustand**



**Schlechtest denkbarer
Gesundheitszustand**

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl pro Zeile an.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark	Ja, etwas	Nein, eher nicht	Nein, überhaupt nicht
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3	4
3. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3	4

Vielen Dank für Ihre Zeit!