

Foramen-ovale-Verschluss beim Schlaganfall: meist kein Grund

■ C. L. Bassetti, D. M. Hermann

Neurologische Poliklinik und Klinik, Universitätsspital Zürich

Summary

Bassetti CL, Hermann DM. [Patent foramen ovale closure: feasible, but usually not necessary.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2006;157:180–3.

The closure of a patent foramen ovale (PFO) remains controversial. Pros and cons for such a closure are discussed on the basis of five questions. It is concluded that a PFO closure, though feasible, can be recommended only in young patients with recurrent strokes of unknown origin (cryptogenic stroke), atrial septal aneurysm, evidence of paradoxical embolism or contraindication to anticoagulation.

Keywords: patent foramen ovale; cryptogenic stroke; paradoxical embolism; stroke prevention

Der praktisch tätige Arzt wird immer wieder vor die Versuchung gestellt, von ihm diagnostizierte, prinzipiell reparable Fehler zu korrigieren. Für den verantwortungsvollen Kliniker stellt sich jedoch die Frage nach der Notwendigkeit ärztlicher Eingriffe. Die aufgeworfene Diskussion lässt sich in recht paradigmatischer Weise am Beispiel des persistierenden Foramen ovale (patent foramen ovale, PFO) nachvollziehen. Ob ein PFO aktiv verschlossen werden soll, wird derzeit rege diskutiert. Während der PFO-Verschluss von vielen interventionell tätigen Kardiologen und Neuroradiologen befürwortet wird, stehen nicht-interventionelle Kliniker (v.a. Neurologen) dem Eingriff eher kritisch gegenüber [1–3]. Hierfür gibt es eine Reihe von Gründen.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Claudio L. Bassetti
Neurologische Poliklinik und Klinik
Universitätsspital
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
e-mail: claudio.bassetti@usz.ch

Anhand folgender Fragen wollen wir in dem vorliegenden Beitrag Indikationen des PFO-Verschlusses kritisch überprüfen:

1. Ist das PFO tatsächlich eine unabhängige Ursache des ischämischen Schlaganfalls?
2. Erhöht ein PFO das Risiko eines Schlaganfallrezidivs?
3. Ist der PFO-Verschluss wirksam und sicher?
4. Kann ein PFO-Verschluss das Schlaganfallrisiko reduzieren?
5. Hat der PFO-Verschluss einen Einfluss auf PFO-assoziierte Migräne?

1. Ist das persistierende Foramen ovale tatsächlich eine unabhängige Ursache des ischämischen Schlaganfalls?

Das persistierende Foramen ovale ist ein häufiger Befund. In einer Metaanalyse wurde die PFO-Prävalenz bei Schlaganfallpatienten auf 25% geschätzt [4]. Eine ähnliche Häufigkeit wurde allerdings in 965 autopsierten Patienten ohne Hinweis auf eine kardioembolische Erkrankung und bei 588 gesunden Erwachsenen im Alter von >45 Jahren gefunden [5, 6]. Dass es zudem keine Seltenheit ist, dass Patienten mit nachgewiesener Schlaganfallätiologie (Vorhofflimmern, hochgradiger Karotisstenose, Dissektion usw.) auch ein persistierendes Foramen ovale aufweisen [7], schränkt die Bedeutung des persistierenden Foramens ovale in der Schlaganfallgenese weiter ein.

Aufgrund dieser Tatsache stellt sich die Frage nach klinischen und paraklinischen Faktoren, die eine kausale Rolle des persistierenden Foramens ovale in der Schlaganfallgenese nahelegen. Ein Valsalva-Manöver oder Tauchgang als Auslöser des Schlaganfalls, der Nachweis eines interatrialen Thrombus oder einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) sind sicher Argumente, die für eine paradoxe Embolie und somit einen kausalen Zusammenhang zwischen persistierendem Foramen ovale und Schlaganfall sprechen. Eine solche «klassische Befundkonstellation» liegt jedoch in der Praxis eher selten vor.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen persistierendem Foramen ovale und Schlaganfall konnte in der oben erwähnten Metaanalyse nur für Patienten im Alter von <55 Jahren mit unklarer Schlaganfallätiologie («*cryptogenic stroke*») belegt werden. Das Schlaganfallrisiko war in dieser Altersgruppe für Patienten mit isoliertem persistierendem Foramen ovale kleiner (Odds Ratio [OR] 6, 95%-Konfidenzintervall [CI] 4–10) als für Patienten mit PFO-assoziiertem Vorhofseptumaneurysma (VSA) (OR 17, 95%-CI 2–133).

Das Fehlen allgemein anerkannter Kriterien für den PFO-Nachweis bleibt in dieser vorliegenden Diskussion ein ungelöstes Problem. So erzielten unterschiedliche Echokardiographen bei der Beurteilung ein und desselben Patienten in bis zu 25% der Fälle völlig divergente Befunde mit vollkommen verschiedenen Schlussfolgerungen [8]. Eine Vereinheitlichung der Untersuchungstechniken scheint dringend angezeigt.

2. Erhöht das persistierende Foramen ovale das Risiko eines Schlaganfallrezidivs?

Von über 125 publizierten Studien zum Thema persistierendes Foramen ovale wurden in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse nur drei Studien bezüglich der Rückfallrisiko-Analyse als qualitativ genügend (Evidenzniveau Grad I und II) beurteilt [9]. Die kumulierten Daten dieser drei Studien zeigten bei Schlaganfallpatienten mit persistierendem Foramen ovale kein erhöhtes Risiko für ein Hirnschlagrezidiv.

In einer dieser drei Studien (Evidenzniveau Grad I) fand sich bei Patienten mit ungeklärter Schlaganfallätiologie und einem Alter von <55 Jahren eine sehr tiefe Rezidiv-/Todesrate (1,5%/Jahr). Nur die Kombination PFO/VSA war in dieser Arbeit mit einer messbar erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit (3,8%/Jahr) assoziiert [10]. Dies lässt ein erhöhtes Rezidivrisiko allenfalls bei jungen PFO-Patienten mit Vorhofseptumaneurysma vermuten. Zusätzliche unabhängige Studien sind dringend erforderlich, um den möglichen Zusammenhang zwischen Vorhofseptumaneurysma und Schlaganfallrezidiven zu überprüfen.

Neben dem Vorhofseptumaneurysma werden vor allem in der kardiologischen Literatur weitere Faktoren diskutiert (PFO-Grösse und -Morphologie, Vorliegen eines Rechts-links-Shunts in Ruhe [siehe auch (11)]), die mit einem erhöhten Embolierisiko vergesellschaftet sein sollen. Für keine dieser Faktoren gibt es jedoch Daten, welche die Existenz solcher «*Hochrisiko-PFO*» belegen. Diesbezügliche Studien stehen bereits seit längerem aus.

3. Ist der PFO-Verschluss wirksam und sicher?

Der perkutane PFO-Verschluss ist seit dem Ende der 1980er Jahre möglich. Mehrere Systeme und Eingriffe wurden in industriegesponserten Studien getestet, wobei die Suche nach innovativen «*Wonder Devices*» auch dank des finanziellen Interesses der Privatindustrie weiterläuft. Der häufige Wechsel der eingesetzten Systeme hat die Testung der Wirksamkeit und Sicherheit des PFO-Verschlusses leider erheblich erschwert und in vieler Hinsicht gänzlich unmöglich gemacht.

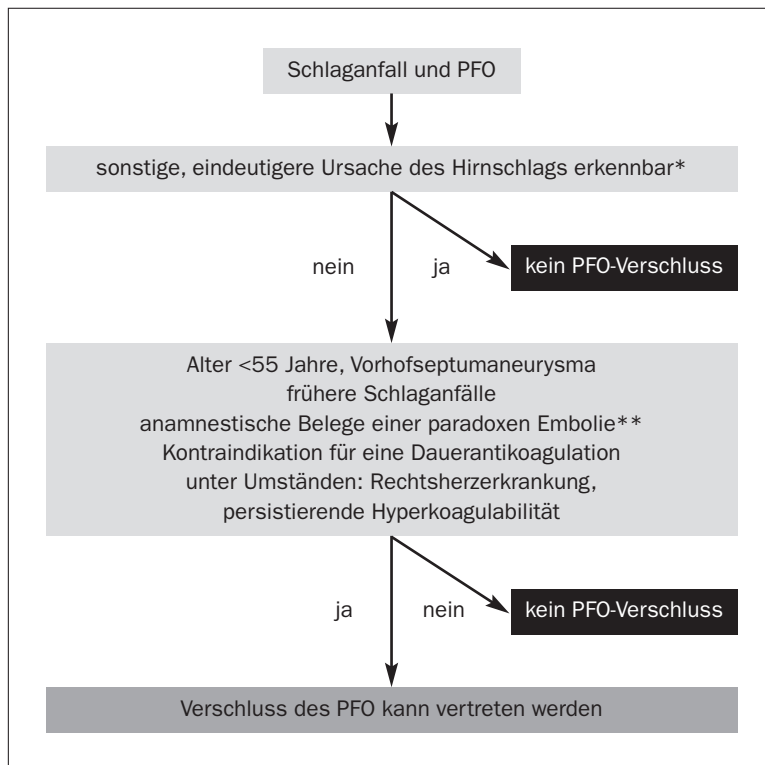
In kürzlich erschienenen Übersichtsarbeiten wird die unmittelbare Erfolgsrate eines PFO-Verschlusses auf 63 bis 100% eingeschätzt [12]. Schwere Komplikationen während oder nach dem Eingriff (u.a. Herztamponade, AV-Fistelbildungen, Endokarditis und Tod) werden in 1–2% der Fälle beobachtet [12, 13]. Leichtere Zwischenfälle und Komplikationen können in bis zu 20% der Patienten auftreten [12]. Zuverlässige Daten zur Langzeitprognose nach (initial) erfolgreichem PFO-Verschluss sind in der Literatur nicht vorhanden. Die jährliche Häufigkeit von zerebralen oder systemischen Embolien nach einem PFO-Verschluss wird auf bis zu 4% geschätzt [12], was die Wirksamkeit des PFO-Verschlusses zumindest teilweise in Frage stellt. Bis zum Vorliegen grösserer Studien ist die sorgfältige Dokumentation von Verlaufsbeobachtungen im Rahmen von Anwenderstudien dringend geboten.

4. Kann ein PFO-Verschluss das Schlaganfallrisiko reduzieren?

In der bereits erwähnten Metaanalyse von über 125 Studien wurde die Studienqualität hinsichtlich Schlaganfall-Risikoreduktion nur in einer Studie als genügend (Evidenzniveau Grad II) beurteilt [9]. In dieser sogenannten PICCS (Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke)-Studie konnten bei Schlaganfallpatienten mit persistierendem Foramen ovale zwischen Antiaggregation mit Aspirin und Antikoagulation *keine* signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Rückfallrisikos ermittelt werden [14].

Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen medikamentöser und invasiver Therapie liegt zur Zeit nicht vor. In einem Vergleich von 1355 Schlaganfallpatienten (aus 10 Studien manuell kumuliert) mit interventionellem PFO-Verschluss und 895 medizinisch behandelten Schlaganfallpatienten (aus 6 Studien kumuliert) wurde eine höhere 1-Jahres-Rezidivrate bei den letzteren Patienten gefunden, bei denen kein PFO-Verschluss durchgeführt

Abbildung 1 Entscheidungsalgorithmus für Schlaganfallpatienten mit persistierendem Foramen ovale (PFO).



* siehe Text; ** Valsalva-Manöver/Tauchgang als Auslöser des Schlaganfalls, Beinvenenthrombose, interatrialer Thrombus usw.

Anmerkung: Andere echokardiographische Kriterien (abgesehen vom Vorhofseptumaneurysma) wurden in der Literatur diskutiert, ihre pathogenetische Bedeutung ist allerdings bis dato nicht bewiesen.

worden war (4–12%, verglichen mit 0–5% bei interventionell behandelten Therapiegruppen). Die Kollektive unterschieden sich allerdings erheblich in ihrem Alter und Risikofaktorprofil, wobei die medizinisch versorgten Patienten im Durchschnitt etwa um 10 Jahre älter waren und insgesamt deutlich mehr vaskuläre Risikofaktoren aufwiesen als die Patienten mit PFO-Verschluss, was den oben erwähnten Effekt durchaus allein erklären kann [13]. Angesichts der gravierenden Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientengruppen sowie aufgrund von unterschiedlichen Eingriffsmethoden, post-interventionellen Behandlungen und Beobachtungszeiträumen ist die vorliegende Metaanalyse, wenn überhaupt, nur mit äusserster Vorsicht verwertbar.

5. Hat der PFO-Verschluss einen Einfluss auf PFO-assoziierte Migräne?

Kürzlich wurde gezeigt, dass Migränapatienten mit Aura im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwa zweifach erhöhtes PFO-Risiko haben [15]. Dies führte zur Vermutung, dass das persistie-

rende Foramen ovale etwa über die Induktion einer Thrombozytenhyperaggregabilität oder durch vasoaktive Mediatoren, die normalerweise von der Lunge herausgefiltert werden, zur Kopfschmerz-entstehung beiträgt. Basierend auf diesen Beobachtungen wurden kürzlich einige Therapie-studien veröffentlicht, die eine Migränereduktion durch PFO-Verschluss nahelegten [16–18]. Bei Patienten mit einer Migräne mit Aura wurde in bis zu 75% ein vollständiges Verschwinden der Migräne-attacken beobachtet, bei Patienten mit einfacher Migräne war der Therapieeffekt deutlich weniger ausgeprägt [16]. Sämtliche bisherigen Studien weisen erhebliche methodische Schwächen auf [18]. Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv, die Patienten wurden nicht randomisiert und auch die untersuchenden Ärzte waren hinsichtlich der Therapie-gruppe nicht «verblindet» [18]. Angesichts des hohen Placeboeffektes in pharmakologischen Migränestudien ist erheblicher Zweifel an der Validität der Daten angezeigt. Vor dem Hintergrund der derzeitigen Studienlage können aus den vorliegenden Beobachtungen keine therapeutischen Empfehlungen abgeleitet werden.

Schlussfolgerung: Primum nihil nocere ...

Aufgrund der jetzigen Datenlage kann ein genereller Verschluss des PFO *nicht* empfohlen werden, insbesondere weil durch den systematischen Einsatz mit zahlreichen, zum Teil schwerwiegenden Komplikationen gerechnet werden muss (Todesfälle wurden nicht nur im Ausland, sondern auch in der Schweiz bekannt). Des weiteren muss berücksichtigt werden, dass der systematisch durchgeführte Eingriff in der Gesundheitsversorgung zu beträchtlichen Kosten führen würde, die angesichts der gegenwärtigen Kostenentwicklung im öffentlichen Gesundheitswesen schwer zu rechtfertigen sind.

Bei Patienten mit PFO und ungeklärter Schlaganfallätiologie (d.h. sogenannten «cryptogenic strokes») ist in jedem Fall eine Aggregationshemmung (z.B. Aspirin 100 mg/d) sinnvoll. Zu dieser Schlussfolgerung gelang kürzlich auch ein Subkomitee der American Academy of Neurology, das für Qualitätsstandards zuständig ist [9]. Neben der medikamentösen Therapie, die unter Umständen auch eine Antikoagulation beinhalten kann, sollten Indikationen für den PFO-Verschluss gemäss der in Abbildung 1 aufgeführten Kriterien überprüft werden.

Angesichts der PICCS-Studie scheint die Ausweitung des interventionellen PFO-Verschlusses auf ältere Patientengruppen wenig sinnvoll [14].

Gemäss der PICCS-Studie [14] und anderer Studien [10] profitieren ältere Patienten wahrscheinlich nicht von der Durchführung des PFO-Verschlusses (die detailliertere Diskussion dieses Punktes würde den Rahmen des vorliegenden Artikels sprengen). Die Vermutung, dass der Eingriff eine allenfalls vorhandene Migräne lindert, steht bislang auf schwachen Beinen. Prinzipiellere Schlussfolgerungen für die Therapie können hieraus nicht hergeleitet werden.

... mit seltenen Ausnahmen

Lediglich bei Patienten <55 Jahren mit rezidivierenden Schlaganfällen unklarer Ätiologie, insbesondere beim (zusätzlichen) Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas, einer Kontraindikation für eine Dauer-Antikoagulation oder bei Patienten mit «klassischer Befundkonstellation» (wie oben definiert), kann der Verschluss durch einen erfahrenen interventionellen Kardiologen unseres Erachtens unter Umständen empfohlen werden (Abb. 1). Besondere Gegebenheiten könnten darüber hinaus bei Patienten mit Erkrankungen des rechten Herzens bzw. der Pulmonalarterien sowie bei persistierender Hyperkoagulabilität vorliegen, welche die Durchführung eines PFO-Verschlusses möglicherweise rechtfertigen. Die Entscheidung zur Durchführung des PFO-Verschlusses muss in jedem Fall individuell erfolgen und sollte keineswegs von interventionellen Spezialisten allein gestellt werden.

Randomisierte Studien mit längerer Verlaufsbeobachtung werden in Zukunft erforderlich sein, um die zur Zeit noch strittige Frage der PFO-Verschlussindikation abschliessend zu klären. In diesen Studien wird es besonders wichtig sein, einem sogenannten Selektionsbias durch stringente Studienkriterien vorzubeugen. So sollte zum Beispiel beachtet werden, dass die Patientenaufklärung von allen involvierten Teams gleichzeitig erfolgt, da ansonsten Patientenentscheidungen durch den jeweiligen Aufklärer beeinflusst werden. Dies war in bisherigen Studien nicht hinreichend gewährleistet, was in vielen Fällen dazu führte, dass Patienten aktiv auf den Verschluss des persistierenden Foramens ovale drängten und eine Studienteilnahme verhinderten. Nur mit randomisierten Studien wird es möglich sein, allgemeingültigere Aussagen über die Therapie des persistierenden Foramens ovale beim Schlaganfall zu machen. Dies wird jedoch ein entscheidender Schritt auf dem Weg von einer lediglich machbarkeitsorientierten hin zu einer evidenzbasierten Medizin sein.

Literatur

- 1 Furlan AJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: yes. *Stroke* 2004;35:803–4.
- 2 Tong DC, Becker KJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: no. *Stroke* 2004;35:804–5.
- 3 Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart* 2004;90:219–24.
- 4 Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172–9.
- 5 Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17–20.
- 6 Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study: Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. *Mayo Clin Proc* 1994;74:862–9.
- 7 Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction: a transesophageal echocardiographic study. *Arch Neurol* 1997;54:819–22.
- 8 Schuchlenz HW. Patent foramen ovale and stroke. *Stroke* 2004;35:135–6.
- 9 Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Neurology* 2004;62:1042–50.
- 10 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740–6.
- 11 De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407–13.
- 12 Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Int Med* 2004;164:950–6.
- 13 Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Int Med* 2003;139:753–60.
- 14 Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625–31.
- 15 Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzese GL, Finocchi C, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327–30.
- 16 Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:489–92.
- 17 Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, Olsen JV, Spencer MP, Krabill KA, et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:493–5.
- 18 Tsimikas S. Transcatheter closure of patent foramen ovale for migraine prophylaxis: hope or hype? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:496–8.