

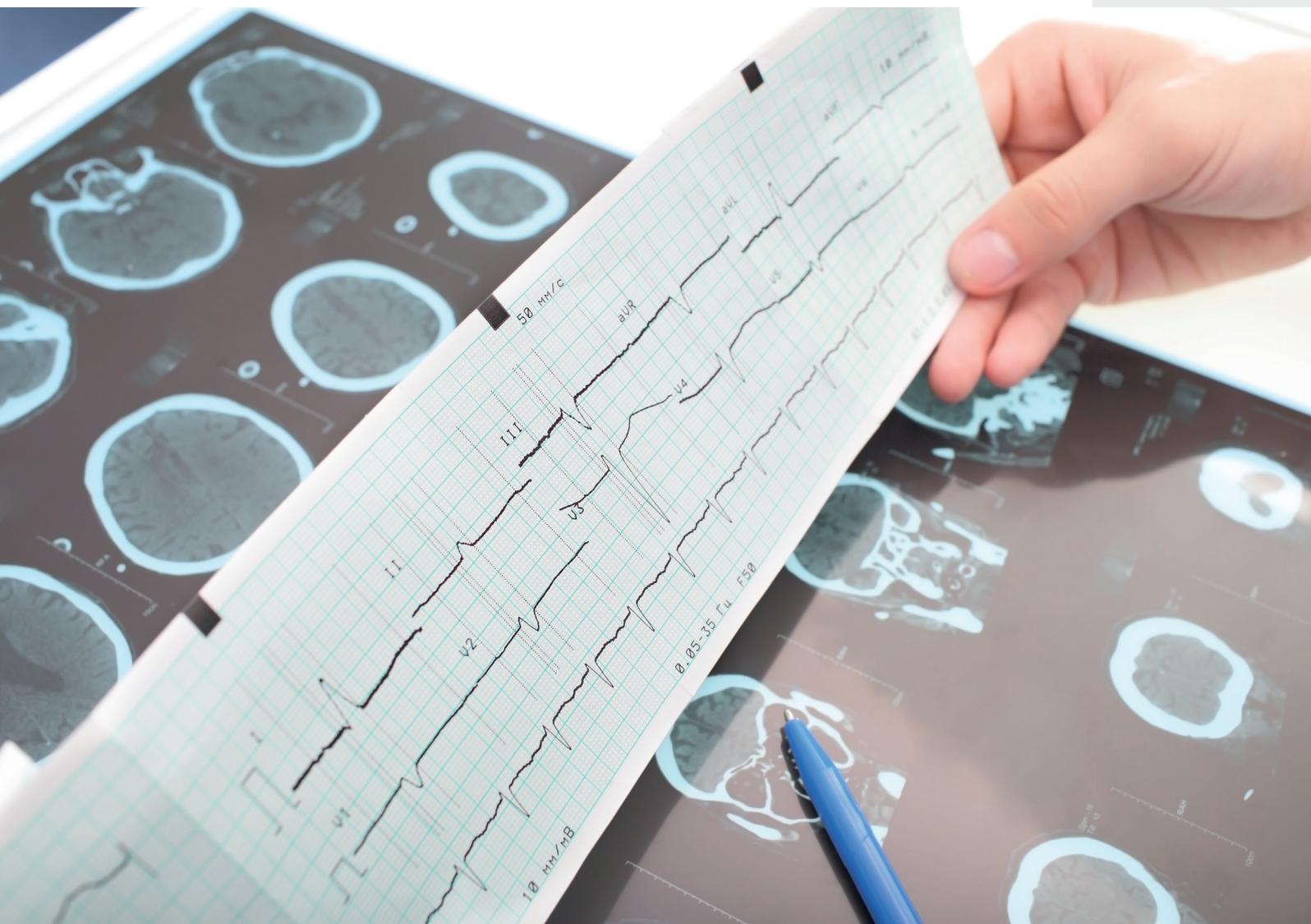
# neurologisch

Fachmagazin für Neurologie

SUPPLEMENTUM 3/2018



Offizielles Organ  
der Österreichischen  
Gesellschaft für  
Neurologie



**MM** MedMedia  
Verlag und Mediaservice GmbH  
Part of Medical Opinion Network

## Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft *Positionspapier – Update 2018*

**Persistierendes  
Foramen ovale\***

\* in Zusammenarbeit mit der Österreichischen  
Kardiologischen Gesellschaft

**Detektion von  
Vorhofflimmern  
beim kryptogenen  
Hirnfarkt\***

**Behandlungsrichtlinie  
Neurorehabilitation  
Schlaganfall**

# Inhalt

## 4 Persistierendes Foramen ovale (PFO) Update 2018

- 4 Sekundärprävention mittels medikamentöser Therapie ohne Vergleich mit der interventionellen Therapie
- 4 Sekundärprävention mit katheterinterventionellem Verschluss. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien
- 5 Sekundärprävention mit katheterinterventionellem Verschluss. Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien
- 7 Therapeutische Prinzipien und praktisches Management
- 8 Selektion und Indikation für den katheterinterventionellen Schirmverschluss
- 9 Konservativ medikamentöse Therapie

## 9 Detektion von Vorhofflimmern beim kryptogenen Hirninfarkt

- 9 Einleitung
- 9 Bisherige Empfehlungen zum Langzeit-EKG-Monitoring nach Schlaganfall
- 9 Prädiktoren zur Detektion von Vorhofflimmern
- 10 Diskussion und Konsens im Experten- und Expertinnengremium zu den einzelnen Parametern
- 11 Empfehlungen zum EKG-Langzeitmonitoring beim kryptogenen Schlaganfall

## 11 Evidenzbasierte Neurorehabilitation

- 11 Einleitung
- 12 Stroke Units und Frührehabilitation
- 12 Ambulante, teilstationäre und Langzeitrehabilitation
- 13 Späte Rehabilitation und Reintegration
- 13 Therapeutische Maßnahmen
- 15 Empfehlungen
- 15 Medikamente
  
- 15 Literatur

### KOORDINATION:

Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien  
Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

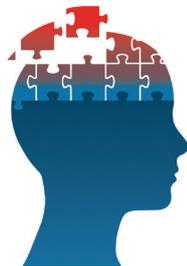
### MITWIRKENDE:

Bisping E., Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz  
Brainin M., Department für Klinische Medizin und Präventionsmedizin und Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems  
Dichtl W., Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Enzinger C., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Fazekas F., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Ferrari J., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien  
Fiedler L., Abteilung für Innere Medizin – Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Wr. Neustadt  
Gabriel H., Universitätsklinik für Innere Medizin 2/Kardiologie, Medizinische Universität Wien  
Gattringer T., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien  
Haring H. P., Klinik für Neurologie 1, Kepler Universitätsklinikum, Linz  
Homer S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Kneihsl M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Lang W., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien  
Martinek M., Department für Innere Medizin II, Ordensklinikum Linz Elisabethinen  
Matz K., Neurologische Abteilung, Landeskrankenhaus Mödling

Mutzenbach S., Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg  
Noisternig G., Facharzt für Neurologie, Klagenfurt  
Nürnberg M., Department für Innere Medizin III, Wilhelminen Spital, Wien  
Obmann S., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Klagenfurt  
Podczek-Schweighofer A., 5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital  
Pürerfellner H., Department für Innere Medizin II, Ordensklinikum Linz Elisabethinen  
Roithinger F., Abteilung für Innere Medizin – Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt  
Scherr D., Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz  
Schönherr G., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Schuchlenz H., Departement für Kardiologie/Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Graz-West  
Serles W., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien  
Staykov D., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt  
Strohmer B., Department für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Salzburg  
Stühlinger M., Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Vosko M. R., Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz  
Werner P., Institut für Akutneurologie und Schlaganfall mit Stroke Unit, Landeskrankenhaus, Feldkirch  
Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

\* für die Österreichische Kardiologische Gesellschaft

# Positionspapier – Update 2018



Österreichische  
Schlaganfall-Gesellschaft

www.oegsf.at

## Einleitung

In der Schlaganfallmedizin zählt Österreich zu den Ländern mit der höchsten Thrombolyse- und Thrombektomiefrequenz weltweit. Ein Netzwerk von bald 40 Schlaganfallereinheiten sorgt flächendeckend für ein hochwertiges akutes Schlaganfallmanagement.

In den letzten Jahren haben Schlaganfalltherapie und -prävention große Fortschritte gemacht. Die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft erstellt regelmäßig Positionspapiere, die die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse zusammenfassen und Empfehlungen für die klinische Behandlung abgeben. Seit dem letzten Positionspapier 2017 sind drei neue Studien zum PFO-Verschluss beim Schlaganfall publiziert worden. Dies war Anlass, die Position zum PFO-Verschluss gemeinsam mit der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft neu zu diskutieren und in das aktuelle Update aufzunehmen.

Ein nach wie vor ungelöstes Problem ist die bestmögliche Selektion von PatientInnen, die ein verlängertes Rhythmusmonitoring benötigen. Eine Empfehlung zur PatientInnenauswahl wurde hier wiederum in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Rhythmologie der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft erstellt. Wir bedanken uns bei den Kardiologinnen und Kardiologen für die gute Zusammenarbeit und den sehr konstruktiven Dialog!

Über die letzten Jahre hat die Anzahl hochwertiger wissenschaftlicher Studien in der Neurorehabilitation deutlich zugenommen. Dem wird mit dem Thema „evidenzbasierte Schlaganfallrehabilitation“ Rechnung getragen.

Für die Beurteilung der Evidenzgrade und Empfehlungsstärken werden unverändert die EFNS-Kriterien (Tab. 1) verwendet.

Tab. 1: Evidenzklassifikation für die therapeutische Intervention gemäß EFNS-Kriterien\*

Evidence Classification Scheme for a therapeutic Intervention	
Class I	An adequately powered, prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required: a) randomization concealment, b) primary outcome(s) is/are clearly defined c) exclusion/inclusion criteria are clearly defined d) adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have a minimal potential for bias; and e) relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
Class II	Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e.
Class III	All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.
Class IV	Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.
Rating of recommendations	
Level A	Established as effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing Class I study or at least two consistent, convincing Class II studies.
Level B	Established as probably effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing Class II study or overwhelming Class III evidence.
Level C	Established as possibly effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least two Class III studies.
Good Clinical Practice (GCP)	Recommended best practice based on the experience of the guideline Practice development group. Usually based on Class IV evidence indicating large clinical uncertainty, such GCP points can be useful for health workers.

\* Brainin M et al., Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11(9):577–81

## Persistierendes Foramen ovale (PFO) – Update 2018

Die paradoxe zerebrale Embolie über einen Rechts-links-Shunt, basierend auf kardialer Ebene über ein PFO, ist eine bekannte Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls. Vor allem das therapeutische Management, sei es medikamentös mittels Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) oder oraler Antikoagulation (OAK), und die Indikation für eine interventionelle Behandlung (katheterinterventioneller Schirmverschluss) wurden vielfach diskutiert.

Ein PFO wird bei 15–25 % der Gesamtbevölkerung gefunden und bleibt als anlagebedingte Normvariante meist lebenslang ohne Krankheitswert. Dagegen liegt die Prävalenz eines mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) diagnostizierten PFO bei PatientInnen mit vermutetem embolischem Schlaganfall unbekannter Ursache bei bis zu 58 %.<sup>1</sup>

Die Relevanz des PFO als primärer Schlaganfallrisikofaktor ist vor allem in Hinblick auf die Wertigkeit additiver Risikofaktoren nicht endgültig geklärt. Die 2006 publizierte SPARC-Studie zur Erhebung potenzieller Risikofaktoren für den Schlaganfall beschreibt die bis dahin größte mittels TEE untersuchte Kohorte. Dabei war das PFO auch nach Alters- und Komorbiditätskorrektur kein signifikant unabhängiger Prädiktor für den Schlaganfall (RR 1,46;  $p = 0,28$ ). Ein Trend für ein erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko fand sich bei Personen mit zusätzlichem Vorhofseptumaneurysma (ASA) (RR 3,72;  $p = 0,074$ ).<sup>2</sup>

Diese Assoziation zeigte sich schon in frühen Studien wie der 2000 publizierte Metaanalyse von Overell, wo sich bei Vorliegen eines PFO plus ASA ein 5-fach erhöhtes Risiko nachweisen ließ. Noch deutlicher war dieser Zusammenhang in der Gruppe der PatientInnen < 55 Jahren, in der sich bei Vorliegen eines PFO plus ASA ein fast 16-fach erhöhtes Risiko zeigte.<sup>3</sup>

In einer weiteren Studie zeigte sich eine signifikant geringere Prävalenz eines ASA in der Normalbevölkerung (2,2 %) als bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall (7,9 %).<sup>4</sup>

Weitere spezifische Risikofaktoren und Konditionen, welche über ein PFO ursächlich für eine paradoxe Embolie wirken sollen, sind vermutlich: Gerinnungsstörungen, thrombotische Erkrankungen einschließlich der Beinvenenthrombose, längere Immobilisation, großer Shunt, permanenter

Shunt, Druckerhöhung im rechten Kreislauf, hypermobiles Vorhofseptum und persistierende Venenklappe im rechten Vorhof.

### Sekundärprävention mittels medikamentöser Therapie ohne Vergleich mit der interventionellen Therapie

Das Risiko eines Zweitereignisses nach kryptogenem Schlaganfall ist bei PatientInnen mit alleinigem PFO generell sehr gering. Nach der ersten großen multizentrischen Studie von Mas 2001 (PFO-ASA Studie) waren sowohl das Vorliegen eines isolierten PFO als auch eines isolierten ASA kein Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko, dagegen führte die Kombination beider Septumanomalien zu einem signifikant erhöhten Risiko (HR 4,17).<sup>5</sup>

Eine der ersten Schädel-MRT-Studien erbob eine höhere Inzidenz embolischer Läsionen bei kryptogenem Schlaganfall bei PatientInnen mit PFO plus ASA im Vergleich zu isoliertem PFO (OR 7,27;  $p = 0,014$ ).<sup>6</sup>

Die Sekundärprävention mit Acetylsalicylsäure (ASS) erwies sich (nach der allerdings nichtkontrollierten PFO-ASA-Studie) bei PatientInnen mit isoliertem PFO als gleichermaßen wirksam wie die Anwendung einer OAK.<sup>5</sup>

Nach den Ergebnissen der zweiten großen und ersten randomisierten Studie, der PICSS-Studie (eine Substudie der WARSS-Studie), hatte die Wahl der Sekundärprävention (Warfarin, durchschnittliche INR 2,04 oder ASS 325 mg/Tag) keinen signifikanten Einfluss auf die 2-Jahres-Schlaganfallrezidivrate (HR 1,29;  $p = 0,49$ ; Ereignisrate 16,5 % vs. 13,2 %).<sup>7</sup>

Nach einem systematischen Review und einer Metaanalyse von 15 Studien, die bis 2008 publiziert wurden und das medikamentöse Management bei PatientInnen mit PFO und kryptogenen Schlaganfällen/TIA untersuchten, wurde für keine der medikamentösen Therapieformen eine Überlegenheit gefunden.<sup>8</sup> Auch eine rezente Metaanalyse individueller PatientInnendaten aus 12 Studien konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Therapie mit TFH oder einer OAK nachweisen.<sup>9</sup> Das Langzeitrisiko für neuerliche zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse (Schlaganfall + TIA) lag in einer kleinen prospektiven Kohorte von 86 PatientInnen in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 4,9 Jahren bei 14 % und war dabei nicht mit der Art der medikamentösen Sekundärprophylaxe, der Größe des PFO

oder dem Vorliegen eines ASA assoziiert.<sup>10</sup> Im Rahmen der 2017 publizierte Interventionsstudie CLOSE wurden auch die Ergebnisse von PatientInnen, welche unter 60 Jahre alt waren, die ein großes PFO oder ein assoziiertes ASA aufwiesen, bei denen jedoch ein Schirmverschluss kontraindiziert war, untersucht. CLOSE gibt demnach auch einen Hinweis auf die Wahl der medikamentösen Sekundärprophylaxe abseits der interventionellen Therapie: Oral antikoagulierte PatientInnen waren zu 93 % mit Vitamin-K-Antagonisten (INR 2–3) behandelt, 7 % erhielten zumeist Dabigatran oder Rivaroxaban. Schlaganfallrezidive traten bei 3 der 187 OAK-PatientInnen und 7 der 174 TFH-PatientInnen auf, das entspricht einem geschätzten 5-Jahres-Schlaganfallrisiko von 1,5 % unter OAK und 3,8 % unter TFH. Eine statistische Auswertung und zuverlässige Schlussfolgerung war jedoch aufgrund der geringen Zahlen nicht möglich.<sup>11</sup>

### Sekundärprävention mit katheterinterventionellem Verschluss. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien

Bis vor dem Jahr 2012 existierten keine großen randomisierten Studienergebnisse zum Vergleich konservativ medikamentöser mit interventionellen Therapien. Die Entscheidung für ein interventionelles Vorgehen beruhte demnach auf den Ergebnissen von Registern und Metaanalysen nichtrandomisierter Studien, wie zum Beispiel der gepoolten Analyse von Khairy et al.<sup>12</sup>, in welcher 10 katheterinterventionelle mit 6 medikamentösen Studien verglichen wurden. Hier war die 1-Jahres-Rezidivrate für das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA unter der medikamentösen Sekundärprophylaxe mit 3,8–12 % zwar höher als mit 0–4,9 % nach der interventionellen Therapie, bei letzterer wurde dafür eine interventionelle Komplikationsrate von 1,5–7,9 % dokumentiert.<sup>12</sup>

Eine Metaanalyse von 58 Beobachtungsstudien (> 10.000 PatientInnen) berichtete von einer gepoolten Inzidenz für neurologische Rezidivergebnisse von 0,8 pro 100 PatientInnenjahre nach PFO-Verschluss vs. 5,0 in der konservativ medikamentösen Gruppe (relatives Risiko in der interventionellen Gruppe: 0,25;  $p = 0,002$ ). Die häufigste Komplikation in der Verschlussgruppe war das Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) (3,9 %).<sup>13</sup>

2013 wurden die Ergebnisse einer Metaanalyse, welche die Daten von 11 nichtrandomisierten

Beobachtungsstudien mit denen der nun verfügbaren randomisierten Studien verglichen, publiziert. Für die nichtrandomisierten Studien wurde ein Vorteil für den PFO-Verschluss im Vergleich mit der konservativen Therapie nachgewiesen (Schlaganfallrezidive 0,7 % vs. 6,9 %; entsprechend einem relativen Schlaganfallrisiko von 0,37 % in der Verschlussgruppe,  $p < 0,001$ ). Kein Unterschied fand sich bezüglich des Auftretens von Rezidiv-TIA, Blutungskomplikationen, der Mortalitätsrate und Episoden von VHF (1 %).<sup>14</sup>

2013 wurden die Ergebnisse der TACET-Studie (The Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial), einer österreichischen prospektiven, nicht-randomisierten Multicenterstudie publiziert. Unter 201 PatientInnen mit Schlaganfall und/oder TIA (188 kryptogen) und kardialen oder pulmonalen Rechts-links-Shunts fand sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2 Jahren ein Trend ( $p = 0,066$ ) zu weniger Rezidivereignissen nach interventioneller (4 TIA bei 4 PatientInnen) als unter konservativ medikamentöser Therapie (7 TIA, 3 Schlaganfälle bei 9 PatientInnen). In diesem Register wurde auch die Wichtigkeit einer möglichen paradoxen zerebralen Embolie über einen pulmonalen Rechts-links-Shunt berücksichtigt. Bei den 12 PatientInnen mit echokardiografisch gesichertem Shunt auf pulmonaler Ebene traten 7 Rezidivereignisse (2 Schlaganfälle, 5 TIA) auf, 1 Patient mit angiografisch diagnostizierten Lungenfisteln erlitt 2 Schlaganfall- und 2 TIA-Rezidive.<sup>15</sup>

### **Sekundärprävention mit katheterinterventionellem Verschluss. Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien**

Die erste prospektive, multizentrische, randomisierte Studie, welche den interventionellen Schirmverschluss mit der medikamentösen Therapie verglich, wurde 2012 publiziert (CLOSURE I).<sup>16</sup> Rekrutiert wurden 909 PatientInnen im Alter < 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA und PFO. Behandelt wurden die PatientInnen entweder mittels ASS (325 mg/Tag), OAK (Warfarin, Ziel-INR 2–3) oder beidem (nach Entscheidung des jeweiligen Studienzentrums) bzw. interventionell unter Verwendung des STARFlex-Verschlussystems (dieses Device ist nicht mehr im Handel). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 24 Monate. Primärer Endpunkt war die Kombination aus erneutem Schlaganfall oder TIA innerhalb der ersten 2 Jahre, Tod jeglicher Genese

während der ersten 30 Tage oder Tod mit neurologischer Ursache zwischen 31 Tagen und 2 Jahren. Der primäre Endpunkt trat bei 5,5 % in der Verschlussgruppe und 6,8 % in der Gruppe der medikamentösen Therapie (HR 0,78; 95%-KI = 0,45–1,35;  $p = 0,37$ ) auf. Die Ereignisraten für ein erneutes ischämisches Geschehen betragen 2,9 % und 3,1 % für den Schlaganfall ( $p = 0,79$ ) sowie 3,1 % und 4,1 % für die TIA ( $p = 0,44$ ). Todesfälle traten nicht auf, die häufigsten Komplikationen waren bedingt durch Hämatome oder Blutungsereignisse (3,2 %). Allerdings fand sich eine hoch signifikant höhere Rate von VHF in der Verschlussgruppe (5,7 % vs. 0,7 %;  $p < 0,001$ ). Hervorzuheben ist die Tatsache, dass bei den meisten PatientInnen mit Rezidivschlaganfall die erneute Durchuntersuchung eine andere Schlaganfallursache als das PFO identifizierte.<sup>16</sup>

2013 wurden die Ergebnisse der prospektiven randomisierten RESPECT-Studie veröffentlicht.<sup>17</sup> 980 PatientInnen im Alter < 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall und PFO wurden entweder mit dem Amplatzer®-PFO-Occluder oder konservativ medikamentös mittels TFH oder OAK behandelt. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 31,2 Monate. Primärer Endpunkt war die Kombination aus erneutem nichttödlichem ischämischen Schlaganfall, tödlichem ischämischen Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation bzw. 45 Tagen nach Randomisierung. Insgesamt wurden in der Intention-to-treat-Analyse 25 primäre Endpunkte verzeichnet, 9 Ereignisse in der Gruppe mit PFO-Verschluss vs. 16 in der medikamentösen Gruppe (HR 0,49; 95%-KI = 0,22–1,11;  $p = 0,08$ ). Da allerdings 3 Ereignisse bei PatientInnen auftraten, welche in die Gruppe mit PFO-Verschluss randomisiert worden waren, aber keinen Verschluss erhielten, wurde eine Per-Protocol-Analyse angeschlossen. In dieser waren 20 primäre Endpunkte, davon 6 in der Verschlussgruppe und 14 in der konservativen Gruppe, zu verzeichnen (HR 0,3; 95%-KI = 0,14–0,96;  $p = 0,03$ ). Eine As-Treated-Analyse ergab einen noch deutlicheren Vorteil für die interventionell behandelten PatientInnen (HR 0,27; 95%-KI = 0,10–0,75;  $p = 0,007$ ). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten statistisch nichtsignifikant unterschiedlich auf (bei 23 % der interventionell behandelten PatientInnen vs. 21,6 % in der konservativen Gruppe). Die Rate von Vorhofflimmerepisoden war zwar in der Verschlussgruppe

höher, allerdings ohne statistische Signifikanz (3,0 % vs. 1,5 %;  $p = 0,13$ ).<sup>17</sup>

Weiters wurde 2013 die dritte prospektive, multizentrische, randomisierte Studie, das PC Trial, publiziert.<sup>18</sup> 414 PatientInnen im Alter < 60 Jahren mit Einschlusskriterien Schlaganfall oder periphere Embolie und PFO wurden entweder interventionell mit dem Amplatzer®-PFO-Occluder oder konservativ medikamentös (TFH oder OAK) behandelt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 48,6 Monate. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Tod, nichttödlichem Schlaganfall, TIA oder peripherer Embolie. Dieser wurde bei 7 PatientInnen der Verschlussgruppe vs. bei 11 PatientInnen der konservativen Gruppe (3,4 % vs. 5,2 %; HR 0,63; 95%-KI = 0,24–1,62;  $p = 0,34$ ) beobachtet. Schlaganfallrezidive erlitten 1 Patient der Verschlussgruppe und 7 PatientInnen der Medikamentengruppe (HR = 0,14; 95%-KI = 0,02–1,17;  $p = 0,07$ ). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse fanden sich statistisch nicht signifikant häufiger in der Verschlussgruppe (21,1 % vs. 17,6 %). Neu aufgetretenes VHF hatten 2,9 % der VerschlusspatientInnen und 1,0 % der nur medikamentös Behandelten ( $p = 0,16$ ).<sup>18</sup>

Eine Metaanalyse von CLOSURE I, RESPECT und des PC Trials zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil für den Schirmverschluss im Vergleich mit der konservativen Therapie für Schlaganfallrezidive (1,7 % vs. 2,9 %, relatives Risiko für den Schlaganfall 0,66 in der Verschlussgruppe;  $p = 0,171$ ), für eine TIA (RR = 0,77;  $p = 0,405$ ) und für die Mortalität (RR = 0,65;  $p = 0,458$ ).<sup>14</sup> Die kombinierte Rate für VHF betrug 3,7 %, das relative Risiko in der Verschlussgruppe war signifikant höher als in der Medikamentengruppe (3,5; 95%-KI = 1,47–8,35;  $p = 0,005$ ).<sup>14</sup>

Eine zweite Metaanalyse von CLOSURE I, RESPECT und des PC Trials<sup>19</sup> zeigte eine generell niedrige Schlaganfallrezidivrate in beiden Behandlungsgruppen (0,76 pro 100 Personenjahre in der Verschlussgruppe vs. 1,3 in der Medikamentengruppe – entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von lediglich 0,5 % pro Jahr beziehungsweise einer Number needed to treat von 200). Die relative Risikoreduktion für den Schlaganfall war mit 45 % in der Verschlussgruppe nicht statistisch signifikant niedriger. Die Intention-to-treat-Analyse deutet auf eine Überlegenheit der Verschlussbehandlung hin, allerdings nur für den kombinierten Endpunkt (HR 0,67; 95%-KI = 0,44–1,00).<sup>19</sup>

Dass der katheterinterventionelle Schirmverschluss im Vergleich mit der alleinigen medikamentösen Sekundärprävention nun aber doch einen Vorteil für die Schlaganfallrezidivprophylaxe darstellt, lässt sich nach drei aktuellen Studien, welche ihre Ergebnisse im September 2017 im New England Journal of Medicine publizierten, annehmen.

Eine dieser drei neuen Studien ist die nun als Langzeitanalyse publizierte und initial 2003 begonnene randomisierte RESPECT-Studie (RESPECT extended follow-up).<sup>20</sup> Nach der ersten Intention-to-treat-Analyse auf der Basis einer mittleren Beobachtungszeit von 2,1 Jahren konnte keine Reduktion der Rate der primären Endpunkte durch den Schirmverschluss erzielt werden. Dagegen fand sich nun in der längeren Nachbeobachtungszeit von 5,9 Jahren doch eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes (erneuter nichttödlicher ischämischer Schlaganfall, tödlicher ischämischer Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation bzw. 45 Tagen nach Randomisierung). Im Laufe der längeren Nachbeobachtungszeit wurde ein Anstieg der Schlaganfallrezidive bei jenen PatientInnen, welche interventionell behandelt wurden, von ursprünglich 9 auf 18 verzeichnet und von 16 auf 28 in der Vergleichsgruppe.

Errechnet wurde eine Risikoreduktion für jegliche ischämische Schlaganfallrezidive durch den Schirmverschluss um 45 % (HR 0,55; 95%-KI = 0,31–0,99;  $p = 0,046$ ) und für ausschließlich kryptogene ischämische Rezidive um 62 % (10 vs. 23 Ereignisse, HR 0,38; 95%-KI = 0,18–0,79;  $p = 0,007$ ). Eine TIA erlitten 17 der PatientInnen der Verschlussgruppe vs. 23 der konservativ Behandelten (HR 0,64; 95%-KI = 0,34–1,20;  $p = 0,16$ ). Die Subgruppenanalysen zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil des Schirmverschlusses vor allem für die Koinzidenz mit einem ASA, großem PFO und für PatientInnen unter TFH (im OAK-Vergleich). Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen in der Verschlussgruppe waren mit 0,9 % selten, die Inzidenz venöser Thrombembolien signifikant höher (18 vs. 4 Ereignisse, HR 3,48;  $p = 0,006$ ). In der Verschlussgruppe fanden sich 7 Fälle von VHF, in allen Fällen kam es zu einem Sistieren vor der Entlassung aus dem Krankenhaus. Wie in der ersten Studie zeigte sich auch nach längerem Follow-up keine statistisch erhöhte Rate von VHF (HR 1,47; 95%-KI = 0,64–3,37;  $p = 0,36$ ).<sup>20</sup>

Die Ergebnisdaten dieser Studie veranlassten die US-Gesundheitsbehörde FDA 2016, den Amplatzer®-PFO-Occluder zur Rezidivprophylaxe bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall und PFO in den USA zuzulassen.<sup>21</sup>

Die zweite prospektive, multizentrische, randomisierte Studie, welche den interventionellen Schirmverschluss mit einer medikamentösen Therapie verglich, war die CLOSE-Studie.<sup>11</sup> In dieser Studie wurden nur PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall im Alter zwischen 16 und 60 Jahren, welche nach kardiologischer Untersuchung ein großes PFO oder ein ASA aufwiesen, inkludiert ( $n = 663$ ). Der primäre Endpunkt war der tödliche oder nichttödliche Schlaganfall. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 5,3 Jahre. Die PatientInnen wurden auf 3 Gruppen randomisiert: PFO-Verschluss plus Langzeittherapie mit einem TFH oder TFH-Therapie alleine oder OAK (Randomisierungsgruppe 1), PatientInnen mit Kontraindikation für eine OAK wurden auf PFO-Verschluss plus TFH oder TFH-Therapie alleine (Randomisierungsgruppe 2) randomisiert, und PatientInnen mit Kontraindikation für einen Schirmverschluss wurden entweder mittels OAK oder TFH behandelt (Randomisierungsgruppe 3). In dieser Studie wurden 11 verschiedene Occluder verwendet. Postinterventionell erhielten alle PatientInnen eine duale Therapie mit TFH (75 mg Aspirin plus 75 mg Clopidogrel) für 3 Monate, danach eine Monotherapie mit einem TFH. Bei den nur medikamentös behandelten PatientInnen konnten alle verfügbaren TFH (ASS, Clopidogrel, ASS+Dipyridamol-Kombination) oder oralen Antikoagulanzen verwendet werden. Schlaganfallrezidive traten bei keinem/keiner der 238 PatientInnen mit PFO-Verschluss und bei 14 (davon 9 mit ASA) der 235 PatientInnen mit alleiniger TFH-Prophylaxe auf (HR 0,03; 95%-KI = 0–0,26;  $p < 0,001$ ). 5,9 % der PatientInnen erlitten prozedurale Komplikationen, die Zahl schwerer Komplikationen unterschied sich aber nicht signifikant ( $p = 0,36$ ). VHF mit Therapiebedürftigkeit von mehr als einem Monat zeigte sich häufiger in der Verschlussgruppe (11 vs. 2 PatientInnen, 4,6 % vs. 0,9 %;  $p = 0,02$ ) und trat bei 10 der 11 interventionell behandelten PatientInnen innerhalb eines Monats nach dem Verschluss auf.<sup>11</sup> Die dritte prospektive, multizentrische, randomisierte Vergleichsstudie, die GORE-REDUCE-Studie, rekrutierte 664 PatientInnen im Alter von 18 bis 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall.<sup>22</sup> 81,9 % der Studienpopulation hatte ein mittel-

großes bis großes PFO und 20,4 % ein ASA. Verglichen wurde die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle nach PFO-Verschluss plus TFH mit der Inzidenz unter alleiniger TFH-Therapie. Die verwendeten Devices waren entweder der Helex® Septal Occluder oder der Cardioform Septal Occluder. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 3,2 Jahre. Schlaganfallrezidive wurden bei 6 von 441 PatientInnen nach PFO-Verschluss und bei 12 der 223 konservativ Behandelten (1,4 % vs. 5,4 %, HR 0,23; 95%-KI = 0,09–0,62;  $p < 0,002$ ) registriert, dies entspricht einer relativen Risikoreduktion um 77 %. In dieser Studie wurden auch Neuroimagingbefunde ausgewertet, eine zerebrale Bildgebung (97,7 % MRT) wurde zu Beginn und nach 24 Monaten durchgeführt. Die Inzidenz neuer, klinisch manifester oder stummer zerebraler Infarkte wurde bei den interventionell behandelten PatientInnen relativ um 49 % verringert (5,7 % vs. 11,3 %; relatives Risiko 0,51; 95%-KI = 0,29–0,91;  $p = 0,04$ ). Klinisch stumme Infarkte waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt (4,4 % vs. 4,5 %;  $p = 0,97$ ). Schwere Nebenwirkungen traten bei 23,1 % der Verschluss- und 27,8 % der TFH-PatientInnen auf ( $p = 0,22$ ). 1,4 % der schweren Komplikationen waren mit der Intervention assoziiert. Blutungsereignisse und venöse Thrombembolien waren in beiden Vergleichsgruppen ähnlich verteilt. VHF wurde signifikant häufiger in der Verschlussgruppe detektiert (29 vs. 1 PatientInnen; 6,6 % vs. 0,4 %;  $p < 0,001$ ), in 83 % innerhalb von 45 Tagen nach dem Verschluss. Zwar war bei 59 % der PatientInnen nach 2 Wochen keine VHF mehr nachweisbar, jedoch erlitt ein Patient der PFO-Verschlussgruppe mit VHF ein Schlaganfallrezidiv.<sup>22</sup>

Eine Reihe von Metaanalysen, die 2017 und 2018 veröffentlicht wurden, stützen sich entweder auf alle fünf prospektiv randomisierten Studien (CLOSURE I, PC, RESPECT extend, CLOSE, REDUCE)<sup>23, 24</sup> oder auf jene vier Studien mit noch am Markt befindlichen Verschlussystemen (PC, RESPECT extend, CLOSE, REDUCE).<sup>25, 26</sup> Allen Metaanalysen gemeinsam ist, dass durch die interventionelle Therapie additiv zur medikamentösen Therapie im Vergleich mit der alleinigen medikamentösen Sekundärprophylaxe die Rate für Schlaganfallrezidive signifikant gesenkt werden kann. Geht man von den Ergebnissen einer der Fünf-Studien-Metaanalysen aus, ist eine relative Risikoreduktion für ein Schlaganfallrezidiv von 58 % zu erwarten (relatives Risiko: 0,42;  $p = 0,03$ ) und

eine Number needed to treat von 38 bei einer Beobachtungsdauer von mehr als 4 Jahren. Signifikant allerdings auch hier die Zunahme von neu entdecktem VHF (4,3 % vs. 0,7 %,  $p < 0,0001$ ) mit einer Number needed to harm von 29 bei einer Beobachtungsdauer von mehr als 4 Jahren.<sup>23</sup>

Einschränkend ist aber anzumerken, dass eine Metaanalyse der gepoolten, individuellen PatientInnen Daten aller 5 RCT derzeit noch ausständig ist. Somit sprechen die meisten prospektiv randomisierten Einzelstudien und Metaanalysen dafür, dass, unter Berücksichtigung definierter Kriterien, auch nach erstmaligem Schlaganfall die interventionelle Therapie von Vorteil ist. Geht man von der absoluten Risikoreduktion aus, dann ist der Nutzen quantitativ mit 0,6 % pro Jahr gering, entsprechend einer Number needed to treat von 168 in einem Jahr. Die Risikoreduktion für behindernde Schlaganfälle liegt noch deutlich niedriger. In der CLOSE-Studie kam in beiden Behandlungsarmen nur ein einziger behindernder Schlaganfall vor.

Allerdings ist eine Zunahme des Nutzens über die Jahre nicht auszuschließen (RESPECT-Studie)<sup>20</sup>; es fehlen aber Langzeitdaten (> 10 Jahre) aus Nachbeobachtungen randomisierter Studien. In einer rezenten Multizenterbeobachtung in den USA an 1.887 PatientInnen mit PFO-Verschluss lagen die Raten an lebensbedrohlichen Komplikationen (Herzbeutelamponade und Tod) bei knapp 1 %. Weitere 2 % erlitten einen Herzinfarkt, eine Pulmonalembolie und/oder Sepsis bzw. Endokarditis.<sup>27</sup>

### Therapeutische Prinzipien und praktisches Management

Generell ist auch bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall und PFO vor allem in Hinblick auf Therapieentscheidungen eine Risikostratifizierung auf Basis der Ätiologie des Schlaganfalls, des Risikofaktorenprofils, echokardiografischer und bildgebender zerebraler Untersuchungsmethoden von Wichtigkeit. Die medikamentöse Veränderung der Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktion kann mittels TFH oder einer OAK durchgeführt werden. Daneben bieten interventionelle Therapieformen (chirurgischer Verschluss oder – in den letzten Jahren bevorzugt eingesetzt – der katheterinterventionelle Schirmverschluss) die Möglichkeit, das PFO als modifizierbaren Risikofaktor für den Schlaganfall zu behandeln. Für das therapeutische Vorgehen sind von Be-

deutung: die für den Schlaganfall wahrscheinlichste ätiologische Zuordnung, Alter der PatientInnen, die Größe des Rechts-links-Shunt und Faktoren, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko beinhalten.

**Schlaganfallätiologie:** Die Diagnose kryptogener Schlaganfall und mögliche paradoxe zerebrale Embolie über einen Rechts-links-Shunt setzt eine umfangreiche neurologische Abklärung voraus. Die ursprüngliche Definition des kryptogenen Schlaganfalls nach der TOAST<sup>28</sup> oder ASCOD-Klassifikation<sup>29</sup> wurde von der Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group modifiziert und als Hypothesenpapier publiziert.<sup>30</sup> Wichtigste Parameter für die Annahme eines kryptogenen Schlaganfalls und embolischen Schlaganfalls ungeklärter Ursache (Embolic Stroke of undetermined Source, ESUS) sind: Nachweis eines nichtlakunären Infarktes in der zerebralen Bildgebung, Ausschluss einer symptomatischen und hämodynamisch relevanten Hirnarterienobstruktion oder Dissektion, Ausschluss einer kardialen Emboliequelle, vor allem von VHF, und Ausschluss seltener Schlaganfallursachen. Dies setzt eine umfangreiche Diagnostik inklusive zerebraler CT oder MRT, Bildgebung der extra- und intrakraniellen Hirnarterien mittels CTA, MRA oder Ultraschall, transösophagealer Echokardiografie und erweitertem Laborstatus inklusive Thrombophilie-Screening sowie einer umfassenden rhythmologischen Abklärung voraus.

Studien zeigten, dass PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall signifikant häufiger ein in der Akutphase nicht detektiertes VHF aufweisen, wenn eine prolongierte EKG-Diagnostik angewendet wird. Im Rahmen der CRYSTAL-AF-Studie (221 PatientInnen, mittleres Alter 61,6 Jahre) wurde anhand implantierter Eventrecorder nach 6 Monaten bei 8,9 %, nach 12 Monaten bei 12,4 % und nach 36 Monaten bei 30 % ein VHF nachgewiesen. Die Subgruppenanalyse ergab kein häufigeres Auftreten von VHF bei PatientInnen mit PFO.<sup>31</sup>

Für die Beurteilung auf Vorliegen von permanentem oder paroxysmalem VHF schlagen die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 folgendes Vorgehen bei Schlaganfall vor: EKG-Ableitung, falls hierbei kein VHF nachgewiesen wird, ein Langzeit-EKG für mindestens 72 Stunden (Class 1, Level B, Definition nach ESC-Klassifikationskriterien) und falls hierbei kein VHF: Langzeit-EKG-Monitoring durch nichtinva-

sive Monitore oder implantierte Loop-Recorder (Class IIa, Level B, Definition nach ESC-Klassifikationskriterien).<sup>32</sup>

### Klinische Kriterien und Alter der PatientInnen:

Im Rahmen der RoPE-Studie wurde ein 10-Punkte-Risikoscore zur Identifizierung von PatientInnen mit Schlaganfall aufgrund einer paradoxen zerebralen Embolie entwickelt und somit eine Unterscheidung zu PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall und PFO als Zufallsbefund versucht.<sup>33</sup>

Die obere Altersgrenze der rezenten Studien zum PFO-Verschluss in der Sekundärprävention nach Schlaganfall lag bei 60 Jahren.

### Definition der Shuntgröße und morphologische Konditionen mit erhöhtem Schlaganfallrisiko:

Der Vorteil einer interventionellen Therapie wurde nach den neuen 2017 publizierten Studien vor allem bei PatientInnen mit großem Shunt und/oder assoziiertem ASA nachgewiesen. Die Größe des PFO und des Shuntvolumens wurde anhand der Anzahl der übergetretenen Kontrastmittelbläschen (Mb) definiert. Zusammenfassend wurde in den rezenten Studien ein PFO als klein bei Übertritt einzelner Mb ( $< 6^{22}$  bzw.  $< 10^{17}$ ), mittelgroß bei mehreren Mb (6–25<sup>22</sup> bzw. 10–20<sup>17</sup>) oder groß bei zahlreichen Mb ( $> 25^{22}$ ,  $> 20^{17}$  bzw.  $> 30^{11}$ ) klassifiziert. Da in der Routine dieses Verfahren meist nicht zur Anwendung kommt, ist eine Umsetzung für den praktischen Alltag notwendig. Die Diagnose und die Größenbestimmung eines intrakardialen Shunts kann neben dem Ausmaß des Kontrastmittelübertrittes auch mittels Ultraschall mit Farbdoppler und morphologisch durch Ausmessung der Kanalbreite des PFO (Distanzbestimmung Septum primum–Septum secundum in Millimeter) durchgeführt werden. Echokardiografische Befunde sollten demnach eine Shuntquantifikation wie zum Beispiel „kleines, mittelgroßes oder großes PFO“ beinhalten. Nach Experten- und Expertinnenmeinung (Österreichische Kardiologische Gesellschaft) ist ein PFO mit Kanalbreite von  $\leq 2$  mm als klein einzustufen. Bei mittelgroßen Shunts könnten additive Risikofaktoren, für welche ein erhöhtes Risiko für den Rechts-links-Shunt evaluiert wurden, für die Überlegung zur interventionellen Therapie einbezogen werden: hypermobiles Vorhofseptum, Kanallänge, persistierende Venenklappe im rechten Vorhof (Eustachische Klappe).

### Selektion und Indikation für den katheterinterventionellen Schirmverschluss

Um eine korrekte Selektion für den interventionellen Schirmverschluss zu gewährleisten, sollte diese interdisziplinär nach neurologischen und kardiologischen Kriterien durchgeführt werden. Die Entscheidung für oder gegen den PFO-Verschluss sollte schließlich immer individualisiert getroffen werden. Therapieentscheidungen, vor allem, wenn es sich um die Überlegung einer invasiven Therapie handelt, sollten sich ausschließlich auf die Ergebnisse großer randomisierter Studien stützen, wobei die ersten dieser prospektiv randomisierten Studien (CLOSURE I, RESPECT, PC Trial) keinen Beweis erbrachten, dass der katheterinterventionelle Verschluss einer medikamentösen Therapie überlegen ist. Allerdings wiesen diese Studien eine Reihe methodischer Probleme, statistischer Schwächen und somit Diskussionspunkte auf. Trotzdem haben auf der Basis dieser Studienergebnisse sowohl die FDA als auch die Europäische Kardiologische und Neurologische Gesellschaft Behandlungsalgorithmen hinsichtlich des medikamentösen und interventionellen Vorgehens in der Primär- und Sekundärprävention bei PatientInnen mit TIA oder Schlaganfall und PFO publiziert. Gemeinsamer Tenor dieser Experten- und Expertinnengremien, bekräftigt in den Richtlinien des American College of Chest Physicians (ACCP, 2012)<sup>34</sup>, war, dass bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen mit PFO oder ASA keine Behandlungsbedürftigkeit mit antithrombotischen Medikamenten oder einer interventionellen Therapie besteht. Auch sollten PatientInnen mit erstmaligem Schlaganfall und PFO oder ASA konservativ medikamentös mit TFH behandelt werden. Erst bei Schlaganfallrezidiv(en) sollten weitere Therapieformen wie die OAK oder der interventionelle Verschluss zum Einsatz kommen. Für PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall, PFO und tiefer Beinvenenthrombose wurde entsprechend den ACCP-Guidelines von 2012 eine OAK für 3 Monate und der PFO-Verschluss als Therapie der Wahl, falls keine OAK oder nur Acetylsalicylsäure möglich ist, empfohlen.<sup>35</sup> Ferner empfahl die American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA, 2011), die OAK nur bei HochrisikopatientInnen mit dafür entsprechender Indikation wie Gerinnungsstörung mit erhöhtem thrombotischen Risiko dafür einzusetzen.<sup>36</sup> Das letzte Update der AHA/ASA 2014 wurde auch

Tab. 2: Empfehlungen: persistierendes Foramen ovale

	Evidenzgrad (Klasse I–IV), Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Die Behandlung eines PFO (mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma, ASA) bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen ist aus neurologischer Sicht nicht indiziert. Prothrombotische Risikofaktoren (z. B. hormonelle Kontrazeptiva, Nikotinabusus) und Konditionen, die das Risiko einer paradoxen zerebralen Embolie erhöhen können, sollen vermieden werden (z. B. durch Thromboseprophylaxe bei längerer Immobilisation).	IV, GCP
Für PatientInnen mit PFO (mit oder ohne ASA), erstem zerebrovaskulär ischämischen Ereignis und ohne thromboembolische Kondition mit Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation (OAK) ist die lebenslange Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers (TFH) zu empfehlen.	II, B
Bei PatientInnen mit erstem zerebrovaskulär ischämischen Ereignis, Alter ≤ 60 Jahren, großem PFO oder PFO plus ASA reduziert der interventionelle Verschluss (Schirmverschluss) das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv, führt aber auch zu einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern (VHF).	I
Unter Berücksichtigung der geringen absoluten Risikoreduktion (0,6 % pro Jahr), des Interventionsrisikos und Risikos einer postinterventionellen VHF (fehlende Langzeitdaten) kann der interventionelle Verschluss (Schirmverschluss) als erste Behandlungsoption in ausgewählten Fällen erwogen werden.	I, C
Für PatientInnen mit erstem zerebrovaskulär ischämischen Ereignis und PFO und zusätzlicher tiefer Beinvenenthrombose wird eine OAK nach den entsprechenden gültigen Richtlinien (aktuell mindestens 3 Monate) empfohlen (I, A). Danach oder bei Kontraindikation für eine OAK kann ein interventioneller Verschluss (Schirmverschluss) in Erwägung gezogen werden.	IV, GCP
Für PatientInnen mit PFO und rezidivierenden zerebrovaskulären Ereignissen unter TFH ist eine Reevaluierung der Schlaganfallursache durchzuführen. Sollte weiterhin eine paradoxe zerebrale Embolie als wahrscheinlichste Schlaganfallursache vorliegen, kann der interventionelle Verschluss (Schirmverschluss) in Erwägung gezogen werden.	I, A
Die Voraussetzungen für einen katheterinterventionellen (Schirm-) Verschluss sind: a) präinterventionelle interdisziplinäre (kardiologisch neurologische) PatientInnenauswahl, b) exakte Abklärung bezüglich „paradoxe zerebraler Embolie als wahrscheinlichste Schlaganfallursache“ und kein Nachweis alternativer Schlaganfallursachen, c) Nachweis eines nichtlakunären Infarktes nach zerebraler Bildgebung, d) Lebensalter (bevorzugt ≤ 60 Jahre), e) kein minimaler Rechts-links-Shunt f) präinterventionelle exakte PatientInnenaufklärung, vor allem bezüglich eventueller Risiken (z. B. mögliches postinterventionelles VHF), g) lebenslange Fortführung der Sekundärprophylaxe mit TFH auch nach erfolgreicher Intervention, h) postinterventionelle kardiologische (transösophageale Echokardiografie, EKG) und neurologische Kontrollen, i) empfehlenswert ist die Datendokumentation im Langzeitverlauf im Rahmen prospektiver, randomisierter Studien oder standardisierter und kontrollierter Register.	IV, GCP

noch ohne Einbeziehung der RESPECT-Ergebnisse publiziert.<sup>37</sup> Die American Society of Echocardiography and the Society for Cardiac Angiography and Interventions gab 2015 Richtlinien für die echokardiografische Beurteilung des atrialen

Septumdefekts und PFO einschließlich Indikationen und Kontraindikationen für die Verschluss-therapie heraus.<sup>38</sup>

Zu erwarten ist eine Adaption nationaler und internationaler Guidelines, nachdem sich nun

2017 eine Trendwende zugunsten der interventionellen Therapie nach den Ergebnissen der letzten prospektiv randomisierten Studien (RESPECT extended follow-up, CLOSE, GORE-REDUCE) und deren Metaanalysen ergibt. In Kenntnis der CLOSE- und GORE-REDUCE-Daten findet sich bereits auf der Webseite der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) seit September 2017 der Vermerk, „dass die Ergebnisse dieser beiden Studien klare Konsequenzen für die Sekundärprävention des Schlaganfalls vor allem bei jüngeren PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale haben werden.“<sup>39</sup> Die 2017 publizierten Studien unterschieden sich von den Voruntersuchungen durch höhere Fallzahlen, eine längere Beobachtungsdauer und eine strengere Auswahl der StudienteilnehmerInnen. Unabhängig voneinander ergaben die Auswertungen dieser drei Studien, dass der PFO-Verschluss für die Prävention von Schlaganfallrezidiven auch nach erstmaligem Ereignis von Vorteil sein kann. Die Überlegenheit der interventionellen Therapie wurde vor allem bei unter 60-jährigen PatientInnen mit großem PFO oder ASA nachgewiesen.

**Postinterventionelles Management:** Die am meisten beachtete Nebenwirkung des PFO-Verschlusses ist das Auftreten eines neuen VHF. Kausal diskutiert wird unter anderem, dass das Schirmchen während der Einheilung (Entzündung) zur „elektrischen Irritation“ führen kann. Das postinterventionelle VHF fand sich statistisch signifikant häufiger im Rahmen der CLOSURE-I-Studie und in der Metaanalyse aus CLOSURE-I, RESPECT und PC Trial (RR 3,5). Im Verlauf von über 10 Jahren scheint die Implantation eines Devices aber mit keiner Zunahme der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität verbunden zu sein.<sup>40</sup>

Auch nach den neuen Studienergebnissen war der PFO-Verschluss statistisch signifikant häufiger mit VHF, mit einer Rate von 4,6 % vs. 0,9 % nach der CLOSE-Studie und 6,6 % vs. 0,4 % nach der GORE-REDUCE-Studie, assoziiert. Nur im Rahmen der ersten RESPECT-Studie und der Folgestudie mit längerem Follow-up (RESPECT extended follow-up) war keine statistisch erhöhte Rate von VHF nachgewiesen worden. Weiters wurde die Zunahme von VHF zumeist periprozedural oder nach dem Eingriff beobachtet, war hauptsächlich selbstlimitierend und selten mit klinischen Komplikationen verbunden. Da aber keine systematischen Langzeitbeobachtungen

unter Einsatz von Holter-EKG oder Langzeit-EKG-Detektionen vorliegen, ist eine endgültige Bewertung des VHF-Risikos nach PFO-Verschluss derzeit nicht möglich.

Nach Experten- und Expertinnenmeinung (Österreichische Kardiologische Gesellschaft) wäre zur Observanz eines möglichen postinterventionellen VHF zu empfehlen: EKG-Kontrolle am Tag nach erfolgter Intervention (meist auch Entlassungstag), Langzeit-EKG für 24 Stunden ambulant in der ersten postinterventionellen Woche und regelmäßige Pulskontrollen.

Einige Zentren führen routinemäßig am ersten postinterventionellen Tag eine transthorakale Echokardiografie und 6 Monate nach dem Schirmverschluss eine kardiologische (inklusive TEE) und neurologische Kontrolle durch.

#### Konservativ medikamentöse Therapie

Nachdem Daten aus Langzeitstudien derzeit nicht vorliegen, ist auch nach erfolgtem katheterinterventionellem Schirmverschluss eine lebenslange Sekundärprävention mit einem TFH fortzuführen. PatientInnen, bei denen keine Indikation für einen katheterinterventionellen Schirmverschluss besteht, werden ebenfalls lebenslang medikamentös behandelt, wobei in erster Linie nach Experten- und Expertinnenmeinung aufgrund des fehlenden eindeutigen Nachweises einer Überlegenheit der OAK und des höheren Blutungsrisikos die Sekundärprävention mittels ASS vorzuziehen ist (Tab. 2).

### Detektion von Vorhofflimmern beim kryptogenen Hirninfarkt

#### Einleitung

In Österreich ereignen sich circa 20.000 Schlaganfälle pro Jahr, und in etwa 20 % ist eine kardiogene Embolie bei Vorhofflimmern (VHF) die zugrunde liegende Ursache.<sup>41</sup> In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass auch beim zunächst als „kryptogen“ klassifizierten Hirninfarkt<sup>42</sup> nicht selten ein unerkanntes paroxysmales VHF vorliegt und die Detektionsrate in enger Korrelation zur Dauer der EKG-Ableitungen steht.<sup>43, 44</sup> SchlaganfallpatientInnen mit unentdecktem VHF haben unbehandelt ein vergleichsweise hohes Schlaganfallrezidivrisiko.<sup>45</sup> Bei Nachweis von VHF und Start einer oralen Antikoagulation kann im Vergleich zu Placebo eine relative Risikoreduktion von 70–80 % erreicht werden.<sup>37</sup>

In Anbetracht der therapeutischen Relevanz ist deshalb eine Intensivierung der rhythmologischen Diagnostik insbesondere bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall notwendig.

#### Bisherige Empfehlungen zum Langzeit-EKG-Monitoring nach Schlaganfall

Bisherige Empfehlungen nationaler und internationaler Gesellschaften zum Langzeit-EKG-Monitoring nach Schlaganfall blieben großteils vage und divergierten zum Teil stark voneinander. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die European Stroke Organisation empfehlen neben dem Standard-12-Kanal-EKG bei Aufnahme ein kontinuierliches EKG-Monitoring auf der Stroke Unit und ein Langzeit-EKG bei dringendem Verdacht auf paroxysmales VHF ohne Angaben zur Dauer des EKG-Monitorings.<sup>46, 47</sup> Die American Heart Association schlägt für PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall ein 30-Tage-EKG-Monitoring innerhalb von 6 Monaten nach dem Index-Ereignis vor.<sup>37</sup> In den 2016 überarbeiteten Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) wird für alle PatientInnen nach ischämischem Schlaganfall/TIA ein VHF-Screening mittels eines Ruhe-EKG, gefolgt von einem kontinuierlichen EKG-Monitoring für mindestens 72 h, empfohlen.<sup>32</sup> Bei PatientInnen nach ischämischem Schlaganfall kann gemäß ESC der Einsatz eines externen EKG-Langzeit-Monitorings oder eines implantierbaren Loop-Recorders zur Detektion von VHF in Erwägung gezogen werden. In einer erst kürzlich veröffentlichten Publikation äußern sich die Arbeitsgemeinschaft Herz und Hirn der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft spezifischer zu der Frage, bei welchen PatientInnen ein Langzeitmonitoring zum Einsatz kommen sollte.<sup>48</sup>

#### Prädiktoren zur Detektion von Vorhofflimmern

In der klinischen Praxis ist es nicht einfach, kontinuierliche EKG-Ableitungen über 30 Tage oder ein invasives EKG-Monitoring bei allen PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall regelhaft umzusetzen. Der hohe personelle und finanzielle Aufwand, die Compliance der PatientInnen und die Wahrscheinlichkeit, VHF nach ischämischem Schlaganfall erstmals nachzuweisen, spielen hierbei eine wesentliche Rolle.

**Tab. 3: Prädiktoren zur Detektion von Vorhofflimmern**

Risikofaktor	Kriterium	Hazard Ratio	Referenz
Alter	> 75 Jahre	4	Andrade J et al. <sup>49</sup> Thijs VN et al. <sup>50</sup>
Alter	> 60 Jahre	2	Favilla CG et al. <sup>51</sup> Thijs VN et al. <sup>50</sup>
Zerebrale Bildgebung	multilokuläre Infarkte früherer kortikaler oder zerebellärer Infarkt	5,6	Favilla CG et al. <sup>51</sup>
Ejektionsfraktion	< 40 %	3,6	Miller DJ et al. <sup>52</sup>
Vorhofdilatation	> 45 mm	3,6	Poli S et al. <sup>53</sup>
SVES im Holter	> 360/24 Stunden	3,9	Thijs VN et al. <sup>50</sup> Kochhäuser S et al. <sup>54</sup> Gladstone DJ et al. <sup>55</sup>
Atriale Runs im Holter	> 20 sukzessive Schläge/24 Stunden	2,7	Poli S et al. <sup>53</sup>
NT-proBNP	> 360 ng/L	5,7	Svennberg E et al. <sup>56</sup> Rodriguez-Yanez M et al. <sup>57</sup>

- PatientInnen mit supraventrikulärer Extrasystolie (SVES) oder supraventrikulärer Tachykardie („atrial runs“) zeigen häufiger im Verlauf ein VHF und sind mit einer gehäuften Detektionswahrscheinlichkeit von VHF assoziiert.<sup>50, 54, 55</sup> Die Anzahl der SVES für eine hohe Wahrscheinlichkeit zum Nachweis von VHF (24-h-Holter-EKG oder Stroke-Unit-Monitoring mit quantitativer Auswertung) divergiert in der Literatur: > 540<sup>54</sup>, > 480 (deutsche Empfehlungen 2017); allerdings kann man > 500 SVES auch bei 15 % der PatientInnen ohne VHF detektieren (Gladstone DJ et al.)<sup>55</sup>; darüber hinaus soll die Anzahl „atrialer Runs“ präziser angegeben werden (z. B.  $\geq 1$  Run mit > 20 sukzessiven Schlägen).<sup>53</sup> Im Konsens wurden > 500 SVES und/oder  $\geq 1$  Run mit > 20 sukzessiven Schlägen pro 24 Stunden als hohe Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von VHF gewertet und als Kriterien für die Indikation des EKG-Langzeit-Monitorings herangezogen.
- Ein linksatrialer Durchmesser von  $\geq 45$  mm im parasternalen Längsschnitt ist als Cut-off gebräuchlich. Vorteile dieser Messung: a) einfach, b) auch durch den Anfänger zu evaluieren und c) die vorliegende breite Datenlage. Nachteile dieser Messung: orientiert sich nicht an Körpergröße/-gewicht. Der Left Atrial Volume Index (LAVI) gilt als verlässlicherer Parameter ( $\geq 42$  ml/m<sup>2</sup>)<sup>58</sup>: Es besteht eine gute und rezente Datenlage zur

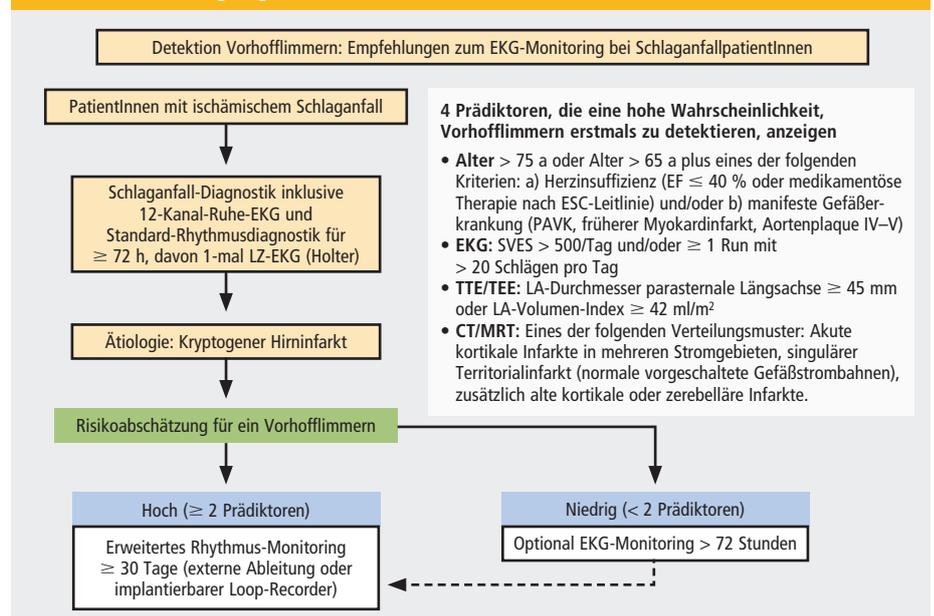
Zielsetzung der nachfolgend dargestellten österreichischen Empfehlungen ist es deshalb, in der Gruppe der PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall jene PatientInnen zu definieren, die eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für die Detektion von VHF aufweisen, um einen möglichst effizienten Einsatz des aufwändigen Langzeit-EKG-Monitorings zu gewährleisten. Folgende klinische, laborchemische, EKG- und echokardiografische Parameter sowie Befunde in der zerebralen Bildgebung (Infarktmuster) haben sich als relevante Prädiktoren erwiesen: Alter, BNP bzw. NT-proBNP, embolisches Hirninfarktmuster, Ejektionsfraktion < 40 %, Vorhofdilatation, supraventrikuläre Extrasystolen und atriale Runs im EKG. Die Hazard Ratios und Referenzen sind in **Tabelle 3** angeführt.

medikamentöse Therapie nach ESC-Leitlinie) und/oder b) manifeste Gefäßerkrankungen (PAVK, früherer Myokardinfarkt, Aortenplaque IV–V). Andere Risikofaktoren und Prädiktoren, die in Populationsstudien signifikant mit dem Auftreten von VHF assoziiert waren (u. a. Hypertonie, Diabetes), wurden nicht aufgenommen, da die Stärke und das Bestehen eines Zusammenhangs mit der Detektionswahrscheinlichkeit von VHF bei PatientInnen nach (kryptogenem) Schlaganfall nicht untersucht oder nicht konsistent waren.

### Diskussion und Konsens im Experten- und Expertinnengremium zu den einzelnen Parametern

- Das PatientInnenalter ist der stärkste Prädiktor für den Nachweis von VHF und soll für die Dauer des EKG-Monitorings berücksichtigt werden.<sup>49, 50</sup> Bei einem Alter > 75 Jahre ist die Wahrscheinlichkeit, VHF erstmals nachzuweisen, hoch, bei einem Alter < 60 Jahre dagegen vergleichsweise gering. Bei einem Alter von 65 bis 75 Jahre sollte noch mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen, dass eine hohe Wahrscheinlichkeit, VHF erstmals nachzuweisen, gegeben ist: a) Herzinsuffizienz (EF  $\leq 40$  % oder

**Abb.: Entscheidungsalgorithmus**



Rekurrenz von VHF nach Kardioversion und nach Pulmonalvenenisolation. Vorteile: Der LAVI ist vonseiten der Echokardiografeure favorisiert. Nachteile: nicht sehr verbreitet, schwieriger zu messen.

- Multilokuläre Infarkte, besonders wenn sie in mehreren Gefäßterritorien zu finden sind und kortikale Hirnareale betreffen, sprechen für eine kardiale Emboliequelle. Große Territorialinfarkte sind ebenfalls häufig Folge von (paroxysmalem) VHF, insbesondere nach Ausschluss einer arterio-arteriellen Ätiologie.<sup>59</sup> Wenn gleichzeitig in der zerebralen Bildgebung alte kortikale oder zerebelläre Infarkte zu finden sind, ist dies ein robuster Hinweis auf ein mögliches, paroxysmales VHF.<sup>51</sup>
- Ein NT-proBNP > 125 ng/l weist eine Sensitivität von 75,5 %, Spezifität von 37 % und einen negativ prädiktiven Wert von 92 % für die Prädiktion von VHF nach Schlaganfall auf.<sup>56</sup> Aufgrund der starken Überlappung der NT-proBNP-Werte bei PatientInnen mit und ohne VHF und den häufig erhöhten Werten bei älteren PatientInnen sowie in der Akutphase des Schlaganfalls, ist ein Cut-off-Wert für NT-proBNP schwer festzulegen. Da zudem nur retrospektiv erhobene Daten vorliegen, müssten die Cut-off-Werte noch prospektiv validiert werden. Aus diesem Grund wurde der Biomarker NT-proBNP für die Dauer des EKG-Monitorings nicht berücksichtigt. Anzuführen ist jedoch, dass niedrige NT-proBNP-Werte eine negativ prädiktive Bedeutung für den Nachweis von VHF haben.

### Empfehlungen zum EKG-Langzeit-Monitoring beim kryptogenen Schlaganfall

Der neue österreichische Algorithmus orientiert sich an den deutschen Empfehlungen, fokussiert aber auf PatientInnen mit kryptogenem Hirninfarkt (Abb.). Die einzelnen Komponenten des Entscheidungsalgorithmus (niedrige oder hohe Vortestwahrscheinlichkeit für den Nachweis von VHF) basieren auf wissenschaftlichen Studien, der gesamte Entscheidungsprozess ist jedoch bislang nicht validiert.

Ein verlängertes Rhythmusmonitoring (nichtinvasive Ableitung 30 Tage oder implantierbarer Eventrecorder) wird beim kryptogenen Hirninfarkt bei Vorliegen von zumindest 2 der angeführten 4 Prädiktoren (hohe Detektionswahrscheinlichkeit

von VHF) empfohlen, sofern der Patient/die Patientin für eine Antikoagulation geeignet ist. Das Monitoring sollte möglichst zeitnah zum Infarkt erfolgen, da hiermit möglicherweise eine bessere Ausbeute gegeben ist. Bereits im Vorfeld sollten entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften alle PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall ein Standard-12-Kanal-EKG bei Aufnahme erhalten, gefolgt von einem kontinuierlichen EKG-Monitoring für 72 Stunden (EKG-Monitoring Stroke Unit/Holter-EKG).

## Evidenzbasierte Neurorehabilitation

### Einleitung

Rehabilitation nach einem Schlaganfall stellt ein Bündel von Maßnahmen dar, die darauf abzielen, die akute bzw. notfallmäßig begonnene Behandlung weiterzuführen und Maßnahmen einzuleiten, die etwaige Schäden, die im Gehirn entstanden sind, bestmöglich ausgleichen. Das Ziel ist, diese allgemeinen und speziellen Maßnahmen möglichst ohne zeitliche Unterbrechung zur Akuttherapie zu setzen, um den PatientInnen eine bestmögliche Rückkehr in ihre frühere oder neu adaptierte persönliche und soziale Umgebung zu ermöglichen. Dieses Bündel ermöglicht eine fortgesetzte Partizipation am persönlichen, familiären, beruflichen und sozialen Geschehen und kennzeichnet die Rehabilitation.<sup>60</sup> Eine möglichst frühzeitige Einbindung des Patienten/der Patientin und der Angehörigen ist erforderlich. Man unterscheidet eine Frührehabilitation und eine Spät- oder Langzeitrehabilitation. Diese Begriffe werden unterschiedlich verwendet und haben keine definierte biologische Grundlage. Sie sind dennoch wichtig, um institutionelle, kassenrechtliche und soziale Ansprüche zu definieren. Für eine wissenschaftlich fundierte Behandlungsrichtlinie ist es sinnvoller, die Begriffe Neuroreparatur (Neural Repair), Neuroplastizität (Neuroplasticity) und Neuroerholung (Neurorecovery) zu verwenden. Damit ist gemeint, dass in der Rehabilitation die in der akuten Phase des Schlaganfalls wichtige Phase der Neuroprotektion weitgehend beendet ist, und die Phase der Reparatur beginnt.<sup>61</sup> Das bedeutet, dass das Ziel, das Absterben der Neuronen zu verhindern, allmählich dem Ziel der Reorganisation neuraler Systeme weicht.<sup>62</sup> Damit ist ein Bezug zur Kontinuität des biologischen Geschehens und des klinischen Verlaufs hergestellt.

Viele Schlaganfall-Experten und -Expertinnen meinen, dass Rehabilitation von der Akuttherapie nicht nur zeitlich, sondern auch beruflich abgegrenzt ist und durch andere medizinische Professionen und/oder Institutionen übernommen wird. Dies ist aus der Sicht der Kontinuität der Behandlung nicht optimal, im organisatorischen Alltag jedoch zumeist durch die Limitierung der Ressourcen am Akutkrankenhaus bedingt. Viele AkutmedizinerInnen und auch AkutneurologInnen fühlen sich nach wie vor im „Fronteinsatz“ und meinen, die Rehabilitation findet irgendwo hinter den Linien statt. Dadurch wurde die tradierte Vorstellung der „Anschlussrehabilitation“ auch für den Schlaganfall begründet, also ein konsekutives Modells der Versorgung. Der Blick auf das biologische Geschehen nach Schlaganfall erlaubt aber, nun auch eine sehr frühe (oft innerhalb von 24 Stunden einsetzende) Rehabilitation zu begründen. Dadurch entsteht eine Überlappung zwischen Neuroprotektion und neurologischer Erholung (Neurorecovery). Dies ist wichtig, unter anderem für den frühen medikamentösen Einsatz (siehe unten).

In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich zwei wesentliche Änderungen ergeben:

1. Die Möglichkeit, mittels verbesserten Imagings die reparativen Vorgänge im Gehirn genauer darzustellen, zeigte vor allem, dass der Schutz der neurovaskulären Einheit vor ischämischer Schädigung vordringlich ist. Die Penumbra kann häufig Stunden, gelegentlich sogar bis zu 24 Stunden, nach dem Schlaganfall durch Rekanalisierung von Gefäßverschlüssen besonders bei guter Kollateralisierung, gerettet werden. Passive Maßnahmen (Lagerung, verbesserter Kapillarfluss durch vorübergehende Blutflusserhöhung) oder aktive Maßnahmen (neuroprotektive Maßnahmen bei rekanalisierten arteriellen Gefäßen) sind hier neu zu bewerten, und klinische Studien dazu sind im Gange. Weiters gibt es die Möglichkeit, reparative Medikamente zu applizieren, wobei sich auch hier schon jetzt einige (wenige) Möglichkeiten abzeichnen. Von diesen sind Stammzelltherapie, Gene-based Therapien, monoklonale Antikörper, Extrakte aus biologischem Tiergewebe und andere „recovery enhancers“ zu erwähnen.<sup>61</sup> Insgesamt haben wir heute mit dem molekularen, dynamischen Imaging die Möglichkeit, in einer bisher noch nie dagewesenen Präzision, die pathophysiologischen Vorgänge im Detail und im zeitlichen

Ablauf darzustellen und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Demgegenüber ist die Beobachtung, dass mehr als 1.000 neuroprotektive Trials ohne Erfolg waren, neu zu sehen und zu bewerten.<sup>61</sup>

2. 2017 wurden neue globale und europäische Dokumente erstellt, die das Wesentliche der Rehabilitation, insbesondere aus der Sicht der Betroffenen und deren Angehörigen, festlegten. Seitens der WHO das Dokument „Rehabilitation 2030“<sup>63</sup> und der Stroke Alliance for Europe (SAFE) „Report on Stroke in Europe“<sup>64</sup>, das ESO SAFE Stroke Action Program for Europe 2018–2030 (derzeit laufende Konsensuskonferenzen)<sup>65</sup> legen die Notwendigkeit und Wichtigkeit der Neurorehabilitation nach Schlaganfall fest. Auch das Dokument „Global Stroke Bill of Rights“ der WSO fordert Assessment, Rehabilitation und Partizipation als Grundrecht der PatientInnen nach Schlaganfall.<sup>66</sup>

Die hier vorliegende Behandlungsrichtlinie ist großteils konsensorientiert, denn die allermeisten Empfehlungen haben wenig oder keine solide wissenschaftliche Evidenz. Das hat damit zu tun, dass Zeitpunkt des Beginns der Intervention, Häufigkeit und Intensität der Intervention sowie Dauer und Kombination mit anderen Maßnahmen jeweils gesondert ausgewiesen werden müssen, wenn man fordert, dass kontrollierte Studien diese Empfehlungen absichern müssen. Beispielsweise stellt die Kontroverse über die möglichen negativen Effekte der sehr frühen Mobilisation (< 24 h) keinesfalls die frühe Mobilisation (nach etwa 24 Stunden) infrage. Viele detailliertere Studien sind im Gang oder in Planung, etliche sind bereits durchgeführt worden, jedoch mit kleinen Fallzahlen und ohne klinisch relevante Endpunkte. Dies erfordert nun ein graduelles Abweichen von GRADE-Konzepten und anderen Leitlinienprinzipien, indem wir voraussetzen, dass die meisten Empfehlungen Klasse III und Level C sind. Dort, wo höhere Evidenz vorliegt, wird dies im Text ausgewiesen. Ansonsten aber folgen wir den Best Practice Recommendations der Canadian Stroke Society.<sup>67</sup>

### **Stroke Units und Frührehabilitation**

Stroke Units (SU) reduzieren Mortalität und Behinderung. In einer umfassend ausgestatteten SU wird nicht nur Akutdiagnostik und -therapie

durchgeführt, sondern auch gezielte Pflege und Rehabilitation.

1. Dies ist durch eine entsprechend festgelegte personelle Besetzung sichergestellt, die Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, aber auch Psychologen und Sozialarbeiter inkludiert. Manche Kliniken haben auch Musiktherapie eingeführt. Alle PatientInnen sollen ein möglichst frühes Assessment mittels neurologischer Untersuchung und der Verwendung von bewährten und geprüften Skalen und Scores erhalten.
2. Regelmäßige (zumindest wöchentliche) Teambesprechungen mit dem leitenden Neurologen/der leitenden Neurologin und anderen Ärzten und Ärztinnen sollen erfolgen, um das Therapieziel und die Therapiefortschritte festzulegen und zu dokumentieren. Es ist wichtig, Begleitkrankheiten oder vorbestehende Behinderungen zu berücksichtigen. Ein Screening auf Depression ist obligat, ebenso müssen weitere psychiatrische Erkrankungen in Betracht gezogen werden.
3. Kognitives Screening ist ebenso ein wichtiges Assessment und Behandlungsfeld.
4. Zuletzt soll ein Entlassungsmanagement geplant werden, das die weiteren Maßnahmen festlegt und veranlasst.
5. Alle Maßnahmen sollen möglichst früh mit den Angehörigen abgesprochen werden, und diese sollen soweit wie möglich auch eine aktive Rolle in der Rehabilitation übernehmen.
6. PatientInnen mit wenig ausgeprägten bis mittelschweren Ausfällen profitieren ebenso von der frühen Rehabilitation.
7. PatientInnen und Angehörige benötigen Information über Schlaganfall, seine Ursachen, Behandlung und Prävention. Dies kann sowohl individuell als auch in der Gruppe stattfinden.

### **Ambulante, teilstationäre und Langzeitrehabilitation**

1. Nachuntersuchungen sollen ebenso geplant und veranlasst werden, wobei die Dokumentation bei Entlassung und spätestens nach 3 Monaten erfolgen soll. Die Post Stroke Checklist stellt ein geprüftes Instrument der Erfassung von Langzeitbedürfnissen dar.
2. Die Langzeitbetreuung und Dokumentation soll nach 12 Monaten und jährlich danach über 3 Jahre stattfinden.
3. Unterstützte frühe Entlassung aus dem Krankenhaus ist ein vorwiegend in Großbritannien

und Skandinavien entwickeltes Konzept der frühzeitigen Behandlung von gering bis mäßig Behinderten mittels eines mobilen Rehabilitationsteams zu Hause und in der Gemeinde. Dies ersetzt länger andauernde Behandlung im Krankenhaus. Es konnte gezeigt werden, dass durch diese gemeindenahe Rehabilitation frühzeitige und bessere Partizipation sowie Kosteneffektivität erzielt werden kann. Wichtig ist, die notwendigen Behandlungsressourcen tatsächlich auch in der Gemeinde anzubieten und nahtlos anzusetzen. In Österreich ist dies durch die unterschiedlichen Zuständigkeiten der Finanzierung bisher wenig erprobt. Ausländische Erfahrungen zeigen, dass durchschnittlich 6 Aufenthaltstage reduziert werden können und die Wahrscheinlichkeit von Tod oder Behinderung um 20 % reduziert werden (Level A). PatientInnen nach schweren Schlaganfällen sollten weiterhin die Möglichkeit einer stationären Rehabilitation erhalten.

Es gibt Evidenz, dass fortgesetztes ADL-Training zu Hause nach der Entlassung einen Effekt bis zu einem Jahr nach Schlaganfall hat (Level B). Verschiedene Arten der Rehabilitation inklusive ambulantes oder tagesklinisches Training haben im ersten Jahr nach der Entlassung eine positive Wirkung auf ADL-Unabhängigkeit.

Schlaganfallüberlebende leiden oft unter Muskelschwäche in den betroffenen, aber auch nichtbetroffenen Gliedmaßen sowie unter einer reduzierten kardiorespiratorischen Fitness. Körperliches Fitnesstraining nach Schlaganfall reduziert Behinderung, verbessert die Gehfähigkeit und andere schlaganfallbezogene Probleme (Level B). Sogar Kognition, Stimmung und Fatigue können verbessert werden. Körperliche Fitnessprogramme sollen für alle SchlaganfallpatientInnen, die körperlich teilnehmen können, entwickelt und angeboten werden, ähnlich den kardialen Rehabilitationsprogrammen.

Während in vielen Ländern der Zugang zu Rehabilitationseinrichtungen für viele SchlaganfallpatientInnen unterschiedlich und zum Teil sehr erschwert ist, sind solche Einrichtungen in Österreich derzeit ausreichend. Allerdings sind die dort angebotenen Therapieeinheiten, welche spezifische Therapien darstellen, nach Ansicht von neurologischen Expertinnen und Experten häufig zu wenig und können daher nicht ausreichend durchgeführt werden. Dies gilt für Sprachprobleme und Kommunikation, Probleme der Kogni-

tion, der Stimmung und des Antriebs. Es sollen daher vermehrt Angebote für Sprachtherapie, Kognitionstraining und Aktivierung auch in den Rehabilitationseinrichtungen oder den gemeinde-nahen Therapieeinrichtungen angeboten werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für viele Pati-entInnen wegen bestehender Behinderungen Einzeltherapien geplant werden müssen. Insgesamt soll jeder Patient/jede Patientin einen schriftlichen Plan zur weiteren Behandlung bei Krankenhausentlassung erhalten.

### Späte Rehabilitation und Reintegration

Weiterbestehende Probleme sind häufig und betreffen in erster Linie die Kognition, Stimmung und Befindlichkeit. In der Regel werden jedoch vorwiegend sekundärpräventive Medikamente überwacht. Wiederholungsrehabilitationsaufenthalte sind selten, werden höchstens auf Eigeninitiative gewährt und sind regional unterschiedlich.

Ob weiterführende Rehabilitation nach einem Jahr die Wiederherstellung verbessert, ist wenig belegt. Permanente Behinderungen haben jedoch die Tendenz, zu weiteren Verschlechterungen und zu Begleitstörungen zu führen. Deshalb müssen auch chronische Defekte weiterbehandelt werden und regelmäßig vom Neurologen/von der Neurologin evaluiert werden. Spastizität, Schmerzen, Parästhesien und Störungen der Temperaturempfindung entwickeln sich häufig erst bei chronischen Defekten. Gerade hier hat die Post Stroke Checklist als Screeninginstrument einen Platz und kann rasch vom Arzt/von der Ärztin angewendet werden, um die unterversorgten Bereiche zu entdecken.

Obwohl es wenige Studien gibt, zeigte ein gezieltes spezifisches Training – wie etwa Gleichgewichtstraining, Gangtraining mit unterschiedlichen Methoden und Training an der oberen Extremität – auch nach Zeitspannen über ein Jahr nach dem Schlaganfall eine positive Wirkung. Zwar waren die Cochrane-Analysen nicht konklusiv, haben jedoch insgesamt eine positive Tendenz gezeigt.<sup>68</sup> Für viele jüngere PatientInnen ist die Rückkehr in die Arbeit eine Frage ihrer Identität und Lebensqualität sowie eine unverzichtbare Quelle des Einkommens. Deshalb ist auch berufliche Rehabilitation für viele PatientInnen entscheidend.

Alle PatientInnen und deren Angehörige haben ein Anrecht auf eine neurologische Evaluation

nach 6–12 Monaten und danach regelmäßig für mindestens 3 Jahre nach dem Schlaganfall.

### Therapeutische Maßnahmen

Rehabilitation nach Schlaganfall ist ein zielorientierter Prozess, mit dem Hintergrund, den Patienten/die Patientin dazu zu befähigen, sein/ihr optimales physisches, kognitives, emotionales, soziales und funktionelles Aktivitätslevel zu erreichen (Level A).

Dieser Prozess beginnt so früh wie möglich nach dem Ereignis (angestrebt werden 24–48 Stunden, Level B) und erfolgt durch ein interdisziplinäres, speziell geschultes Team an einer dafür spezialisierten Einrichtung (Level A).

**Assessment:** Zu Beginn der Behandlung steht ein therapeutisches Assessment (empfohlen innerhalb von 48 Stunden), das die spezifischen Funktionseinschränkungen des jeweiligen Patienten/der jeweiligen Patientin in den verschiedenen Ebenen der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)<sup>69</sup> darstellt. Dieses System klassifiziert den funktionellen Status eines/einer Patienten/Patientin in Körperstrukturen und deren Funktionen, das Aktivitätslevel des Patienten/der Patientin, die Partizipation der Person in ihrem sozialen Umfeld sowie persönliche und umweltbedingte Kontextfaktoren. Die Auswahl der geeigneten standardisierten Instrumente ist abhängig von den

Hauptbeeinträchtigungen des Patienten/der Patientin, der Praktikabilität, Relevanz sowie der Zielsetzung der Rehabilitation (Level B). Die **Tab-elle 4** zeigt Beispiele standardisierter Assessment-instrumente in den Funktionsebenen der ICF.

**Zieldefinition:** Aus den Ergebnissen dieser durchgeführten Assessmentverfahren lassen sich im interdisziplinären Team gemeinsam mit dem Patienten/der Patientin und dessen/deren Umfeld Behandlungsziele definieren und vereinbaren sowie diese im weiteren Verlauf regelmäßig reevaluieren. Auch wenn erste Behandlungsansätze – je nach Kapazitäten des Patienten/der Patientin – auf Struktur- und Funktionsebene (z. B. Kraft, Tonus, Atmung ...) stattfinden, sollten Ziele auf Aktivitäts-/Partizipationsniveau klar messbar und zeitlich terminisiert definiert werden, um für die PatientInnen motivierend und relevant zu sein (Level A).

Aus einem früh durchgeführten therapeutischen Assessment können auch erste prognostische Hinweise für die Tendenz der Remission von Fähigkeiten (Finger-/Armfunktion bzw. Gehfähigkeit – innerhalb von 48 Stunden) bzw. Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index innerhalb von 5 Tagen) gewonnen werden<sup>70</sup>, wodurch neben realistischen Zielvereinbarungen die Wahl der geeignetsten, für den jeweiligen Verlauf am besten untersuchten Therapiemethoden möglich wird.

**Tab. 4: Standardisierte Assessmentinstrumente in der Schlaganfallrehabilitation (Beispiele)**

Körperstruktur/Funktion	Aktivität	Partizipation
Schluckakt: Gugging Swallowing Screen (GUSS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL): Barthel-Index (BI) Selbständigkeits-Index für die neurologische und geriatrische Rehabilitation (SINGER)	
Kraft: Motricity Index (MI), Medical Research Council (MRC), Dynamometer	Nahrungsaufnahme: Bogenhausener-Dysphagie-score (BODS)	Handlungsfähigkeit: Canadian Occupational Performance Measure (COPM)
Tonus: modifizierte Ashworth-Skala (MAS), Tardieu-Skala	Rumpf: Trunk Control Test (TCT) Balance: Berg Balance Scale (BBS)	Lebensqualität: Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)
Beweglichkeit: Goniometrie	Gehen: Functional Ambulation Categories (FAC), 10-Meter-Gehtest, Timed up and go (TUG)	Wiedereingliederung in das häusliche Umfeld: Reintegration to Normal Living (RNL)
Mentale Funktionen: Montreal Cognitive Assessment (MoCa)	Arm-/Handfunktion: Box and Block Test, Nine-Hole-Peg-Test, Action-Research-Arm-Test (ARAT)	

**Tab. 5: Spezielle Techniken**

<b>Obere Extremität</b>			
Aufgabenorientiertes Arm-/Handtraining	I, A	Funktionelle Elektrostimulation evtl. mit Biofeedback	II, B
Aktives und passives Positionieren der Extremität (v. a. Frühphase)	III, C	Virtuelle Realität als Add-on-Therapie	II, B
Constraint-induced Movement Therapy (CIMT)	I, A	Mentales Training (Level A), Bewegungsbeobachtung, Gruppen, Zirkeltraining	II, B
Mentales Training, Bewegungsbeobachtung	II, B	Hilfsmittelversorgung: Sprunggelenksorthesen, Gehilfen ...	II, B
Spiegeltherapie	II, B	<b>Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL-Training)</b>	
Funktionelle Elektrostimulation, EMG-getriggerte Elektrostimulation	I, A	Aufgabenorientiertes Training	I, A
Repetitive transkranielle Magnetstimulation oder transkranielle Gleichstromstimulation	II, B	Adaptierung der persönlichen Umgebung, Hilfsmittelversorgung	III, GCP
Krafttraining, wenn Restmotorik vorhanden	II, B	Strategie und Coping-Training, Cueing	III, GCP
Bilaterales Armtraining bei schwer betroffenen PatientInnen	III, C	Angehörigenberatung und -schulung, Selfmanagementprogramme	II, B
Rhythmisch akustisches Cueing	III, C	<b>Kardiovaskuläre Ausdauer</b>	
Roboterassistierte Therapie: zur Erhöhung der Intensität	II, A	Patient ausreichend stabil bzw. Ausschluss von Kontraindikationen: kardiovaskuläres Ausdauertraining (3-mal/Woche) evtl. unter Monitoring	II, B
Virtuelle Realität als Add-on	I, B	<b>Spastik</b>	
Zirkel- und Gruppentraining	III, C	Positionierung, aktives und passives Beweglichkeits-training, Dehnung	III, C
<b>Schulerschmerz</b>		Schienen und Gipse im Einzelfall	III, C
Präventiv: Gelenkschutzstrategien, Positionierung, Elektrostimulation	II, B	Botulinumtoxin bei fokaler und symptomatisch beeinträchtigender Spastik entsprechend internationalen Richtlinien <sup>75</sup>	
Schmerzbehandlung: sanfte Mobilisation und Dehnung	II, B	<b>Dysphagie</b>	
<b>Balance</b>		Frühes initiales Schluckscreening, bei Abnormitäten professionelle Schluckabklärung	II, B
Aufgabenorientiertes Gleichgewichtstraining reaktiv und proaktiv	I, A	Nahrungsanpassung, Ernährungsmanagement	II, B
Multisensorisches Balancetraining	II, A	Restorative bzw. kompensatorische Schlucktherapie	II, B
Balancetraining mit Druckmessplattform und visueller Kontrolle	II, A	PatientInnen- und Angehörigenberatung	II, B
Zirkeltraining, Gruppe	II, B	<b>Neglekt</b>	
Laufbandtraining mit Gewichtsentlastung	II, B	Explorationstraining und Prismentraining	II, B
Sturzpräventionsmanagement	II, B	Vibrations- und Elektrostimulationstraining	II, B
Tai-Chi, Hydrotherapie, Heimtraining	III, C	<b>Aphasie</b>	
<b>Gang</b>		Kommunikatives Training	II, B
Aufgabenorientiertes Gangtraining	I, A	Störungsspezifisches Training	II, B
Laufbandtraining (mit und ohne Gewichtsentlastung)	I, A	Nichtsprachliche Kompensation	GCP
Roboterassistierte Gangtherapie: evtl. mit funktioneller Elektrostimulation bei nichtgehfähigen PatientInnen	II, B	<b>Apraxie</b>	
Rhythmisch akustische Stimulation	II, C	Gestentraining	GCP
Krafttraining bei leicht bis moderat betroffenen PatientInnen	II, B	ADL-Training	GCP

**Akute Behandlungsphase/Mobilisationsphase:** Der Beginn der Mobilisation ist abhängig von diversen Faktoren wie Vitalparametern, Ätiologie und Komorbiditäten und wird vom Behandlungsteam individuell festgesetzt. Als sehr frühe Mobilisation (Very Early Mobilisation – VEM) wird die Mobilisation aus dem Bett innerhalb von 24 Stunden bezeichnet.<sup>71</sup> Eine allgemeingültige Empfehlung hierfür kann nicht für jeden Patienten/jede Patientin abgegeben

werden, es scheinen sich bei einer Frühmobilisation jedoch kürzere, weniger intensive Behandlungseinheiten günstiger auszuwirken als eine lange, die PatientInnen stark beanspruchende Therapiedauer<sup>72</sup> (Level B).

**Trainingsphase/Rehabilitationsphase:** Aufgrund erhöhter plastischer Prozesse lassen sich die größten funktionellen Veränderungen innerhalb der ersten Wochen bzw. Monate erwarten,

weshalb in diesem Zeitraum eine intensive Rehabilitation die größten Veränderungen erzielen kann, jedoch nicht immer abgeschlossen ist. In der Praxis verbringen PatientInnen aber – auch in spezialisierten Einrichtungen – den größten Teil des Tags alleine und inaktiv in ihrem Zimmer in sitzender oder liegender Position. Eine höhere zeitliche Intensität an Training in einer stimulierenden Umgebung hat klar positive Auswirkungen auf die funktionelle Erholung der PatientIn-

nen.<sup>73</sup> Empfohlen werden mehrere Stunden an übenden Maßnahmen in den verschiedenen Therapiesparten täglich.<sup>67</sup> Zusätzlich sollten Möglichkeiten eines eigeninitiierten Trainings in einer herausfordernden und motivierenden Umgebung angeboten werden (Level A).

Der Therapieerfolg ist jedoch nicht nur von der zeitlichen Intensität, sondern auch von den Inhalten der Behandlung abhängig. Viele sogenannte „traditionelle Behandlungskonzepte“, die sich in den vergangenen Jahrzehnten empirisch entwickelten, konnten keine individuellen Vorteile zeigen. Empfohlen wird ein eklektischer Ansatz<sup>68</sup>, bei dem die individuell jeweils am besten untersuchte, praktikable und definierte Methode für das funktionelle Problem zur Anwendung kommt. Hierbei werden zunehmend (motorische) Lerntheorien implementiert. Diese spiegeln sich in immer größerer Anzahl in neu entwickelten Therapiemaßnahmen wider:

- Aufgaben müssen eine aktive Problemlösung durch die PatientInnen beinhalten und vom Schwierigkeitsgrad her gerade noch lösbar sein und in ihrer Intensität regelmäßig gesteigert werden (Level A).
- Eine ausreichende Anzahl an Wiederholun-

gen in einem variablen Setting ist Voraussetzung, um zu lernen. Die entsprechende Menge an Repetition ist im therapeutischen Alltag derzeit noch kaum gegeben<sup>74</sup> (Level A).

- Aufgaben müssen für die PatientInnen relevant, verständlich und motivierend sein und mit entsprechender Instruktion und Feedback appliziert werden, sodass die Planung der Ausführung und die Ergebniskontrolle durch die PatientInnen selbst erfolgen kann (Level A).
- Lernen ist aufgaben- und kontextabhängig und spezifisch. Das heißt, dass vorwiegend diejenigen Aufgaben gelernt werden, die in einem bestimmten Umfeld trainiert werden – von einer Übertragung auf andere Aufgaben bzw. einer Generalisierung kann nicht ausgegangen werden. Die Umsetzung in die alltägliche Umgebung muss in dieser trainiert werden (Level A).

Allgemein: Neurorehabilitation ist wirksam, aber es gibt keine Evidenz der Überlegenheit einer bestimmten Methode – empfohlen wird ein eklektischer Behandlungszugang.<sup>68</sup>

## Empfehlungen

Es gibt eine Fülle an therapeutischen Maßnahmen, die für verschiedenste Symptomenkomplexe evaluiert wurden und die bei jedem Patienten/jeder Patientin individuell, je nach physischen, emotionalen, motorischen und kognitiven Fähigkeiten, in verschiedensten Kombinationen zur Anwendung kommen können (Tab. 5).

## Medikamente

In bestimmten Fällen können medikamentöse Maßnahmen hilfreich sein und die Neuroreparatur begünstigen: So gibt es teilweise positive Evidenz für L-DOPA<sup>76</sup> und Antidepressiva (SSRI)<sup>77</sup> (Klasse 2–3, Level B–C).

Von einem Peptid-Präparat liegen positive Wirkungsnachweise in der Rehabilitation vor: Cerebrolysin® (30 ml über 3 Wochen oder länger)<sup>78</sup> (Klasse 2, Level B) vermag die Rehabilitation vor allem der oberen Extremität nach Schlaganfall zu verbessern.<sup>79, 80</sup>

Keinesfalls überzeugende Nachweise gibt es für Nahrungsmittelergänzungen oder Vitamine.

Stammzelltherapien sind noch in Erprobung, und Studien werden erst in den kommenden Jahren vorliegen. <<

1 Y. Ueno, K. Yamashiro, R. Tanaka, T. Kuroki, K. Hira, N. Kurita, T. Urabe, N. Hattori, Emerging Risk Factors for Recurrent Vascular Events in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2016 Nov; 47(11):2714–21

2 I. Meissner, B. K. Khandheria, J. A. Heit, G. W. Petty, S. G. Sheps, G. L. Schwartz, J. P. Whisnant, D. O. Wiebers, J. L. Covatt, T. M. Petterson, T. J. Christianson, Y. Agmon, Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 17; 47(2):440–5

3 J. R. Overell, I. Bone, K. R. Lees, Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000 Oct 24; 55(8):1172–9

4 Y. Agmon, B. K. Khandheria, I. Meissner, F. Gentile, J. P. Whisnant, J. D. Sicks, W. M. O'Fallon, J. L. Covatt, D. O. Wiebers, J. B. Seward, Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999 Apr 20; 99(15):1942–4

5 J. L. Mas, C. Arquizan, C. Lamy, M. Zuber, L. Cabanes, G. Derumeaux, J. Coste, Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001 Dec 13; 345(24):1740–6

6 E. Santamarina, M. T. Gonzalez-Alujas, V. Munoz, A. Rovira, M. Rubiera, M. Ribo, J. Alvarez-Sabin, C. A. Molina, Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging* 2006 Oct; 16(4):334–40

7 S. Homma, R. L. Sacco, M. R. Di Tullio, R. R. Sciacca, J. P. Mohr, Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002 Jun 4; 105(22):2625–31

8 M. A. Almekhlafi, S. B. Wilton, D. M. Rabi, W. A. Ghali, D. L. Lorenzetti, M. D. Hill, Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009 Jul 14; 73(2):89–97

9 M. A. Almekhlafi, S. B. Wilton, D. M. Rabi, W. A. Ghali, D. L. Lorenzetti, M. D. Hill, Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009 Jul 14; 73(2):89–97

10 D. Fischer, A. Gardiwal, J. Haentjes, G. Klein, G. P. Meyer, H. Drexler, D. Hausmann, A. Schaefer, Sustained risk of recurrent thromboembolic events in patients with patent foramen ovale and paradoxical embolism: long-term follow-up over more than 15 years. *Clin Res Cardiol* 2012 Apr; 101(4):297–303

11 J. L. Mas, G. Derumeaux, B. Guillon, E. Massardier, H. Hosseini, L. Mechtouff, C. Arquizan, Y. Bejot, F. Vuillier,

O. Detante, C. Guidoux, S. Canaple, C. Vaduva, N. Dequatre-Ponchelle, I. Sibon, P. Garnier, A. Ferrier, S. Timsit, E. Robinet-Borgomano, D. Sablot, J. C. Lacomme, M. Zuber, P. Favrole, J. F. Pinel, M. Apoil, P. Reiner, C. Lefebvre, P. Guerin, C. Piot, R. Rossi, J. L. Dubois-Rande, J. C. Eicher, N. Meneveau, J. R. Lussion, B. Bertrand, J. M. Schleich, F. Godart, J. B. Thambo, L. Leborgne, P. Michel, L. Pierard, G. Turc, M. Barthelet, A. Charles-Nelson, C. Weimar, T. Moulin, J. M. Julliard, G. Chatellier, Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017 Sep 14; 377(11):1011–21

12 P. Khairy, C. P. O'Donnell, M. J. Landzberg, Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003 Nov 4; 139(9):753–60

13 S. Agarwal, N. S. Bajaj, D. J. Kumbhani, E. M. Tuzcu, S. R. Kapadia, Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 Jul; 5(7):777–89

14 M. Wolfrum, G. M. Froehlich, G. Knapp, L. K. Casaubon, J. J. DiNicolantonio, A. J. Lansky, P. Meier, Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014 Mar; 100(5):389–95

15 S. Horner, K. Niederkorn, T. Gattringer, M. Furtner, R. Topkian, W. Lang, R. Maier, A. Gamillscheg, F. Fazekas, Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular diseases: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol* 2013 Jan; 260(1):260–7

16 A. J. Furlan, M. Reisman, J. Massaro, L. Mauri, H. Adams, G. W. Albers, R. Felberg, H. Herrmann, S. Kar, M. Landzberg, A. Raizner, L. Wechsler, Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012 Mar 15; 366(11):991–9

17 J. D. Carroll, J. L. Saver, D. E. Thaler, R. W. Smalling, S. Berry, L. A. MacDonald, D. S. Marks, D. L. Tirschwell, Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013 Mar 21; 368(12):1092–100

18 B. Meier, B. Kalesan, H. P. Mattle, A. A. Khattab, D. Hildick-Smith, D. Dudek, G. Andersen, R. Ibrahim, G. Schuler, A. S. Walton, A. Wahl, S. Windecker, P. Juni, Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013 Mar 21; 368(12):1083–91

19 G. D. Kitsios, D. E. Thaler, D. M. Kent, Potentially large yet

uncertain benefits: a meta-analysis of patent foramen ovale closure trials. *Stroke* 2013 Sep; 44(9):2640–3

20 J. L. Saver, J. D. Carroll, D. E. Thaler, R. W. Smalling, L. A. MacDonald, D. S. Marks, D. L. Tirschwell, Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017 Sep 14; 377(11):1022–32

21 FDA, Amplatzer PFO Occluder - P120021. <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approved-devices/ucm526921.htm>. 2018

22 L. Sondergaard, S. E. Kasner, J. F. Rhodes, G. Andersen, H. K. Iversen, J. E. Nielsen-Kudsk, M. Settergren, C. Sjostrand, R. O. Roine, D. Hildick-Smith, J. D. Spence, L. Thomassen, Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017 Sep 14; 377(11):1033–42

23 T. Ando, A. A. Holmes, M. Pahuja, A. Javed, A. Briassoulis, T. Telila, H. Takagi, T. Schreiber, L. Afonso, C. L. Grines, S. Bangalore, Meta-Analysis Comparing Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy to Prevent Recurrent Cryptogenic Stroke. *Am J Cardiol* 2018 Mar 1; 121(5):649–55

24 G. Ntaios, V. Papavasileiou, D. Sagris, K. Makaritsis, K. Vemmos, T. Steiner, P. Michel, Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018 Feb; 49(2):412–8

25 R. S. De, H. Sievert, J. Sabatino, A. Polimeni, S. Sorrentino, C. Indolfi, Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018 Mar 6; 168(5):335–42

26 R. Shah, M. Nayyar, I. S. Jovin, A. Rashid, B. R. Bondy, T. M. Fan, M. P. Flaherty, S. V. Rao, Device Closure Versus Medical Therapy Alone for Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018 Mar 6; 168(5):335–42

27 A. E. Merkle, G. Gialdini, S. Yaghi, P. M. Okin, C. Iadecola, B. B. Navi, H. Kamel, Safety Outcomes After Percutaneous Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale. *Stroke* 2017 Nov; 48(11):3073–7

28 H. P. Adams, Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon, E. E. Marsh, III., Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Stroke* 1993 Jan; 24(1):35–41

- 29 P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L. R. Caplan, G. A. Donnan, M. E. Wolf, M. G. Hennerici, The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(1):1–5
- 30 R. G. Hart, H. C. Diener, S. B. Coutts, J. D. Easton, C. B. Granger, M. J. O'Donnell, R. L. Sacco, S. J. Connolly, Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014 Apr; 13(4):429–38
- 31 T. Sanna, H. C. Diener, R. S. Passman, L. Di, V. R. A. Bernstein, C. A. Morillo, M. M. Rymer, V. Thijs, T. Rogers, F. Beckers, K. Lindborg, J. Brachmann, Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014 Jun 26; 370(26):2478–86
- 32 P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, P. B. Van, P. Vardas, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Oct 7; 37(38):2893–962
- 33 D. M. Kent, R. Ruthazer, C. Weimar, J. L. Mas, J. Serena, S. Homma, A. E. Di, M. R. Di Tullio, J. S. Lutz, M. S. Elkind, J. Griffith, C. Jaigobin, H. P. Mattle, P. Michel, M. L. Mono, K. Nedelchev, F. Papetti, D. E. Thaler, An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013 Aug 13; 81(7):619–25
- 34 R. P. Whitlock, J. C. Sun, S. E. Frenes, F. D. Rubens, K. H. Teoh, Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141(2 Suppl):e576S–e600S
- 35 M. G. Lansberg, M. J. O'Donnell, P. Khatri, E. S. Lang, M. N. Nguyen-Huynh, N. E. Schwartz, F. A. Sonnenberg, S. Schulman, P. O. Vandvik, F. A. Spencer, P. Alonso-Coello, G. H. Guyatt, E. A. Akl, Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141(2 Suppl):e601S–e636S
- 36 K. L. Furie, S. E. Kasner, R. J. Adams, G. W. Albers, R. L. Bush, S. C. Fagan, J. L. Halperin, S. C. Johnston, I. Katzan, W. N. Kernan, P. H. Mitchell, B. Oviagele, Y. Y. Palesch, R. L. Sacco, L. H. Schwamm, S. Wassertheil-Smolter, T. N. Turan, D. Wentworth, Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 Jan; 42(1):227–76
- 37 W. N. Kernan, B. Oviagele, H. R. Black, D. M. Bravata, M. I. Chimowitz, M. D. Ezekowitz, M. C. Fang, M. Fisher, K. L. Furie, D. V. Heck, S. C. Johnston, S. E. Kasner, S. J. Kittner, P. H. Mitchell, M. W. Rich, D. Richardson, L. H. Schwamm, J. A. Wilson, Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014 Jul; 45(7):2160–236
- 38 F. E. Silvestry, M. S. Cohen, L. B. Armsby, N. J. Burkule, C. E. Fleishman, Z. M. Hijazi, R. M. Lang, J. R. Rome, Y. Wang, Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 Aug; 28(8):910–58
- 39 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2017. <https://www.dgn.org/presse/pressemitteilungen/55-pressemitteilung-2017/3464-update-schlaganfall-akuttherapie-und-prophylaxe-zeitfenster-fuer-thrombektomie-grosser-als-acht-stunden>
- 40 A. Wahl, P. Juni, M. L. Mono, B. Kalesan, F. Praz, L. Geister, L. Raber, K. Nedelchev, H. P. Mattle, S. Windecker, B. Meier, Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation* 2012 Feb 14; 125(6):803–12
- 41 Y. Teuschl, M. Brainin, K. Matz, A. Dachenhausen, J. Ferrari, L. Seyfang, W. Lang, Time trends in patient characteristics treated on acute stroke-units: results from the Austrian Stroke Unit Registry 2003–2011. *Stroke* 2013 Apr; 44(4):1070–4
- 42 H. P. Adams, Jr., J. Biller, Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. *Stroke* 2015 May; 46(5):e114–e117
- 43 L. A. Sposato, L. E. Cipriano, G. Saposnik, V. E. Ruiz, P. M. Riccio, V. Hachinski, Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015 Apr; 14(4):377–87
- 44 A. Kishore, A. Vail, A. Majid, J. Dawson, K. R. Lees, P. J. Tyrrell, C. J. Smith, Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014 Feb; 45(2):520–6
- 45 C. Marini, S. F. De, S. Sacco, T. Russo, L. Olivieri, R. Tolaro, A. Carolei, Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005 Jun; 36(6):1115–9
- 46 DGN S3 Leitlinie 2015. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. 2018. <http://awmf.org/leitlinien/detail/II/030-133.html>
- 47 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5):457–507
- 48 G.G.K.M.e.a.Häusler KG, Positionspapier zur Detektion von Vorhofflimmern nach ischämischen Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie* 2018; 45:93–106
- 49 J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, S. Nattel, The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014 Apr 25; 114(9):1453–68
- 50 V. N. Thijs, J. Brachmann, C. A. Morillo, R. S. Passman, T. Sanna, R. A. Bernstein, H. C. Diener, L. Di, V. M. M. Rymer, L. Hogge, T. B. Rogers, P. D. Ziegler, M. D. Assar, Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016 Jan 19; 86(3):261–9
- 51 C. G. Favilla, E. Ingala, J. Jara, E. Fessler, B. Cucchiara, S. R. Messe, M. T. Mullen, A. Prasad, J. Sieglar, M. D. Hutchinson, S. E. Kasner, Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke* 2015 May; 46(5):1210–5
- 52 D. J. Miller, M. A. Khan, L. R. Schultz, J. R. Simpson, A. M. Katramados, A. N. Russman, P. D. Mitsias, Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci* 2013 Jan 15; 324(1–2):57–61
- 53 S. Poli, J. Diedler, F. Hartig, N. Gotz, A. Bauer, T. Sachse, K. Müller, I. Müller, F. Stimpfle, M. Duckheim, M. Steeg, C. Eick, J. Schreieck, M. Gavaz, U. Ziemann, C. S. Zuern, Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke – a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 2016 Feb; 23(2):375–81
- 54 S. Kochhauser, D. G. Dechering, R. Dittrich, F. Reinke, M. A. Ritter, S. Ramtin, T. Duning, G. Frommeyer, L. Eckardt, Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2014 Mar; 45(3):884–6
- 55 D. J. Gladstone, M. Sharma, J. D. Spence, Cryptogenic stroke and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014 Sep 25; 371(13):1260
- 56 E. Svennberg, P. Henriksson, J. Engdahl, Z. Hijazi, F. Al-Khalili, L. Friberg, V. Frykman, N-terminal pro B-type natriuretic peptide in systematic screening for atrial fibrillation. *Heart* 2017 Aug; 103(16):1271–7
- 57 M. Rodriguez-Yanez, S. Arias-Rivas, M. Santamaria-Cadavid, T. Sobrino, J. Castillo, M. Blanco, High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology* 2013 Jul 30; 81(5):444–7
- 58 M. Toufan, F. Kazemi, M. Molazadeh, The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res* 2017; 9(1):54–9
- 59 O. Y. Bang, B. Oviagele, J. S. Kim, Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke* 2014 Apr; 45(4):1186–94
- 60 United Nations Organisation. <https://www.un.org/development/desa/disabilities/convention-on-the-rights-of-persons-with-disabilities/article-26-habilitation-and-rehabilitation.html>. 2018
- 61 A. A. Neuhaus, Y. Couch, G. Hadley, A. M. Buchan, Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain* 2017 Aug 1; 140(8):2079–92
- 62 S. C. Cramer, M. Sur, B. H. Dobkin, C. O'Brien, T. D. Sanger, J. Q. Trojanowski, J. M. Rumsey, R. Hicks, J. Cameron, D. Chen, W. G. Chen, L. G. Cohen, C. deCharms, C. J. Duffy, G. F. Eden, E. E. Fetz, R. Filart, M. Freund, S. J. Grant, S. Haber, P. W. Kalivas, B. Kolb, A. F. Kramer, M. Lynch, H. S. Mayberg, P. S. McQuillen, R. Nitkin, A. Pascual-Leone, P. Reuter-Lorenz, N. Schiff, A. Sharma, L. Shekim, M. Stryker, E. V. Sullivan, S. Vinogradov, Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* 2011 Jun; 134(Pt 6):1591–609
- 63 World Health Organisation <http://www.who.int/rehabilitation/rehab-2030/en/2018>
- 64 Stroke Europe <http://strokeeurope.eu/burden-of-stroke-report-launched-in-eu-parliament/> 2018
- 65 European Stroke Organisation. <https://eso-stroke.org/action-plan-stroke-europe-2018-2030-2/> 2018
- 66 World Stroke Campaign. [http://www.worldstrokecampaign.org/images/global\\_stroke\\_bill\\_of\\_rights/English\\_GlobalBO-Rights\\_web.pdf](http://www.worldstrokecampaign.org/images/global_stroke_bill_of_rights/English_GlobalBO-Rights_web.pdf) (zuletzt abgerufen 16. 3. 2018) 2018
- 67 T. Wein, M. P. Lindsay, R. Cote, N. Foley, J. Berlingieri, S. Bhogal, A. Bourgoin, B. H. Buck, J. Cox, D. Davidson, D. Dowlatshahi, J. Douketis, J. Falconer, T. Field, L. Gioia, G. Gubitz, J. Habert, S. Jaspers, C. Lum, M. D. McNamara, P. Pageau, M. Rafay, A. Rodgerson, B. Semchuk, M. Sharma, A. Shoamaneh, A. Tamayo, E. Smitko, D. J. Gladstone, Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 2018 Jun; 13(4):420–43
- 68 A. Pollock, G. Baer, P. Campbell, P. L. Choo, A. Forster, J. Morris, V. M. Pomeroy, P. Langhorne, Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 22; (4):CD001920
- 69 World Health Organisation. <http://www.who.int/classifications/icf/en/> (zuletzt abgerufen 16. 3. 2018) 2018
- 70 P. Langhorne, J. Bernhardt, G. Kwakkel. Stroke rehabilitation. *Lancet* 2011 May 14; 377(9778):1693–702
- 71 AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Jul 4; 386(9988):46–55
- 72 J. Bernhardt, L. Churilov, F. Ellery, J. Collier, J. Chamberlain, P. Langhorne, R. I. Lindley, M. Moodie, H. Dewey, A. G. Thrift, G. Donnan, Prespecified dose-response analysis for a Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology* 2016 Jun 7; 86(23):2138–45
- 73 H. Janssen, L. Ada, J. Bernhardt, P. McElduff, M. Pollack, M. Nilsson, N. J. Spratt, An enriched environment increases activity in stroke patients undergoing rehabilitation in a mixed rehabilitation unit: a pilot non-randomized controlled trial. *Disabil Rehabil* 2014; 36(3):255–62
- 74 C. E. Lang, J. R. MacDonald, C. Gnip, Counting repetitions: an observational study of outpatient therapy for people with hemiparesis post-stroke. *J Neurol Phys Ther* 2007 Mar; 31(1):3–10
- 75 Royal College of Physicians. Spasticity in Adults: Management using Botulinum Toxin. National guidelines 2009 Royal College of Physicians 2009
- 76 K. Scheidtmann, W. Fries, F. Müller, E. Koenig, Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001 Sep 8; 358(9284):787–90
- 77 S. C. Gu, C. D. Wang, Early Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Recovery after Stroke: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018 May; 27(5):1178–89
- 78 N. M. Bornstein, A. Guekht, J. Vester, W. D. Heiss, E. Gusev, V. Homberg, V. W. Rahlfs, O. Bajenaru, B. O. Popescu, D. Muresanu, Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci* 2018 Apr; 39(4):629–40
- 79 Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A, Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2016; 47:151–159
- 80 Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hoemberg V, Rahlfs VW, Bajenaru O, Popescu BO, Doppler E, Winter S, Moessler H, Muresanu D, Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci* 2017; 38:1761–1769

**IMPRESSUM: Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Prim. Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka, FRCP, Präsident der ÖGN. **Medieninhaber und Verlag:** MEDMEDIA Verlag und Media-service Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: +43/1/407 31 11-0. **Coverfoto:** slam photo - shutterstock.com. **Hinweis:** Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Die Sponsoren für Druck und Versand haben keinerlei Einfluss auf die Inhalte des Supplementums.

Druck und Versand dieses Supplementums wurde ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung von:

**Medtronic**  
Further, Together

**Abbott**