

PFO bei Schlaganfall: *Bedeutsam oder nicht?*

Risikofaktor für Schlaganfälle 25 Prozent aller Erwachsenen weisen ein persistierendes Foramen ovale (PFO) auf, doch in dem meisten Fällen ist das unbedenklich. Vor allem bei Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren können jedoch PFO-assoziierte Insulte auftreten. Ein Überblick über die Möglichkeiten und Therapieoptionen. *Von Dr. Christina Brinkmann*

Das persistierende Foramen ovale (PFO), eine Kurzschlussverbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof als Relikt des embryonalen Kreislaufs, findet sich bei jeder/jedem vierten Erwachsenen und ist meist unbedeutend. In manchen Fällen führt es jedoch zum Schlaganfall – vor allem bei Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren. Jährlich sind etwa 350.000 Menschen weltweit betroffen. Schätzungen zufolge sind etwa 10 Prozent aller bei jungen und mittelalten Patientinnen und Patienten auftretenden Insulte PFO-assoziiert (1, 2).

Ursache ist meist ein Gerinnsel, das seinen Weg durch das PFO in ein Gehirngefäß findet (paradoxe Embolie) und dieses verschließt. Im schlimmsten Fall sind die Folgen verheerend (Hemiparese, Tod), aber auch bei transienten Symptomen entsteht eine ausgeprägte Verunsicherung – schließlich sind meist junge, gesunde Menschen mit einer plötzlich auftretenden neurologischen Symptomatik konfrontiert. Lange stellte sich die Frage: Soll man das PFO verschließen, um diese Patientinnen und Patienten vor einem Rezidivinsult zu bewahren oder sind sie besser durch eine medikamentöse Behandlung geschützt?

Seit 2017 gibt es 3 randomisierte Studien (mit dem extended Follow-Up der RESPECT-Studie 4), die übereinstimmend belegen, dass ein erneuter PFO-bedingter Schlaganfall signifikant effektiver durch den perkutanen Verschluss vermieden wird als durch eine Therapie mit Thrombozyten- oder Gerinnungshemmern (3–6). Metaanalysen bestätigen diese Erkenntnisse sogar unter Einbeziehung der mit Limitationen behafteten vor 2017 durchgeführten Studien, die initial keine Überlegenheit der interventionellen Behandlung ergeben hatten: Ein perkutaner PFO-Verschluss senkt das Risiko für ein Rezidivereignis substantiell über 5 Jahre (6 versus 1,8 Prozent, HR 0,20, P=0.001), was einer 80-prozentigen Risikoreduktion entspricht (7–10). Evidenz für den Verschluss zur Sekundärprophylaxe ist also vorhanden. Aufgrund der hohen Prävalenz des PFOs in der Bevölkerung liegt die eigentliche Herausforderung nun darin, bei (meist jungen) Schlaganfallpatientinnen und -patienten einzuordnen, ob ein vorhandenes PFO, das in diesem Rahmen meist erstdiagnostiziert wird, ein harmloser Zufallsbefund („innocent bystander“) oder Verursacher des Problems ist. Die richtige Einschätzung

ist essenziell für Patientinnen und Patienten und kann über ihre Zukunft bestimmen. In der Praxis ist dies nicht immer einfach.

In diesem Artikel soll nicht das routinemäßige „work-up“ zur ätiologischen Ablärung eines Schlaganfalls dargelegt werden, sondern auf die Besonderheit des kryptogenen Schlaganfalls bei Vorliegen eines PFO eingegangen werden. Welche Möglichkeiten und Hilfsmittel stehen zur Verfügung? Welche Hintergrundinformationen sind für die Entscheidung für oder gegen eine interventionelle Behandlung notwendig?

Goldstandard bei PFO: die transösophageale Echokardiografie (TEE)

Die transösophageale Echokardiografie (TEE) ist der Goldstandard zur Detektion und morphologischen Beurteilung eines PFOs. Es hat

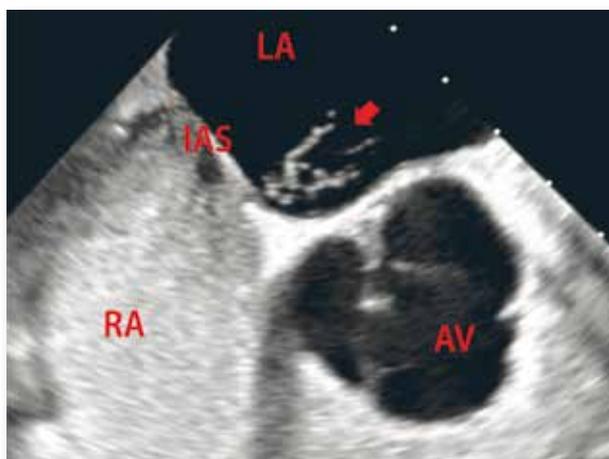


Abb. 1: PFO mit positiver Kontrastmittelstudie (Bubble-Test); LA: linkes Atrium, RA: rechtes Atrium, IAS: interatriales Septum, AV: Aortenklappe. Pfeil: Kontrastmittelübertritt durch das PFO

sich etabliert, intravenös eine Kochsalz-Luft- oder Erythrozytenmischung als Kontrastmittel mit Blick auf das interatriale Septum zu applizieren und den Bubble-Übertritt von rechts nach links unter Valsalva-Manöver zu beobachten (Abb. 1). Treten spontan viele Bläschen über oder ist die Separation zwischen Septum primum und secundum groß, fällt die Diagnose leicht. Ein PFO ist aber kein Substanzdefekt wie ein ASD (Vorhofseptumdefekt), sondern ein dynamischer, sich abhängig von intrakardialen Druckverhältnissen öffnender und schließender „Tunnel“, der schmal, lang und dreidimensional sein kann. Deshalb sollten bei der Durchführung der TEE einige wichtige Punkte beachtet werden:

- Das TEE sollte ohne Sedierung erfolgen, um den sicheren Glottisschluss zur rechtsatrialen Drucksteigerung während des Valsalva-Manövers zu gewährleisten. Bei sedierten Patientinnen und Patienten kann der Glottisschluss durch die Echosonde unbemerkt verhindert werden. Ein ineffektives Provokationsmanöver führt bei vorhandenem PFO zur Fehldetektion von bis zu 35 Prozent (11).
- Bei Eintreffen der Bubbles im rechten Vorhof muss das Valsalva-Manöver beendet werden, um den Blutfluss in Richtung des linken Vorhofs durch Reduktion des intrapulmonalen Drucks zu ermöglichen.

- Der Ort der Kontrastmittelapplikation spielt eine Rolle: Aus praktischen und hygienischen Gründen wird häufig ein Zugang in der Cubitalvene genutzt. Die Injektion in die Femoralvene hat eine deutlich höhere Sensitivität, da der Blutstrom über die Vena cava inferior direkt Richtung Fossa ovalis (bzw. Foramen ovale) verläuft, während der über die Cubitalvene und Vena cava superior kommende Blutfluss eher auf die Trikuspidalklappe gerichtet ist.
- Eine eustachische Klappe (Prävalenz: 57 Prozent), die sich im Mündungsbereich der Vena cava inferior im anterioren Teil des rechten Atriums befindet, lenkt den Blutstrom aus der unteren Körperregion Richtung Fossa ovalis und ist in bis zu 70 Prozent der Fälle mit einem PFO vergesellschaftet. In dieser Konstellation kann eine Kontrastmittelapplikation über eine Armvene für eine falsch-negative Kontrastmittelstudie verantwortlich sein (12).
- Ist ein Bubble-Übertritt in den linken Vorhof erst nach 5 Herzzyklen zu beobachten, liegt ihm ein intrapulmonaler und kein intrakardialer Shunt zugrunde, somit kein Hinweis auf ein PFO (13).
- Da die Diagnose mit dem TEE-Befund steht und fällt, kommt der exakten Durchführung dieser Untersuchung eine besonders wichtige Bedeutung zu.

Wichtig: Hochrisikomorphologie identifizieren

Ein atriales Septumaneurysma (ASA), d.h. eine Septumexkursion >15 mm zu einer Seite oder über 10 mm nach links und rechts in Kombination mit einem PFO erhöht das Insultrisiko (3,4,6). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass ein PFO-ASA mit einer linksatrialen Dysfunktion korreliert, die die Thrombusbildung ähnlich wie bei Vorhofflimmern trotz Abwesenheit einer absoluten Arrhythmie begünstigt. Nach Verschluss des PFO erholt sich die linksatriale Funktion wieder (14). Diese Beobachtung legt nahe, dass das Konzept der paradoxen Embolie eventuell nicht die alleinige pathophysiologische Grundlage zur Entstehung eines PFO-assoziierten Insults sein könnte. Die Überlegung wird durch die Feststellung unterstützt, dass zwar das Risiko für ein Indexereignis bei größerem PFO höher und der Infarkt in der Regel größer ist, aber die Rezidivrate bei kleinen PFOs höher zu sein scheint. Das legt nahe, dass auch andere Pathomechanismen (Flussverlangsamung, Blutstagnation, Thrombusformation) in Zusammenhang mit einem PFO einen Insult verursachen könnten (15,16). Weitere morphologische Hochrisikokriterien sind eine Septumhypermobilität (Septumexkursion \geq 5 mm), ein großer Shunt, eine Valvula Eustachii, ein Chiari-Netzwerk und ein langer PFO-Tunnel \geq 10 mm (17).

Der Risk of Paradoxical Embolism Score (RoPE-Score) ist ein im klinischen Alltag häufig verwendetes und praktisches Modell, um bei Patientinnen und Patienten mit unklarer Schlaganfallätiologie und PFO die ursächliche Rolle des PFO einzuschätzen (18). Pro Lebensdekade und kardiovaskulärem Risikofaktor werden Punkte abgezogen. Je höher der Score, desto höher die theoretische prozentuale Wahrscheinlichkeit einer paradoxen Embolie (Tab 1, 2). Der lediglich auf Registerdaten basierende Score hat die Limitation, die morphologischen Hochrisikoparameter für eine paradoxe Embolie nicht zu berücksichtigen. Widersprüchlich ist auch, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Score niedrigere Schlaganfallrezidivraten haben, während echokardiographische Charakteristika von PFOs mit hohem RoPE-Score stark mit Rezidiven assoziiert sind (15). Der RoPE-Score sollte daher nur eine Orientierung, nicht aber die Entscheidungsgrundlage für oder gegen einen PFO-Verschluss sein, sondern nur in Verbindung mit weiteren Parametern angewendet werden (17). Ein neuer Score, das PASCAL-Klassifikationssystem (PFO-Associated Stroke Causal Likelihood), adressiert die Limitationen des RoPE-Index durch Einbeziehung von funktionellen und strukturellen Kriterien (Tab. 3, Seite 28). Seine Applikation erhöht die Wahrscheinlichkeit der Identifikation von Patientinnen und Patienten, die von einem PFO-Verschluss profitieren (19).

Tab. 1: Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Score

Charakteristikum	Punkte	RoPE Score
keine arterielle Hypertension	1	
kein Diabetes	1	
keine Insulte oder TIA	1	
Nichtraucherin/-raucher	1	
kortikaler Infarkt in Bildgebung	1	
Alter: 18 – 29 Jahre	5	
Alter: 30 – 39 Jahre	4	
Alter: 40 – 49 Jahre	3	
Alter: 50 – 59 Jahre	2	
Alter: 60 – 69 Jahre	1	
Alter: \geq 70	0	
Totaler Score		
Maximaler Score*		10
Minimaler Score**		0

Kent et al. *Neurology* 2013;81:619-25.

* < 30 Jahre ohne Hypertonus, Diabetes, vorherigem Schlaganfall, Nichtraucherin/Nichtraucher und kortikaler Infarkt

** \geq 70 mit Hypertonus, Diabetes, vorherigem Schlaganfall, Nichtraucherin/Nichtraucher und kein kortikaler Infarkt

Tab. 2: Score-Interpretation

RoPE Score	PFO-assoziierte Fraktion (95 % CI)	Geschätztes Insult/TIA Rezidiv nach 2 Jahren
0 – 3	0 % (0-4)	20 % (12 – 28)
4	38 % (25 – 48)	12 % (6 – 18)
5	34 % (21 – 45)	7 % (3 – 11)
6	62 % (54 – 68)	8 % (4 – 12)
7	72 % (66 – 76)	6 % (2 – 10)
8	84 % (79 – 87)	6 % (2 – 10)
9 – 10	88 % (83 – 91)	2 % (0 – 4)

Kent et al. *Neurology* 2013;81:619-25.

Das Ausmaß des Rechts-links-Shunts über ein PFO hängt von situativen Faktoren ab. Gab es im Moment des Insults eine akute intraabdominelle Druckerhöhung durch Pressen, schweres Tragen oder Husten (Valsalva-Manöver)? War die Patientin bzw. der Patient tauchen (Dekompression)? Leidet er an einem Schlafapnoesyndrom mit pharyngealer Obstruktion? Die Alltagsumstände müssen in die Anamnese miteinbezogen werden (10, 17).

Das Vorhandensein einer tiefen Venenthrombose (TVT) oder einer Lungenembolie (LAE) in Gegenwart eines PFO erhöht die Wahrscheinlichkeit eines PFO-assoziierten Insults. Da jedoch ein Drittel der Venographien bei LAE negativ sind und kleine Gerinnsel mittels D-Dimer-Test nicht detektiert werden können, schließt der fehlende Nachweis einer TVT oder LAE eine Embolie nicht aus (20–23). Im Falle einer interatrialen Flussumkehr genügen bereits sehr kleine Emboliepartikel, um die Arteria cerebri media (mittlerer Durchmesser 3 mm) oder die großen Hirnkortexäste (1 mm) zu okkludieren (24). Daher sollten auch Umstände in die Beurteilung miteinbezo-

Tab.3: PASCAL Score

Risikoquelle	Merkmal	RoPE-Score niedrig	RoPE-Score hoch
sehr hoch	PFO mit gefangenem Thrombus	definitiv	definitiv
hoch	Index-Insult vorangehende LAE oder TVT in Kombination mit PFO + ASA oder großem PFO-Shunt	wahrscheinlich	höchstwahrscheinlich
mittel	PFO + ASA oder großer PFO-Shunt	möglich	wahrscheinlich
niedrig	Kleiner PFO-Shunt ohne ASA	unwahrscheinlich	möglich

Kent et al. JAMA. 2021;326:2277-2286



Abb. 2:
Die Öffnung im Herzen kann mithilfe des Talisman-Systems verschlossen werden, das auf dem Amplatz PFO-Okkluder basiert

gen werden, die mit Bildung von Blutgerinnseln einhergehen können (Infektion, Langstreckenflug, Operation, Dehydratation, Gips, Gerinnungsstörung) und oft einer paradoxen Embolie vorausgehen (25–27). Interessanterweise gibt es Hinweise, dass auch Patientinnen und Patienten mit einer hereditären Thrombophilie hinsichtlich der Sekundärprophylaxe von einem PFO-Verschluss im Vergleich zur alleinigen oralen Antikoagulation profitieren, wobei die Rolle von Gerinnungsstörungen nicht abschließend geklärt ist. Dieses Patientenkollektiv wurde – obwohl eigentlich hochgradig gefährdet für embolische Insulte – aus den großen randomisierten Studien ausgeschlossen (28).

Gibt es ein familiäres Risiko? Obwohl diese Frage von den Betroffenen häufig gestellt wird, gibt es hierzu nur wenige Untersuchungen. Bei gleichgeschlechtlichen Geschwistern von Betroffenen mit PFO-bedingtem Schlaganfall wurde eine höhere Prävalenz gegenüber der Normalbevölkerung festgestellt, sodass möglicherweise von einer gewissen familiären Häufung ausgegangen werden kann (29).

PFO-Verschluss ist sicheres und effektives Therapieverfahren

Die Datenlage bezüglich der Frage, welche Patientinnen und Patienten besonders von einem PFO-Verschluss profitieren, liefert aufgrund der Heterogenität dieses Kollektivs noch nicht alle Antworten. Im Falle einer Entscheidung für eine Behandlung sind die Aussichten für die Betroffenen jedoch ermutigend. Der perkutane PFO-Verschluss gehört zu den sichersten und effektivsten Therapieverfahren der interventionellen Kardiologie. Komplikationen sind selten (17, 30). Device-assoziiertes Vorhofflimmern ist möglich, terminiert aber in der Regel nach 8 Wochen spontan und führt im Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe nicht zu einer

höheren Schlaganfallrate (31). Darüber hinaus kann der PFO-Verschluss mit einem positiven Effekt auf eine gleichzeitig bestehende Migräne assoziiert sein, was die Anfallhäufigkeit und -dauer oder sogar das Auftreten überhaupt betrifft, wobei hier der zugrundeliegende Mechanismus noch nicht abschließend geklärt ist (32). Die postinterventionelle Behandlung besteht aus ASS und Clopidogrel für 1 bis 6 Monate, eine Endokarditisprophylaxe ist nur für die ersten 6 Monate nach der Intervention erforderlich (17). Die meisten Implantate sind nicht ferromagnetisch und passieren ohne Alarm MRTs (bis zu 3 Tesla), ebenso wie Koronarstents oder Herzklappenprothesen Flughafensicherheitskontrollen (33).

PFO-Verschluss sicher zur Rezidivprophylaxe des PFO-bedingten Schlaganfalls

Und bei Nickelallergie? Die PFO-Okkluder sind in der Regel nitinolbasiert. Nitinol ist eine Titan-Nickel-Legierung mit Formgedächtniseigenschaften. Das wirft bei einigen Patientinnen und Patienten die Frage nach der Bedeutung einer bestehenden Nickelallergie auf. Diese kommt bei 15 bis 20 Prozent der Normalbevölkerung vor und ist in der Regel eine hautvermittelte Kontaktallergie mit äußerst heterogenem klinischem Erscheinungsbild (34). Untersuchungen mit dem am häufigsten verwendeten Device, dem AMPLATZTM Okkluder (Abbott, Abb. 2) zeigen, dass während der ersten Monate nach Implantation ein systemischer Anstieg der Nickelkonzentration vorhanden ist, der im Moment der Freisetzung des Okkluders mit Abrieb der Oxidschicht am höchsten ist, um dann sukzessive bis zum Rückgang auf den Ausgangswert vor Implantation mit Abschluss der Deviceendothelialisierung abzunehmen. Die maximal freigesetzte Nickelmenge liegt allerdings weit unterhalb der Menge, die wir ohnehin täglich über die Nahrung zu uns nehmen (35–37). Anaphylaktische Reaktionen sind nicht beschrieben. Die Firma Abbott kann dennoch nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten mit Nickelallergie auf das Implantat reagieren können. Bisher ist die optimale medikamentöse Therapie zur Sekundärprävention bei PFO-assoziiertem Schlaganfall noch undefiniert. Metaanalysen der Beobachtungsstudien und der randomisierten Untersuchungen deuten auf eine Überlegenheit der oralen Antikoagulation gegenüber der Thrombozytenhemmung hin, allerdings mit dem Preis einer erhöhten Blutungsneigung (38–40). Randomisierte Daten, die die Überlegenheit einer Substanzgruppe hinreichend beweisen könnten, gibt es jedoch derzeit nicht. **Das Fazit:** Der perkutane PFO-Verschluss ist ein sicheres und effektives Verfahren zur Rezidivprophylaxe eines PFO-bedingten Schlaganfalls. Die Herausforderung liegt in der exakten Diagnosestellung und der Identifikation der Patientinnen und Patienten, die von einer solchen Therapie profitieren.



Literaturverzeichnis im Internet
unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Interessenkonflikte: vorhanden. Siehe im Internet unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Dr. Christina Brinkmann

Fachärztin für Innere Medizin/Kardiologie
Medizinisches Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer GmbH, Wördemanns Weg 25 – 27, 22527 Hamburg
MVZ-Department für strukturelle Herzerkrankung
Asklepios Klinik St. Georg
E-Mail: c.brinkmann@herz-hh.de