

Aus der Klinik für Innere Medizin, Unfallkrankenhaus Berlin,  
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Langzeitbeobachtung von Patienten nach interventionellem Verschluss von  
Vorhofseptumdefekten zur Sekundärprophylaxe von paradoxen Embolien**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Liebner

aus Prenzlau

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. F. X. Kleber...

2. Prof. Dr. med. F. Berger.....

3. Prof. Dr. med. R. Haberl.....

Datum der Promotion: 03.09.2010

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Ätiologie und Epidemiologie der Vorhofseptumdefekte	5
1.2 Epidemiologie der paradoxen Embolie	7
1.2.1 Definition kryptogener Schlaganfall	8
1.2.2 PFO und ASA	8
1.2.3.1 Risikofaktoren für einen kryptogenen Schlaganfall	9
1.2.3.2 Ursprünge des Embolus	9
1.3 Therapieoptionen der paradoxen Embolie	10
1.3.1 Konservative Therapie	10
1.3.2 Operative Therapie	11
1.3.3 Interventionelle Therapie	11
1.4 Vorhofseptumdefekt und Migräne	13
1.4.1 Definition	13
1.4.2 Epidemiologie	13
1.4.3 Entdeckung des Zusammenhangs mit Vorhofseptumdefekten	14
1.4.4 Erfolge der interventionellen Behandlung	15
2 Fragestellung	17
3 Patienten, Material und Methoden	18
3.1 Patientengruppe	18
3.2 PFO-Nachweis	19
3.2.1 Transösophageales Echo	19
3.3 Die verwendeten Schirmchentypen	20
3.4 Der Schirmchenschluss	23
3.5 Follow-up-Untersuchungen	23
3.6 Patientenfragebogen	24
3.7 Statistische Analyse	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Langzeitverlauf nach Schirmchenimplantation	26
4.1.1 Komplikationen	31
4.1.2 Follow-up	31
4.1.3 Tod unbekannter Ursache	31
4.1.4 Akuter Myokardinfarkt bei normalen Koronarien	31
4.1.5 Restshunt	32
4.1.6 Zusätzliche Implantation	33
4.1.7 Thrombenbildung	33
4.1.8 Thrombose	34
4.1.9 Herzrhythmusstörungen	34
4.2 Ergebnisse der Migränefragebögen	35
4.2.1 Patienteneigenschaften	35
4.2.2 Auftretenshäufigkeit der Migräne	37
4.2.3 Verlauf der Migränebeschwerden	38
4.2.4 Art der Verbesserung	40
5 Diskussion	43
5.1. Reereignisrate bei Patienten mit katheterinterventionellem Schirmchenschluss und Ausschluss von Arteriosklerose	43
5.2. Einfluss des katheterinterventionellen Schirmchenschlusses auf die Migränesymptomatik	51
6 Zusammenfassung	59
7 Literaturverzeichnis	61
8 Anhang	68
Halbstrukturiertes Telefoninterview	68
Kopfschmerz – Fragebogen	71
Danksagung	79

## Abkürzungsverzeichnis

PFO	Persistierendes Foramen Ovale
TCT	Transcatheter Cardiovascular Therapeutics
ACC	American College of Cardiology
ASD	Atrialer Septum Defekt
ASA	Atriales Septum Aneurysma
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
MHA+	Migräne mit Aura
MHA-	Migräne ohne Aura
ASS	Acetylsalicylsäure
MIST	Migraine Intervention with STARFLEX® Technology
LRS	Links-Rechts Shunt
RLS	Rechts-Links Shunt
PEPSIS	Paradoxical Embolism Prevention Study
PC	Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism
ADP	Adenosindiphosphat
RCT	Randomized Controlled Trial

# 1 Einleitung

## 1.1 Ätiologie und Epidemiologie der Vorhofseptumdefekte

Die Trennung der Vorhöfe des Herzens beginnt in der fünften Schwangerschaftswoche. Das Septum primum geht aus dem oberen Anteil der noch gemeinsamen Vorhöfe hervor und wächst kaudalwärts zu den Endokardkissen, welche sich zwischen den Vorhöfen und Ventrikeln herausbilden.<sup>7</sup>

Eine zweite Öffnung entwickelt sich im Septum primum. Diese Öffnung wird dann von einem anderen Septum (Septum secundum) bedeckt, die Vorhöfe werden jedoch nicht vollständig getrennt.

Es entsteht eine ovale Öffnung (Foramen ovale), die auf der linken Seite von der flexiblen Membran des Septum primum zwar bedeckt, aber nicht vollkommen verschlossen wird.

Im Fetus wird das Foramen ovale vom Druckgradienten zwischen dem rechten und linken Vorhof offen gehalten. Der rechte atriale Druck ist größer als der linke und schiebt damit das flexible Septum primum zur Seite. Mit der Entfaltung der Lungen bei der Geburt sinkt der rechte Vorhofdruck und der linke Vorhofdruck steigt an, was eine Umkehr des Druckgradienten zwischen den Vorhöfen bewirkt. Das Septum primum wird dann gegen das Septum secundum gepresst und der interatriale Shunt versiegt.

Bei ungefähr 70 % der Individuen verschmelzen Septum primum und Septum secundum miteinander und bilden damit ein intaktes interatriales Septum. Bei etwa 30 % der Bevölkerung verschmelzen die Septen jedoch nicht miteinander.<sup>7</sup> Wenn das Foramen ovale zwar bedeckt, aber nicht vollkommen verschlossen ist, wird es „offenes“ oder „persistierendes“ Foramen ovale (PFO) genannt. Das bedeutet, dass z.B. bei einer Shuntumkehr in den Vorhöfen das Foramen ovale geöffnet werden oder mit dem Herzkatheter sondiert werden kann. Ein PFO wird in ca. 25-40 % der normalen Population gefunden.<sup>2-4</sup>

Weniger häufig verbleibt eine offene Verbindung zwischen den Vorhöfen. Solch eine Verbindung wird Vorhofseptumdefekt (ASD) genannt und bewirkt einen Links-rechts-Shunt (LRS) zwischen den beiden Vorhöfen .

Der sogenannte Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ (ASD II) ist mit 70 % der häufigste aller Vorhofseptumdefekte und tritt am häufigsten isoliert auf. Einige Patienten weisen jedoch eine familiäre Häufung dieses Defektes mit oder ohne weitere angeborene Herzfehler auf.<sup>18</sup>

Ein weiterer relevanter Befund am Vorhofseptum ist das Atriale Septum Aneurysma (ASA), auch hypermobiles Vorhofseptum oder „floppy“ Septum genannt.

Ein ASA ist eine angeborene Ausbuchtung in der Fossa-ovalis-Region und tritt häufig in Verbindung mit einem PFO auf. Es ist häufig eine Quelle cerebraler Embolien bei Patienten unter 55, aber spielt auch eine Rolle bei Patienten zwischen 60 und 80.<sup>22</sup>

ASAs werden eingeteilt nach ihrer Auslenkung in den rechten und linken Vorhof und ihrer Beweglichkeit während des Atemzyklus.<sup>1</sup> Das Aneurysma kann sich entweder kontinuierlich in den rechten oder linken Vorhof vorwölben oder zeigt erstaunliche Oszillationen zwischen rechtem und linkem Vorhof während der Atmung.<sup>1</sup> Das ASA kann perforieren und wird dann Quelle eines signifikanten LRS.

Vor der Geburt erlaubt ein offenes Foramen ovale durch seine anatomische Beschaffenheit einen Fluss des oxygenierten fetalen Blutes von dem rechten in den linken Vorhof unter Umgehung des Lungenkreislaufs. Mit der Druckumkehr nach der Geburt legt sich das bewegliche Septum primum an das Septum secundum und ein interatrialer Shunt wird unmöglich.

Dennoch können zwischenzeitliche, kurzfristige Erhöhungen des Druckes im rechten Vorhof einen Rechts-links-Shunt (RLS) durch ein PFO bewirken. Ursache können z.B. eine vorzeitige Ventrikelkontraktion, ein erhöhter rechter Vorhofdruck während der Einatmung (demonstrierbar im Valsalva-Manöver) oder körperliche Anstrengungen sein.<sup>5</sup>

Außerdem kann eine fortbestehende, ausgeprägte Eustachische Klappe venöses Blut aus der Vena cava inferior direkt zum mittleren Anteil des Vorhofseptums leiten und damit auch in den linken Vorhof.

In Abgrenzung zum ASD II tritt beim PFO kein LRS auf, weil das Septum primum intakt bleibt.

## 1.2 Epidemiologie der paradoxen Embolie

Die Assoziation zwischen einer zerebralen Ischämie und angeborenen Herzfehlern wurde bereits im 19. Jahrhundert entdeckt. Der Pathologe Cohnheim J. beschrieb als Erster in der Medizingeschichte eine paradoxe Embolie im Jahre 1877 in seiner Vorlesung über allgemeine Pathologie.

Eine paradoxe Embolie nennt man das Abschwemmen eines Embolus aus dem venösen System oder dem rechten Vorhof über das PFO während eines RLS in den arteriellen Kreislauf. Es gibt Hinweise, dass ein weites PFO (>4mm) oder ein PFO mit signifikantem RLS in Ruhe Risikofaktoren für paradox embolische Ereignisse darstellen.<sup>3</sup>

Bei Patienten ohne bekannte Emboliequelle und klinisch diagnostizierte TIA oder computertomografisch gesicherten apoplektischen Insult kann in 42-50 % der Fälle mittels transthorakaler Echokardiografie ein PFO nachgewiesen werden. Dies ist signifikant häufiger als bei Patienten mit einer bekannten Emboliequelle (7-21 %) oder in Kontrollgruppen gesunder Personen (10-15 %).<sup>12-14</sup>

Thromben, die zu Schlaganfällen, transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder peripheren Embolien führen, können entweder im venösen Kreislauf (paradoxe Embolien) oder arteriellen Kreislauf entstehen.

Ein paradoxer Embolus entsteht im venösen Kreislauf und gelangt über einen Rechts-links-Shunt in den arteriellen Kreislauf. Der Embolus nimmt seinen Ursprung entweder in den unteren Beinvenen, den iliakalen Venen, von einem atrialen Septum Aneurysma (ASA) oder von Blutgerinnseln an den Rändern eines PFO. Eine Fallstudie beschrieb eine drohende bevorstehende paradoxe Embolie bei Patienten mit einem Embolus, der sich im PFO gefangen hatte.<sup>8</sup> Erst kürzlich konnte in der TEE der Weg eines Thrombus von der Vena cava über ein PFO in den linken Vorhof dokumentiert werden.<sup>9</sup>

Bekannte Ursprungsorte von Thromben im linken Körperkreislauf bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind linksseitige künstliche Herzklappen und das linke Herzohr (besonders bei Patienten mit Vorhofflimmern). Ein ASA ist eine weniger häufige, aber wichtige und potenziell zu behebende Ursache von zerebralen Embolien.<sup>10</sup>

Ebenso kann eine infektiöse Endokarditis zu einer TIA führen und ältere Patienten mit Herzfehlern haben ein erhöhtes Risiko für lakunäre Hirninfarkte.

### 1.2.1 Definition kryptogener Schlaganfall

Der kryptogene Schlaganfall wird definiert als ein ischämisches Ereignis, für das sich weder eine kardioembolische Ursache noch pathologische Veränderungen an den großen und kleinen Gefäßen finden lassen, die das Ereignis erklären könnten.

Bei ungefähr 40 % der Patienten unter 55 Jahren mit Schlaganfall bleibt die Ursache für den Schlaganfall unklar und dieser wird daher „kryptogen“ genannt. Die meisten dieser Schlaganfälle sind jedoch embolisch und werden daher einer paradoxen Embolie zugerechnet.<sup>10</sup>

Von 103 Patienten mit paradoxer Embolie konnte mittels transösophagealer Echokardiografie bei 81 ein PFO, bei 12 ein ASD und bei 10 ein PFO und ASD nachgewiesen werden.<sup>17</sup>

### 1.2.2 PFO und ASA

Ein PFO mit oder ohne ASA ist signifikant mit kryptogenen Schlaganfällen bei Patienten unter 55 Jahren assoziiert.<sup>11-14</sup>

Das Risiko für ein ischämisches Erst- oder Reereignis ist bei Patienten mit der Kombination PFO und ASA deutlich erhöht im Vergleich zu Patienten mit jeweils nur entweder PFO oder ASA.<sup>15,16</sup> Eine Metaanalyse von Overell et al. postuliert ein fünffach erhöhtes Risiko für Reereignisse bei alleinigem Vorhandensein eines PFO und einem weit höheren Risiko bei zusätzlichem Vorliegen eines ASA.<sup>15</sup>

Ein isoliertes ASA ohne PFO hingegen stellt kein Risiko für einen Schlaganfall laut einer TEE-Studie mit 600 Patienten und kryptogenem Schlaganfall dar.<sup>16</sup>

Prospektive Kohortenstudien, welche eine bessere Einschätzung des Risikos für kryptogene Schlaganfälle liefern sollten, haben unterschiedliche Ergebnisse hervorgebracht.<sup>16,19-21</sup>

So untersuchte die französische PFO-ASA-Studie 581 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, die unter 55 Jahre alt waren, und entdeckte bei 216 (37 %) ein PFO, bei 10 (1.7 %) ein ASA und 51 (8.8 %) hatten ein PFO und ASA.

### **1.2.3.1 Risikofaktoren für einen kryptogenen Schlaganfall**

Meissner et al. beschrieben bedeutende Risikofaktoren für Patienten mit PFO, deren Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit initialer oder wiederkehrender Schlaganfälle erhöht. Dazu gehören unter anderem Valsava-Manöver-ähnliche Handlungen, die der zerebralen Embolie vorangehen, anamnestisch multiple Schlaganfälle und eine hyperkoagulable Disposition. Typische Eigenschaften des PFO sind z.B. überdurchschnittliche Größe, ausgedehnter Rechts-links-Shunt, RLS in Ruhe und Hypermobilität der PFO-Membran sowie Vorhandensein eines ASA.<sup>6,23</sup>

Es gibt aber auch Studien, welche gegen einen Zusammenhang zwischen einem PFO und Schlaganfall sprechen.

Meissner et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen PFO, ASA und Schlaganfall in einer prospektiven Populationsstudie.<sup>108</sup> Von 585 Patienten hatten 140 (24,3%) ein PFO, 6 (4,3%) davon mit ASA. Von 437 Patienten ohne PFO hatten 5 ein ASA (1,1%). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,1 Jahren traten ischämische Ereignisse bei 41 Patienten auf. Ein PFO war kein unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall. Das Risiko für ein ischämisches Ereignis war bei den Patienten mit ASA jedoch 4fach erhöht.

Di Tullio et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Schlaganfall und PFO an einer multiethnischen Kohorte in New York.<sup>109</sup> Von 1100 Patienten ohne ischämisches Ereignis in der Anamnese hatten 164 (14,9%) ein PFO, davon 19 mit ASA, ein ASA allein hatten 27 Patienten (2,5%). Nach einem mittleren Follow-up von 79,7 Monaten hatten 68 Patienten (6,2%) ein ischämisches Ereignis. Ein signifikanter Zusammenhang mit einem PFO oder PFO und ASA wurde nicht gefunden. Ein isoliertes ASA erhöhte jedoch die Schlaganfallinzidenz.

### **1.2.3.2 Ursprünge des Embolus**

Selten gelingt der Nachweis der Emboliequelle bei Patienten mit PFO und/oder ASA und zerebraler Embolie. Die unteren Extremitäten und Beckenvenen der Patienten wurden direkt nach dem Ereignis mittels Venografie US oder MRT untersucht, lediglich in 10 bis 22 % fand man Anzeichen einer Thrombose.<sup>24-26</sup>

## 1.3 Therapieoptionen der paradoxen Embolie

### 1.3.1 Konservative Therapie

Als konservative Therapieoption existiert bislang die medikamentöse Behandlung mit entweder Aspirin oder Warfarin zur Sekundärprophylaxe paradoxer Embolien.

Die Indikation einer Aspirin-Therapie lässt sich auf die Annahme zurückführen, dass die verursachenden paradoxen Partikel der TIAs kleine Thrombozyten/Fibrin-Aggregate darstellen.<sup>35</sup> Der Einsatz von Warfarin stützt sich auf die Annahme, dass eine paradoxe Embolie die arterielle Manifestation einer venösen Thrombose ist.

Die französische PFO-ASA-Studie belegt die Effektivität der Aspirin-Behandlung bei Patienten mit isoliertem PFO und kryptogenem Schlaganfall. Die Inzidenz von Reereignissen lag nach vier Jahren bei 2,6 % - in etwa vergleichbar mit Patienten, welche weder ein PFO noch ein ASA aufwiesen.<sup>19</sup> Anders ist der Effekt bei Patienten mit PFO und ASA. Dort lag die Häufigkeit von Reereignissen bei 15.2%.<sup>19</sup>

Mas et al. sowie Bougousslavsky et al. fanden keinen signifikanten Unterschied in der Prophylaxe von Reereignissen zwischen ASS und Warfarin.<sup>23,85</sup> Die Rezidivrate lag in beiden Untersuchungen zwischen 3,4 und 3,8 %.

Die PICSS-Studie zeigte keinen Unterschied zwischen dem Einsatz von Aspirin und Warfarin als Sekundärprophylaxe bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und isoliertem PFO.<sup>20</sup>

Allerdings sind die Nachteile und Risiken der oralen Antikoagulation seit vielen Jahren bestens bekannt: So erleiden jährlich 9-15 % der behandelten Patienten hämorrhagische Komplikationen. Das Risiko einer signifikanten Blutung (also zerebral oder transfusionsbedürftig) liegt sogar bei 2-5 % pro Jahr und ist damit erheblich.<sup>37,38</sup> Außerdem liegt die Abbruchrate wegen mangelhafter Toleranz durch die Patienten bei 6 % pro Jahr. In einer Studie von Bridges et al. wird sogar davon ausgegangen, dass nach der Kaplan-Meier-Analyse in einem Beobachtungszeitraum von 17 Monaten kein medikamentös behandelter Patient frei von Embolierезidiven bleibt.<sup>39</sup>

### **1.3.2 Operative Therapie**

Eine weitere Therapieoption der paradoxen Embolie ist der chirurgische PFO-Verschluss. Der wesentliche Vorteil besteht in einem gesicherten Septumverschluss und der Vermeidung einer Langzeittherapie mit Antikoagulanzen. Bisher berichteten verschiedene Zentren von erfolgreichen Verschlüssen ohne perioperative Morbidität oder Mortalität.<sup>28,29,92</sup>

Die jährliche Inzidenzrate lag entweder bei 0 %, 2,3 % für Schlaganfall oder 6,8 % für eine TIA.<sup>28,29,32,36</sup> Im TEE konnte jedoch nicht bei allen Patienten ein intakter Verschluss des Septumdefekts nachgewiesen werden.

Operationen am offenen Herzen haben auch zahlreiche Nachteile wie Vollnarkose, Komplikationen wie Perikardergüsse, Arrhythmien, Wundheilungsstörungen und mehrtägiger Krankenhausaufenthalt.

### **1.3.3 Interventionelle Therapie**

Der katheterinterventionelle Schirmchenverschluss wurde eine weitverbreitete und sinnvolle Alternative zur operativen Behandlung des PFO.

Bridges et al. berichteten erstmalig 1992 in einer Studie bei 34 Patienten mit paradoxer Embolie eine Reduktion wiederkehrender Schlaganfälle durch katheterinterventionelles Vorgehen.<sup>39</sup>

Vorzüge dieser Technik gegenüber der operativen sind eine niedrigere Komplikationsrate, minimalinvasives Vorgehen und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt.<sup>47</sup> Die Schirmchen wurden kontinuierlich weiterentwickelt und die Implantation gelingt mit steigender Erfolgsrate.<sup>50</sup>

Als behandlungsbezogene Komplikationen dieser Methode gelten vorübergehendes Vorhofflimmern, Blutungen an der Punktionsstelle und Schirmchenembolisation.<sup>50</sup> In einigen Fällen muss mit Restshuntbildung nach dem Eingriff gerechnet werden.

Dies betrifft im Wesentlichen große Defekte und solche, die mit einem Vorhofseptumaneurysma kombiniert sind.

Die Rückfallraten für TIA und Insult im Langzeitverlauf nach katheterinterventionellem Verschluss liegen homogen zwischen 0 und maximal 2,6 Prozent. In allen Studien wurde berichtet, dass diese Rezidive zeitnah nach dem Verschluss auftraten. (siehe Tab.1)

**Tabelle 1: Klinische Studien zum katheterinterventionellen Verschluss**

Autoren	Patientenzahl (n)	Patientenalter (Jahre)	Primäre Verschlussrate (Prozent)	Periinterventionelle Komplikationsrate (Prozent)	Follow-up-Dauer (Monate)	TIA/Insult pro Jahr (Prozent)
Beitzke et al. <sup>63</sup>	251	43 ± 12	100	7,6	24,6 ± 14,2	1,9
Braun et al. <sup>31</sup>	276	45 ± 14	100	4	15,1 ± 5,8	1,7
Bruch et al. <sup>34</sup>	66	48 ± 13	100	0	20,4	0
Martin et al. <sup>64</sup>	110	47 ± 14	100	5,5	27,6 ± 20,4	0,9
Onorato et al. <sup>65</sup>	256	48 ± 16	100	8,9	19	0
Sievert et al. <sup>66</sup>	471	48 ± 13	>99	0,5	–	2,6
Windecker et al. <sup>33</sup>	80	52 ± 12	98	10	19,2 ± 16,8	2,5
Bauriedel et al. <sup>68</sup>	52	46 ± 14	100	2	18,6 ± 11,4	0

Die Überlegenheit interventionellen Vorgehens gegenüber medikamentöser Prophylaxe wurde bisher noch nicht in randomisierten Studien untersucht.

In einem Review mit Beleuchtung von zehn Studien mit interventionellem Verschluss bei 1355 Patienten und sechs Studien mit medikamentöser Therapie bei 895 Patienten werden folgende Aussagen abgeleitet:<sup>30</sup>

- Die Rate an Reereignissen nach einem Jahr beträgt 0 bis 5 % bei interventionellem Verschluss und 3,8 bis 12 % bei medikamentöser Therapie.
- Patienten, welche multiple Ereignisse vor dem Verschluss hatten, zeigten eine höhere Reereignisrate.<sup>40</sup>

Windecker et al. unternahmen in einer nicht randomisierten Untersuchung den Versuch eines Vergleichs zwischen 150 interventionell verschlossenen und 158 medikamentös behandelten Patienten. Die Patienten mit Schirmchenverschluss hatten einen größeren RLS und häufigere zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte. Nach vier Jahren war die Reereignisrate bei den interventionell verschlossenen Patienten mit 8,5 % deutlich niedriger als bei Patienten, die mit Aspirin behandelt wurden.<sup>42</sup>

## 1.4 Vorhofseptumdefekt und Migräne

### 1.4.1 Definition

Migräne ist ein episodisch auftretender Kopfschmerz, der unterteilt werden kann in Migräne mit und ohne Aura sowie Migräne-Sondervarianten (retinale Migräne, familiär halbseitige Migräne etc.).

Die vielfältigen Migränephänomene sind nicht wie bei anderen Erkrankungen auf eindeutige pathophysiologische Mechanismen zurückführbar. Lange Zeit galt eine Vasodilatation intrakranieller Gefäße als Grundlage von Migräne ohne Aura und eine Vasokonstriktion als verantwortlich für Migräne mit Aura. Diese einfache Unterteilung ist so aber nicht mehr brauchbar, obwohl dem Mechanismus der Vasodilatation weiterhin eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Migräne zukommt.

Gegenwärtig wird vermutet, dass eine primär neuronale Dysfunktion zu intra- und extrakraniellen Veränderungen führt, beteiligt am Geschehen sind ebenfalls der Hirnstamm mit diffusen Projektionen vom Locus ceruleus mit daraus resultierendem instabilen trigeminovaskulären Reflex.<sup>54,55</sup>

Eine andere Hypothese besagt, dass paradoxe Embolien bei bestehendem RLS Migräneanfälle provozieren können. Anders als beim Auslösen eines ischämischen Infarktes wird angenommen, dass der Embolus eine Depolarisation auslöst, die als Migräne zutage tritt. Die MRT-Studie von Kruit et al. unterstützt diese Annahme.<sup>49</sup>

### 1.4.2 Epidemiologie

Migränekopfschmerzen finden sich häufig in der Bevölkerung und stellen eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Ungefähr 12 % aller Erwachsenen leiden unter wiederkehrenden Migräneattacken.<sup>53</sup> Über 1 % der Betroffenen erleiden mindestens eine Migräneattacke pro Woche und die Lebenszeitinzidenz beträgt 18 %.<sup>62</sup> Migräne ist vor allem bei jungen Patienten ein Risikofaktor für einen Schlaganfall und die Prävalenz von zerebralen Läsionen bei Patienten mit Migräne und Aura ist bis zu 15-fach höher als in der Normalbevölkerung.<sup>62</sup>

Migräne ohne Aura tritt mit 80 % aller Migräneformen am häufigsten auf, Frauen sind dreimal häufiger von Migräne betroffen als Männer und Migräne tritt familiär gehäuft auf.

### 1.4.3 Entdeckung des Zusammenhangs mit Vorhofseptumdefekten

Sandler M. wies erstmalig 1972 in einer im Lancet veröffentlichten Arbeit auf den Zusammenhang zwischen Migräne und einem Vorhofseptumdefekt hin.<sup>57</sup> Die Annahme basiert auf der Vermutung, dass im venösen System vasoaktive Substanzen zirkulieren, die Migräne auslösen können. Normalerweise werden diese Substanzen aber in der Lunge inaktiviert. Durch ein PFO oder ASD können diese jedoch in die arterielle Hirnversorgung gelangen und dort einen Anfall auslösen.<sup>4</sup>

Reisman et al. zeigten eine Prävalenz von 35 %, Azarbal et al. eine von bis zu 42 % von Migräne bei Patienten mit Vorhofseptumdefekt und stattgehabter paradoxer Embolie.<sup>59,61</sup>

Patienten mit Migräne und Aura besitzen doppelt so häufig ein offenes Foramen ovale (41 % bis 48 %) wie die Normalbevölkerung (20 % bis 30 %).<sup>43</sup> In der PFO-ASA-Studie von Lamy mit 581 Schlaganfallpatienten hatten wesentlich mehr Patienten mit PFO Migräne (27 %) als Patienten ohne PFO (13 %).<sup>19</sup>

Anzola et al. untersuchten 113 Patienten mit Migräne und Aura, sie fanden bei 48 % (54/113) ein PFO und bei 53 Patienten mit Migräne ohne Aura hatten 23 % (12/53) ein PFO. Dieser Unterschied wurde als signifikant bewertet und die Autoren schlussfolgerten, dass Migräne mit Aura mit dem Vorhandensein eines PFO assoziiert ist, jedoch nicht Migräne ohne Aura.<sup>44</sup>

Außerdem haben Migränepatienten mit PFO und Aura häufiger einen RLS in Ruhe (15 %) als vergleichsweise Migränepatienten mit PFO, aber ohne Aura.<sup>44</sup> Migräne mit Aura tritt signifikant häufiger im Zusammenhang mit einem großen Shunt auf (47.5 %) als mit kleineren oder solchen, die nur im Valsalva-Manöver (10 %) gesehen werden.<sup>84</sup>

Eine europäische WHO-Studie verglich die Prävalenz von Migräne bei Patienten mit jeglicher Ursache von Schlaganfall und fand Migräne bei 25 % der Patienten und nur 13 % in der Kontrollgruppe.<sup>48</sup>

Am besten untersucht ist der Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall in einer niederländischen Studie mit 161 Patienten mit Migräne und Aura, 134 Patienten mit Migräne ohne Aura und 140 Patienten in der Kontrollgruppe. Migränepatienten hatten eine signifikant höhere Rate an zerebellären Infarkten, während Migränepatienten mit Aura häufiger betroffen waren.<sup>49</sup>

Rundek et al. untersuchten an einer Patientenpopulation von New York das Auftreten von Migräne bei Patienten mit einem PFO.<sup>110</sup> Die Prävalenz eines PFO war 15 %, die Prävalenz von Migräne betrug 16 % (davon 13% Migräne mit Aura). Die Prävalenz eines PFO unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit Migräne (26/178, 14,6%) und

Patienten ohne Migräne (138/923, 15%). Das Vorhandensein eines PFO war also nicht mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Migräne assoziiert.

#### 1.4.4 Erfolge der interventionellen Behandlung

Die Betrachtung der Ergebnisse von katheterinterventionellen PFO/ASD-Verschlüssen verdeutlicht den Zusammenhang zwischen einer Vorhofseptumanomalie und der Auftretenshäufigkeit von Migräneattacken. Bereits im Jahr 2000 berichteten Wilmschurst et al., dass Patienten nach PFO-Verschluss eine deutliche Besserung ihrer Migränesymptomatik zu verzeichnen hatten.<sup>58</sup> Weitere Publikationen folgten. (siehe Tab. 2)

**Tabelle 2: Klinische Studien PFO-Verschluss und Migräne**

Autor	Jahr	Studiendesign	Patientenanzahl	Anzahl Patienten mit Migräne (%)	Mittleres Follow-up	Komplette Remission %	Verbesserung ohne komplette Remission %
Wilmschurst et al. <sup>58</sup>	2000	Retrospektiv	37	21 (57)	17	48	38
Morandi et al. <sup>100</sup>	2003	Prospektiv	17	17 (100)	12	29	59
Post et al. <sup>101</sup>	2004	Retrospektiv	66	26 (39)	6	84	-
Schwerzmann et al. <sup>60</sup>	2004	Retrospektiv	215	47 (22)	24	-	83
Azarbal et al. <sup>59</sup>	2004	Retrospektiv	89	37 (42)	6	60	16
Reisman et al. <sup>61</sup>	2004	Retrospektiv	162	57 (35)	12	56	14
Gesamt			586	205 (35)		55	42

Unterschiedliche Ergebnisse zeigen sich bisher bei der Differenzierung von Migränepatienten mit oder ohne Aura.

In der Studienpopulation von Azarbal et al. hatten nach dem Verschluss 75 % der Patienten mit Migräne und Aura einen kompletten Rückgang ihrer Beschwerden zu verzeichnen, hingegen nur 31 % der Patienten mit Migräne ohne Aura. Bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 12 Monaten hatten weitere 38 % der Patienten mit Migräne ohne Aura eine symptomatische Verbesserung zu verzeichnen.<sup>59</sup>

Die Reduktion der Migränehäufigkeit war in der Untersuchung von Schwerzmann et al. bei Patienten mit Migräne ohne Aura stärker ausgeprägt (62%) als bei Patienten mit Migräne und Aura (54%).<sup>60</sup>

Reisman et al. fanden in ihrer Untersuchung mit 57 Migränepatienten und PFO-Verschluss wiederum keinen signifikanten Unterschied zwischen Migränepatienten mit oder ohne Aura hinsichtlich der Symptombesserung nach dem Verschluss.<sup>61</sup>

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Verlauf von Migränepatienten mit einem PFO nach katheterinterventionellem Verschluss zu verfolgen. Nachdem die Aussagekraft bisheriger retrospektiver Nachuntersuchungen durch kurze Nachbeobachtungszeit, Aspirineinnahme bei Datenerhebung und den Placeboeffekt beeinflusst war, wurden durch eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten diese Effekte weitestgehend ausgeschlossen.

## 2 Fragestellung

Das Thema der Arbeit ist die Langzeitbeobachtung von Patienten nach katheterinterventionellem Verschluss zur Sekundärprophylaxe von paradoxen Embolien. Bei Patienten, die zusätzlich über Migränebeschwerden vor Verschluss klagten, sollten die postinterventionellen Veränderungen der Migränesymptomatik ausgewertet werden. Daraus formuliert sich folgende Fragestellung:

2.1 Senkt der kategorische Ausschluss von Patienten mit selbst geringfügigem Nachweis von Arteriosklerose zum Verschlusszeitpunkt die Reereignisrate nach dem katheterinterventionellen Verschluss im Vergleich zu bisherigen Studien?

2.2 Wie verändert der katheterinterventionelle Verschluss eines Vorhofseptumdefekts nach paradoxer Embolie bei Migränepatienten die Ausprägung der Symptomatik im Vergleich zu vor dem Verschluss?

## **3 Patienten, Material und Methoden**

### **3.1 Patientengruppe**

Zwischen November 1997 und Juni 2005 wurden im Unfallkrankenhaus Berlin 191 Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt katheterinterventionell verschlossen und nachuntersucht.

Davon hatten 180 Patienten in der Vorgeschichte mindestens ein oder mehrere paradox-embolische Ereignisse. Bei 8 Patienten erfolgte entweder ein prophylaktischer Verschluss oder ein Verschluss bei hämodynamisch wirksamen ASD. Weitere 3 Patienten erhielten einen Verschluss aufgrund einer besonders schweren Migräne. Alle Patienten wurden einer gründlichen Evaluierung unterzogen, um andere Ursachen für eine systemische Embolie auszuschließen. Die Diagnose einer wahrscheinlichen paradoxen Embolie wurde gestellt, wenn eine Vorhofverbindung mittels transösophagealer Kontrastechokardiografie nachgewiesen und darüber hinaus keine andere Ursache einer systemischen Embolie oder arteriellen Thrombose nachgewiesen werden konnte. Dazu zählen insbesondere selbst geringfügige Arteriosklerose der extrakraniellen Hirngefäße, jegliche Form angiografisch nachweisbarer Koronarsklerose, chronisches oder intermittierendes Vorhofflimmern, Linksherzthromben oder signifikante mitrale Klappenabnormalitäten.

Die gründliche Patientenevaluation bestand aus: neurologischer Untersuchung, CCT, extrakranieller Dopplersonografie, zerebralen Angio-MRI, 12 Kanal-EKG, Koronarangiografie, 24h-EKG, 2D-Echokardiografie, transösophagealer Kontrastechokardiografie, Laboruntersuchung und Thrombophilie-Ausschluss (Protein C+S, Antithrombin III, Lupus-Antikoagulanzen, Anticardiolipin-Antikörper, Homozystein, Prothrombin 20210 und Faktor-V-Leiden), Dopplersonografie der unteren Extremitäten zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose (bei Verdacht auf venöse Thromben).

Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab.

## **3.2 PFO-Nachweis**

Ein PFO wurde nachgewiesen durch Übertritt von Miniluftbläschen über das Vorhofseptum (mit oder ohne Valsalva-Manöver) nach intravenöser Kontrastmittelinjektion und der Abwesenheit eines Farbdopplerstrahls als Zeichen für einen Links-rechts-Shunt. Wenn zusätzlich zum Rechts-links-Shunt ein Links-rechts-Shunt im Farbdoppler auftrat, wurde der Defekt als ASD, bei typischer PFO-Morphologie ohne Vorhofseptumlücke als PFO-like ASD bezeichnet.

Dabei wird ein TEE mit Valsalva-Manöver regelmäßig durchgeführt, um einen Shuntnachweis zu erbringen. Das Kontrastmittel wird dabei in die Vena femoralis injiziert, um sich den direkten Strom der Vena cava inferior auf das Foramen ovale zunutze zu machen. Ein Vorhofseptumaneurysma (ASA) definiert sich im TEE mit einem Durchmesser von 15 mm oder mehr an der Basis und einer Auslenkung des Septum secundum mit einer Amplitude von 15 mm und mehr.

### **3.2.1 Transösophageales Echo**

Ein HP SONOS 5500 Echokardiographiesystem (Hewlett-Packard) wurde zur präinterventionellen Diagnostik, zur Sichtkontrolle während des Verschlusses und zu postinterventionellem Follow-up verwendet. Die transthorakalen Untersuchungen wurden mit einem 4- oder 8-MHz-Transducer und second harmonic imaging durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde Echovist (Schering AG Berlin) verwendet. Zusätzlich zur transthorakalen Echokardiografie wurde eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt, um das Vorhofseptum beurteilen und Vorhofthromben ausschließen zu können, besonders im linken Herzhorn oder in anderen strukturellen Abweichungen.

### 3.3 Die verwendeten Schirmchentypen

Es gibt vier verwendete Verschlusssysteme:

- Der Amplatzer Septal Occluder

Der Amplatzer Septal Occluder ist eine komplexe Anordnung, die aus zwei Scheiben besteht, welche über ein Verbindungsstück miteinander verbunden sind. Die Scheiben bestehen aus einem Nitinol-Drahtgewebe. Der Vorteil gegenüber anderen Schirmchen besteht darin, dass der Amplatzer Septal Occluder über kleinere Katheter platziert werden kann, sich selbst zentriert, aber auch wieder leicht versetzt werden kann. Die zwei Scheiben dehnen sich im gleichen Radius über den Defekt aus, was eine kleinstmögliche Schirmchengröße möglich macht bei gleichzeitigem festen Kontakt mit den Defekträndern. Dies erhöht die Endothelisierungsrate und reduziert das Risiko eines Restshunts.<sup>80</sup>

Hauptkomplikationen bestehen in einer Embolisation des Schirmchens, Restshuntbildung und in Perforationen.<sup>81</sup>

Kontraindikationen für den Amplatzer Septal Occluder stellen ausgedehnte Defekte dar, die einer offenen Herzoperation bedürfen, außerdem Patienten mit Thrombusformationen in den Vorhöfen, Patienten mit Nickelallergie oder Unverträglichkeit von ASS oder anderen Antikoagulanzen.

- Das CardioSEAL-Verschlusssystem

Der CardioSEAL besteht aus zwei sich selbst aufspannenden Schirmen, die nach der Implantation über elastische Spannung fest am Vorhofseptum anhaften. Zusätzlich strahlen vier miteinander verbundene und mit Dacron-Membran beschichtete Metallarme vom Zentrum des Schirmchens aus und unterstützen somit jedes Schirmchen. Zwei spiralige Verbindungen in jedem Arm helfen, die Belastung des Schirmchens durch die Vorhofkontraktion zu reduzieren. Der Federungsmechanismus ermöglicht es dem Schirmchengestell, nach der Implantation wieder seine ursprüngliche Form anzunehmen und fixiert das Schirmchen fest am Septumdefekt. Erhältlich ist der CardioSEAL in Größen zwischen 17 und 40 mm.

Aus einem ersten Bericht über den Einsatz des CardioSEAL bei 50 Patienten ging hervor, dass in 14 % der Fälle eine Fraktur der Schirmchenarme auftrat und bei 32 % sich ein Schirmchenarm durch den Defekt hindurchluxierte.<sup>82</sup> Daraufhin wurde der CardioSEAL um eine Feder und einen flexiblen Kerndraht mit Drehachsenverbindung erweitert. Das so modifizierte Schirmchen wird STARflex genannt und weist eine deutlich geringere Rate an Schirmchenarmfrakturen auf.<sup>83</sup>

Das Starflex-Verschlussystem ist als Abwandlung des CardioSEAL nur in Europa erhältlich.

- Das Premere PFO Closure System

Das Premere PFO Closure System wurde exklusiv und spezifisch für PFO-Verschlüsse entworfen. Der Premere Schirm hat zwei unabhängig voneinander aufgestellte Anker, die unabhängig voneinander frei schwenken können und eine extrem niedrige Oberfläche aufweisen. Die Anker sind über einen Haltedraht miteinander verbunden und erlauben eine optimale Anpassung an jegliche PFO-Form. Diese Eigenschaften erlauben es dem Premere Schirm, auf die individuelle PFO-Anatomie einzugehen, ohne dabei das Gewebe zu verformen. Darüber hinaus wird eine schnelle Endothelisation ermöglicht. Außerdem ist er leicht wieder auffindbar und kann problemlos repositioniert werden. Erhältlich ist der Premere Schirm in den Größen 15 mm, 20 mm und 25 mm.

- Der Helex Occluder

Der Helex Septal Occluder besteht aus einem Nitinol-Draht, um den sich eine ultradünne Membran aus Polytetrafluorethylene spannt. Ist das Schirmchen in seiner dem Septum anliegenden Form, bildet es zwei runde Scheiben, die den Septumdefekt überspannen. Der Nitinoldraht entfaltet sich bei der Implantation um einen zentralen Mandrel und spannt das Gewebe auf. Ein Verschlussmechanismus fixiert die beiden Scheiben am Septum.

Aus dem Implantationsmechanismus ergibt sich auch der besondere Vorteil des Helex-occluders: Er ist zu jedem Zeitpunkt während der Implantation wieder komplett entfernbar. Außerdem zeichnet er sich durch eine minimale Verformung des Septums aus.

Erhältlich ist er in den Größen von 15 bis 35 mm. Der Helex Occluder sollte nicht verwendet werden bei Patienten mit einer Dicke des Septums von 8 mm im Bereich der Implantation.

### **3.4 Der Schirmchenverschluss**

Die Implantation des Schirmchens erfolgt unter lokaler Anästhesie, Sedierung sowie unter Kontrolle von Röntgen und transösophagealer Echokardiografie. Nach Punktion der Vena femoralis werden die Drücke im rechten und linken Vorhof sowie im rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie gemessen. Die Größe des PFO oder ASD wird mit einem Ballon gemessen. Entsprechend dem Durchmesser des PFO wird ein passendes Schirmchen ausgewählt. Die verwendeten Schirmchentypen erfordern unterschiedliche Implantationstechniken.

Alle Patienten erhielten Antibiotikaprophylaxe mit 2g Flucloxacillin während des gesamten Eingriffs sowie 8 und 16 Stunden später. Die Entlassung des Patienten war für den nächsten Tag geplant. Für die nächsten 6 Monate wurde die Einnahme von 100 mg Aspirin täglich verordnet sowie eine Endokarditisprophylaxe bei Eingriffen mit erhöhtem Bakteriämie-Risiko angeraten.

### **3.5 Follow-up-Untersuchungen**

Die Nachuntersuchungen beinhalteten ein 12-Kanal-EKG sowie eine transthorakale Echokardiografie und wurden bei der Entlassung, nach 4 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten und 1 Jahr, durchgeführt.

Nach 3 Monaten wurde mit TEE plus Kontrastmittel das Vorhandensein eines Restshunts beim Valsalva-Manöver überprüft. Patienten mit neuen oder unklaren neurologischen Symptomen wurden von einem Neurologen nachuntersucht und erhielten eine MRT- oder CT- Untersuchung. Beim letzten Kontakt wurden die Patienten mit einem strukturierten Interview zu ihrem Gesundheitsstatus und dem Wiederauftreten von thrombembolischen Ereignissen befragt (siehe Anhang).

### 3.6 Patientenfragebogen

Alle Patienten wurden in einem telefonischen Interview mit einem halb strukturierten Fragebogen zu ihrem derzeitigen Gesundheitszustand befragt (siehe Anhang). Im Vordergrund stand die Exploration erneut aufgetretener Ereignisse nach dem Schirmchenverschluss wie Sehstörungen, Sprachstörungen, Taubheitsgefühle und Lähmungen, Schwindel sowie plötzliche Schwäche oder Bewegungsunfähigkeit von Muskeln.

Danach wurden Symptome sonstiger peripherer Embolien einschließlich Myokard- und Mesenterialinfarkt erfragt. Ein weiterer Schwerpunkt des Gesprächs war die Erfassung von Kopfschmerzbeschwerden und subjektiv empfundenen Gesundheitsbeeinträchtigungen.

Außerdem wurden jegliche neu hinzugekommenen Risikofaktoren genauestens erhoben. Ergaben sich Unklarheiten in der Katamnese, wurden die Patienten zur erneuten Nachuntersuchung einbestellt.

An 52 Patienten mit wiederkehrenden und häufigen Kopfschmerzen vor dem Verschluss oder bekannter Migräne wurde ein speziell entworfener Kopfschmerzfragebogen versandt zur Verlaufsbeobachtung der Migränebeschwerden (siehe Anhang).

In Anlehnung an internationale evidenzbasierte Leitlinien wurde der verwendete Kopfschmerzfragebogen in Zusammenarbeit mit Neurologen so konzipiert, dass das Vorhandensein von Migräne zuverlässig entsprechend den Kriterien der International Headache Society diagnostiziert werden kann.<sup>86</sup> Das Vorliegen anderer Kopfschmerzarten soll dadurch zuverlässig ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für den Spannungskopfschmerz, Clusterkopfschmerz, medikamenteninduzierten und zervikogenen Kopfschmerz. Wichtiges Einschlusskriterium war die Angabe von mindestens fünf gleichartigen Migräneattacken vor dem Verschluss. In vorformulierten Antwortkästchen konnten die Patienten Aussagen über Beginn, Dauer, Frequenz, Lokalisation, Intensität, Charakter, Auslöser und lindernde Faktoren der Kopfschmerzen ankreuzen. Dadurch ließ sich die Kopfschmerzart in 76 % der Fälle sicher zuordnen, bei unvollständigen Angaben wurde die Diagnose bei den restlichen Patienten nach erneuter telefonischer Rücksprache gestellt.

Zur Erfassung der Häufigkeit der Migräneanfälle konnten die Patienten auf einer Skala zwischen verschiedenen Aussagen wählen (sehr selten: 1-2x pro Jahr; selten: 3-4x pro Jahr; gelegentlich: 5-11x pro Jahr; häufig: mindestens 1x pro Monat; sehr häufig: mindestens 1x pro Woche).

Zur Bestimmung der Schmerzintensität wurde die visuelle Analogskala von 1 bis 10 verwendet, wobei 1 nur sehr leichtem Schmerz und 10 dem stärksten vorstellbaren Schmerz entspricht.

Um die Veränderungen im Auftreten der verschiedenen Migränesymptome zu erfassen, wurde nach unterschiedlichen Symptomen gefragt, die typischerweise während einer Migräneattacke auftreten. Diese sind: Appetitverlust, Übelkeit, Sehstörungen, Sprachstörungen, Stimmungsveränderungen, Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Kribbeln oder Taubheit in Armen oder Beinen, Bewegungsstörungen bis hin zu Lähmungen. Aus der Anzahl der verschiedenen Symptome vor Verschluss wurde eine Summe gebildet und diese mit der Summe nach dem Verschluss verglichen.

Zur Differenzierung der Dauer einer Migräneattacke konnten die Befragten zwischen 0 h, <6 h, 6-12 h und >12 h wählen.

Die Patienten wurden gebeten, alle Schmerzmittel anzugeben, die sie zur Kupierung ihrer Migräneattacken einnahmen. Darüber hinaus sollten sie angeben, ob sie diese Medikamente regelmäßig oder nur während der Migräneattacke verwendeten. Die Anzahl der Medikamente vor und nach Verschluss wurde verglichen.

Abschließend wurde nach bisheriger Kopfschmerzdiagnostik und -behandlung gefragt. Eine weitere Frage zielte auf die Erfassung einer familiären Kopfschmerzbelastung. Die gestellten Fragen bezogen sich jeweils auf zwei Zeiträume: vor und nach dem katheterinterventionellen Schirmchenverschluss mit einer minimalen Follow-up-Zeit von >6 Monaten. Die unterschiedlichen Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

### **3.7 Statistische Analyse**

Die gewonnenen Daten wurden mit SPSS Software Version 10.0.1 ausgewertet. Deskriptive Statistik wurde verwendet, um die Patienteneigenschaften darzustellen. Der Wilcoxon signed rank test wurde benutzt, um die Migränedaten vor und nach Verschluss zu vergleichen.

$P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Langzeitverlauf nach Schirmchenimplantation

Die nachfolgenden Tabellen zeigen wichtige Charakteristika der 180 Patienten mit einem oder mehr paradox-embolischen Ereignissen.

**Tabelle 3: Patienteneigenschaften**

		<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Anzahl Patienten</b>		180	100
<b>Geschlecht</b>	Männlich	88	48.9
	Weiblich	92	51.1
<b>Größe (cm)</b>	171,5 ± 8.8 Mittel 170 (150-194)		
<b>Gewicht (kg)</b>	75 ± 13.2 Mittel 75 (45-115)		
<b>Body-Mass-Index</b>	25.4 ± 3.8 Mittel 25 (17-38)		
<b>Alter bei Verschluss</b>	48.3 ± 13.4 Mittel 48 (16-74)		

**Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Hypertonie</b>	75	41.7
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	77	42.8
<b>Diabetes Mellitus</b>	12	6.7
<b>Rauchen</b>	38	21.1
<b>Orale Kontrazeptiva</b>	10	5.5
<b>TVT</b>	9	5

(Abkürzungen: TVT: Tiefe Beinvenenthrombose)

**Tabelle 5: Thrombophilie**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gesamtanzahl Patienten</b>	26	14.4
<b>Protein-S-Mangel</b>	4	2.2
<b>Protein-C-Mangel</b>	7	3.9
<b>Antithrombin III Mangel</b>	1	0.5
<b>Homocystinurie</b>	4	2.2
<b>Faktor-V-Leiden/APC Resistenz</b>	5	2.7
<b>Antiphospholipid-Antikörper</b>	3	1.6
<b>Prothrombin 20210 Mutation (erhöhte Prothrombinwerte)</b>	3	1.6

(Abkürzungen: APC Resistenz: Aktiviertes Protein C)

**Tabelle 6: Art des Vorhofseptumdefekts**

		<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>PFO</b>	Ohne ASA	62	34.4
	mit ASA	63	35
<b>PFO-like ASD</b>	Ohne ASA	17	9.4
	mit ASA	7	3.8
<b>ASD</b>	Ohne ASA	23	12.7
	mit ASA	8	4.4

(Abkürzungen: PFO: Persistierendes Foramen Ovale, ASD: Atrialer Septum Defekt, ASA: Atriales Septum Aneurysma)

Tabelle 7: Anzahl der Ereignisse

Ereignisse	Patienten	Prozent
1	125	69.4
2	41	22.8
≥3	14	7.8

Tabelle 8: Art der Ereignisse

	Anzahl	Prozent	Kombination	Anzahl	Prozent
<b>APO</b>	104	57.8	<b>LAE</b>	3	2,8
			<b>Migräne</b>	1	0,9
			<b>Periphere Embolie</b>	1	0,9
			<b>TIA</b>	7	6,7
			<b>Koronar-embolie</b>	5	4,8
<b>TIA</b>	57	31.7	<b>Migräne</b>	3	5,4
			<b>LAE</b>	2	3,5
<b>Koronar-embolie</b>	16	8.9	-		
<b>Periphere Embolie</b>	3	1.6	<b>LAE</b>	1	33,3

(Abkürzungen: APO: Apoplex, TIA: Transitorisch Ischämische Attacke, LAE: Lungenarterienembolie)

**Tabelle 9: Schirmchentypen**

	<b>Anzahl *</b>	<b>Prozent</b>
<b>Amplatzer PFO Occluder (APO) <sup>I</sup></b>	103	57.2
<b>Amplatzer Septal Occluder (ASO) <sup>I</sup></b>	37	20.5
<b>Cardia PFO-Star <sup>II</sup></b>	3	1.6
<b>Cardioseal <sup>III</sup></b>	21	11.7
<b>Starflex <sup>III</sup></b>	10	5.5
<b>Helex Septal Occluder <sup>IV</sup></b>	5	2.7
<b>Premere PFO Closure System <sup>V</sup></b>	4	2.2

\* Vier Patienten, die einen 2. Schirm zum Verschluss multipler interatrialer Verbindungen benötigten, wurden eingeschlossen.

Hersteller:

I) AGA Medical Corporation, Golden Valley, Minnesota, USA

II) Applied Biometrics Inc, Burnsville, Minnesota, USA

III) NMT Medical Inc, Boston, Massachusetts, USA

IV) W. L Gore & Associates Inc, Arizona, USA

V) Velocimed Inc., Maple Grove, Minnesota, USA

#### 4.1.1 Reereignishäufigkeit nach Verschluss

Das jährliche Risiko, ein thrombembolisches Reereignis zu erleiden, lag bei 0,16 % (siehe Tab. 10). Die mittlere Follow-up-Zeit bei 180 eingeschlossenen Patienten betrug 40 Monate (range 4-88), woraus sich 602 beobachtete Patientenjahre ergeben.

**Tabelle 10: Follow-up**

<b>Follow-up (Monate)</b>	<b>40,8 ± 23</b>	<b>Median 40 (4-88)</b>
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Rest-Shunt</b>		
<b>6 Monate</b>	8	4.4
<b>12 Monate</b>	4	2.2
<b>18 Monate</b>	4	2.2
<b>AMI bei normalen Koronarien</b>	1	0.5
<b>Tod unbekannter Ursache</b>	1	0.5

(Abkürzungen: AMI: Akuter Myokardinfarkt )

#### **4.1.2 Komplikationen**

Während des Krankenhausaufenthalts traten keine Todesfälle oder systemische Thrombembolien auf. Die Schirmchen konnten in allen 180 Fällen erfolgreich implantiert werden. Es ereigneten sich keine größeren Komplikationen (z.B. Thrombembolie, Herzrhythmusstörungen, Blutungen oder andere) während der Eingriffe. Bei 3 Patienten wurde ein Fieberanstieg (bis 40°C) 6-12 Stunden nach dem Eingriff beobachtet, welcher aber nach 20 Stunden ohne therapeutische Intervention spontan zurückging. Insgesamt 7 verschiedene Schirmchentypen wurden implantiert. Es gab keinen erkennbaren Unterschied in der Auftretenshäufigkeit von intraprozeduralen Komplikationen in Abhängigkeit vom verwendeten Schirmchentyp.

#### **4.1.3 Tod unbekannter Ursache**

Eine 43-jährige Patientin verstarb 9 Monate nach dem Eingriff. Sie erlitt einen Schlaganfall im November 2000, daraufhin wurde ein PFO festgestellt. Die Anamnese der Patientin war unauffällig. Der katheterinterventionelle Verschluss wurde im Januar 2001 durchgeführt. Im Telefoninterview wurden wir von Angehörigen informiert, dass die Patientin plötzlich und unerwartet in ihrer Wohnung verstarb. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt. Der Hausarzt konnte keine weiteren Angaben machen. Die Todesursache bleibt ungeklärt.

#### **4.1.4 Akuter Myokardinfarkt bei normalen Koronarien**

Während der Nachbeobachtungszeit trat ein Akuter Myokardinfarkt nach Implantation eines Amplatzer Septal Occluders auf. Die Ursache bleibt ungeklärt, es war zwar eine Hypokinesie im Herzkatheter zu sehen, aber keine Arteriosklerose. Die Indikation für den Verschluss war ein ASD nach aufgetretenem Schlaganfall. Die Koronarangiografie vor dem Eingriff zeigte normale Koronararterien. Das Ereignis trat 30 Monate nach Implantation des Schirmchens auf.

Ein Rest-Shunt war mit Kontrast-TEE nicht nachweisbar. Keine neuen neurologischen Defizite wurden registriert.

#### 4.1.5 Restshunt

Ein kompletter Verschluss der Vorhofverbindung nach Beurteilung mittels TEE und Kontrastmittelinjektion während des Valsalva-Manövers wurde bei 95,5 % der Patienten nach 6 Monaten und bei 97,2 % nach 18 Monaten erreicht. Keiner der Patienten mit Restshunt erlitt ein Reereignis (Tab. 10). Es gab keine eindeutigen Hinweise auf Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit eines Restshunts in Abhängigkeit von dem verwendeten Schirmchentyp (Tab. 11). Während der Restshunt bestand, erhielten die betreffenden Patienten 100 mg Aspirin.

**Tabelle 11: Restshunt in Abhängigkeit vom verwendeten Schirmchentyp**

Schirmchentyp	Rest-Shunt 6 Monate	Rest-Shunt 12 Monate	Rest-Shunt 18 Monate*
Amplatzer PFO Occluder (APO) <sup>I</sup>	2/103 (1.9 %)	1/104 (0.9 %)	1/104 (0.9 %)
Amplatzer Septal Occluder (ASO) <sup>I</sup>	2/33 (6.1 %)	2/33 (6.1 %)	2/33 (6.1 %)
Cardia PFO-Star <sup>II</sup>	1/1	1/1	1/1
Cardioseal <sup>III</sup>	1/20		
Starflex <sup>III</sup>	1/11		
Helex Septal Occluder <sup>IV</sup>	0/5		
Premere PFO Closure System v	1/4		

\* Ein Patient mit verbleibendem Rest-Shunt 18 Monate nach Verschluss mit 2 Schirmchen wegen ASDs wurde nicht aufgeführt

Manufacturers:

I) AGA Medical Corporation, Golden Valley, Minnesota, USA

II) Applied Biometrics Inc, Burnsville, Minnesota, USA

III) NMT Medical Inc, Boston, Massachusetts, USA

IV) W. L Gore & Associates Inc, Arizona, USA

V) Velocimed Inc., Maple Grove, Minnesota, USA

#### **4.1.6 Zusätzliche Implantation**

Vier Patienten benötigten ein zweites Schirmchen für einen kompletten Verschluss aller interatrialer Verbindungen. Bei einem Patienten wurde ein ASD-Verschluss (Star Flex ®) durchgeführt. In der Nachbeobachtungszeit wurde ein PFO-like ASD entdeckt und 12 Monate später wurde ein zweites Schirmchen (Amplatzer Septal Occluder®) implantiert. Ein anderer Patient hatte ein ASD und ein PFO. Zuerst wurde der ASD verschlossen (Amplatzer Septal Occluder®) und 8 Monate später das PFO (Helex Septal Occluder®). Nach dem zweiten Eingriff wurde bei beiden Patienten kein Restshunt mehr festgestellt. Zwei Patienten mit 2 ASDs erhielten das 2. Schirmchen während des Ersteingriffs. Bei einem dieser Patienten konnte ein Restshunt noch nach 18 Monaten Nachbeobachtungszeit nachgewiesen werden.

#### **4.1.7 Thrombenbildung**

Eine dem Schirmchen anhaftende kleine Thrombusformation im linken Vorhof wurde bei einem Patienten (Amplatzer Septal Occluder®) vermutet. Der Patient erhielt daraufhin orale Antikoagulation. In der TEE-Untersuchung nach 12 Wochen konnte die Thrombusformation nicht mehr nachgewiesen werden. Während der gesamten Nachbeobachtungszeit (49 Monate) blieb der Patient asymptomatisch und erlitt kein Reereignis.

#### **4.1.8 Thrombose**

Ein Patient mit einem Urothelkarzinom in der Vorgeschichte erlitt eine tiefe Venenthrombose im rechten Unterschenkel 3 Monate nach dem Eingriff.

#### **4.1.9 Herzrhythmusstörungen**

Fünf Patienten hatten während einer kurzen Episode Vorhofflimmern. Diese Patienten wurden mit Cumarinen auf eine INR von 2,0 bis 2,5 eingestellt. Weitere 5 Patienten zeigten supraventrikuläre Tachykardien. Alle Rhythmusstörungen sistierten spontan oder nach Verabreichung eines Betablockers.

## 4.2 Ergebnisse der Migränefragebögen

### 4.2.1 Patienteneigenschaften

Für die zweite Fragestellung wurden nach dem katheterinterventionellen Schirmchenverschluss 191 Patienten nachbeobachtet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der gesamten Studienkohorte betrug 38 Monate (min. 6 Monate, max. 82 Monate). Durch das Telefoninterview konnten 52 Patienten mit wiederkehrenden Kopfschmerzen vor dem Schirmchenverschluss identifiziert werden. Diesen wurde ein speziell entworfener Kopfschmerzfragebogen zugesandt, bei einem Rücklauf von 50 Fragebögen konnte bei 46 Patienten eine Migräne diagnostisch nach den Kriterien der International Headache Society gesichert werden, 4 Patienten wiesen hingegen nicht migräneartige Kopfschmerzen auf. Tabelle 12 zeigt die Merkmale der Studienpopulation.

**Tabelle 12: Vergleich PFO-Patienteneigenschaften mit und ohne Migräne**

	MHA-	MHA+
<b>Patienteneigenschaften</b>		
<b>Alter</b>	49.7± 13.5	44± 13.5
<b>Weiblich</b>	65 (44.8 %)	35 (76.1 %)
<b>Männlich</b>	80 (55.2 %)	11 (23.9 %)
<b>Raucher</b>	32 (22.1 %)	10 (21.7 %)
<b>Hypertonie</b>	66 (45.5 %)	14 (30.4 %)
<b>Thrombophilie</b>	20 (13.8 %)	9 (19.6 %)

(Abkürzungen: MHA-: Patienten ohne Migräne, MHA+: Patienten mit Migräne)

Tabelle 13: Verfahrenseigenschaften

Verfahrenseigenschaften	MHA-	MHA+
<b>PFO</b>	95 (65.5 %)	31 (67.4 %)
<b>ASD</b>	29 (20 %)	12 (26.1 %)
<b>PFO-like ASD</b>	22 (15.2 %)	3 (6.5 %)
<b>Mit ASA*</b>	62 (42.8 %)	19 (41.3 %)
<b>Ballongröße, mm</b>	11 ± 4.5	11.01 ± 4.3
<b>Schirmchengröße, mm</b>	22.2 ± 5.8	22.2 ± 5.8

(Abkürzungen: PFO: Persistierendes Foramen Ovale, ASD: Atrialer Septum Defekt, ASA: Atriales Septum Aneurysma, MHA-: Patienten ohne Migräne, MHA+: Patienten mit Migräne)

\* Vorwölbung des Septums mit einer basalen Weite von  $\geq 10$  mm

Tabelle 14: Schirmchentypen

Schirmchentyp	MHA-	MHA+
<b>Amplatzer PFO Occluder®</b>	82 (56.6 %)	25 (54.3 %)
<b>Amplatzer Septal Occluder®</b>	29 (20 %)	13 (28.3 %)
<b>Cardioseal®</b>	17 (11.7 %)	4 (8.4 %)
<b>Starflex®</b>	8 (5.5 %)	4 (8.4 %)
<b>Helex Septal Occluder®</b>	4 (2.8 %)	-
<b>Premere PFO Closure System®</b>	4 (2.8 %)	-
<b>Cardia PFO-Star®</b>	1 (0.7 %)	-

(Abkürzungen: MHA-: Patienten ohne Migräne, MHA+: Patienten mit Migräne)

**Tabelle 15: Follow-up**

	<b>MHA-</b>	<b>MHA+</b>
<b>Follow-up in Monaten</b>	40.3 ± 23	39.6 ± 23.9
<b>Restshunt nach 18 Monaten</b>	3 (2.1 %)	1 (2.2 %)

(Abkürzungen: MHA-: Patienten ohne Migräne, MHA+: Patienten mit Migräne )

Die Werte sind dargestellt in n (%) oder als Mittelwert mit Standardabweichung.

#### 4.2.2 Auftretenshäufigkeit der Migräne

Die Verbreitung von Migränekopfschmerzen in der Studienpopulation lag bei 24 % (MHA+12,6 %; MHA-11,5 %). Migräne mit Aura (MHA+) war vorhanden bei 24 von 46 Patienten und Migräne ohne Aura bei 22 von 46 Patienten.

Bei 28 Patienten (60 %) war bereits in früheren Untersuchungen eine Migräne diagnostiziert worden, 18 Patienten (40 %) war die Diagnose einer Migräne bisher nicht bekannt.

Die Merkmale in der Familienanamnese waren gleich verteilt. Die Frage lautete, ob Eltern, Großeltern oder Geschwister unter ähnlichen Beschwerden litten. (Tab. 16)

**Tabelle 16: Familienanamnese**

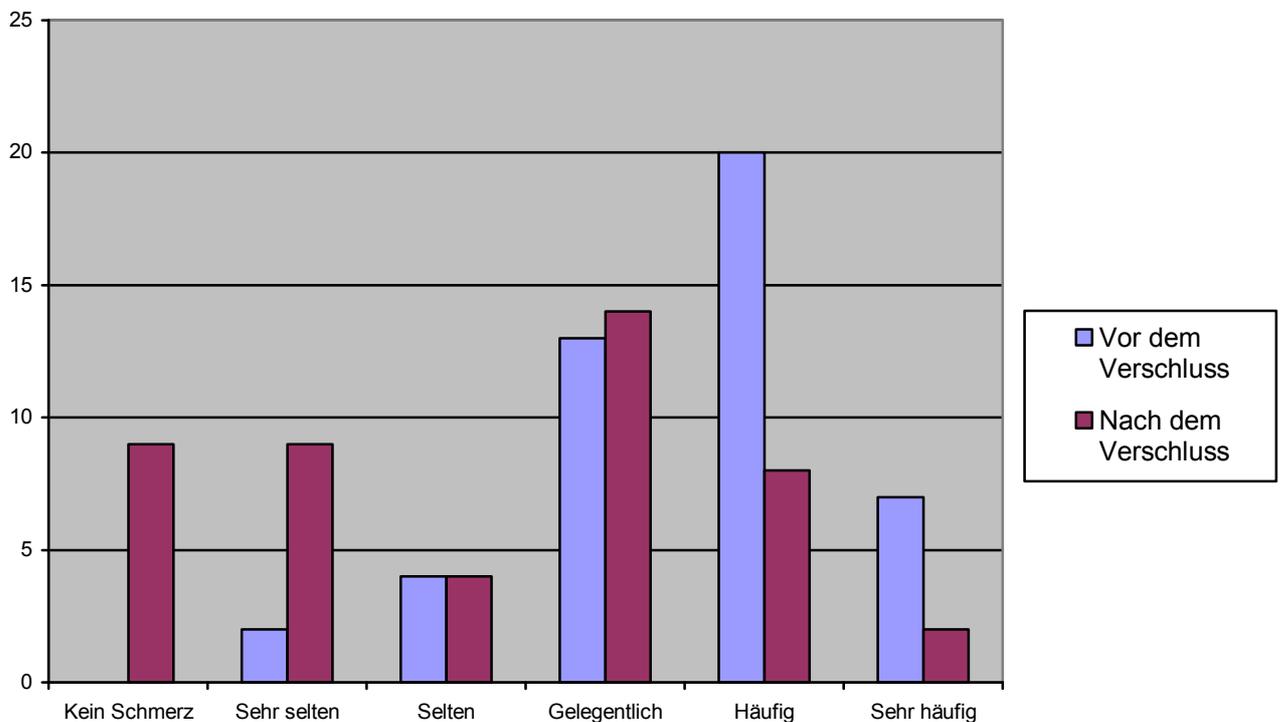
<b>Familienanamnese</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Positiv</b>	24	52 %
<b>Negativ</b>	22	48 %
<b>Summe</b>	46	100 %

### 4.2.3 Verlauf der Migränebeschwerden

Bei 87 % der Patienten verbesserten sich oder verschwanden die Migränebeschwerden nach dem Verschluss der offenen Vorhofverbindung. Im Einzelnen verschwanden die Beschwerden komplett bei 24 % (11/46) der Patienten und verbesserten sich (reduzierte Symptomanzahl, -schwere und -häufigkeit, aber keine völlige Remission) bei 63 % (29/46) der Patienten.

Bei 6 Patienten (13 %) gab es keinerlei Veränderung in der Ausprägung ihrer Beschwerden. In der Gruppe von Patienten mit Migräne und Aura (24/46) verschwanden die Symptome bei 33,3 % (8/24), bei 58 % (14/24) verbesserten sie sich und bei 8,3 % (2/24) persistierten sie. Migränapatienten ohne Aurasymptome (22/46) berichteten zu 13,6 % (3/22) über eine komplette Remission, 68,2 % (15/22) zeigten eine Verbesserung und 18,2 % (4/22) wiesen eine Persistenz ihrer Beschwerden auf. (Grafik 1)

**Grafik 1 : Änderung in der Migränehäufigkeit**



Besonders deutlich wird der Rückgang der Symptomatik, wenn man die Mittelwerte der Ausprägungsmerkmale der Migränebeschwerden betrachtet. Nach dem Verschluss waren insbesondere die Häufigkeit der Migräneepisodes, die Schmerzintensität und die Anzahl begleitender Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu etc.) reduziert. (Tab. 17)

**Tabelle 17: Veränderung Mittelwerte der Ausprägungsmerkmale**

	<b>Vor dem Verschluss Mittelwert</b>	<b>Nach dem Verschluss Mittelwert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Episoden (Skala von 0-5)</b>	4 (1-5)	3 (0-5)	0.000
<b>Intensität (Schmerzskala von 0-10)</b>	6.5 (3-10)	4 (0-10)	0.000
<b>Anzahl begleitender Symptome während einer Episode</b>	4 (1-10)	2 (0-9)	0.000

(**Abkürzungen:** MHA-: Patienten ohne Migräne, MHA+: Patienten mit Migräne)

Episoden: mind. 1x pro Tag =5, pro Woche =4, pro Vierteljahr =3, pro halbes Jahr =2, pro Jahr =1, keine Episode =0

Intensität: Visuelle Schmerzskala von 0 bis 10; 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz

Das Verhalten hinsichtlich der Einnahme von Schmerzmitteln änderte sich nicht signifikant nach dem Schirmchenverschluss. (Tab. 18)

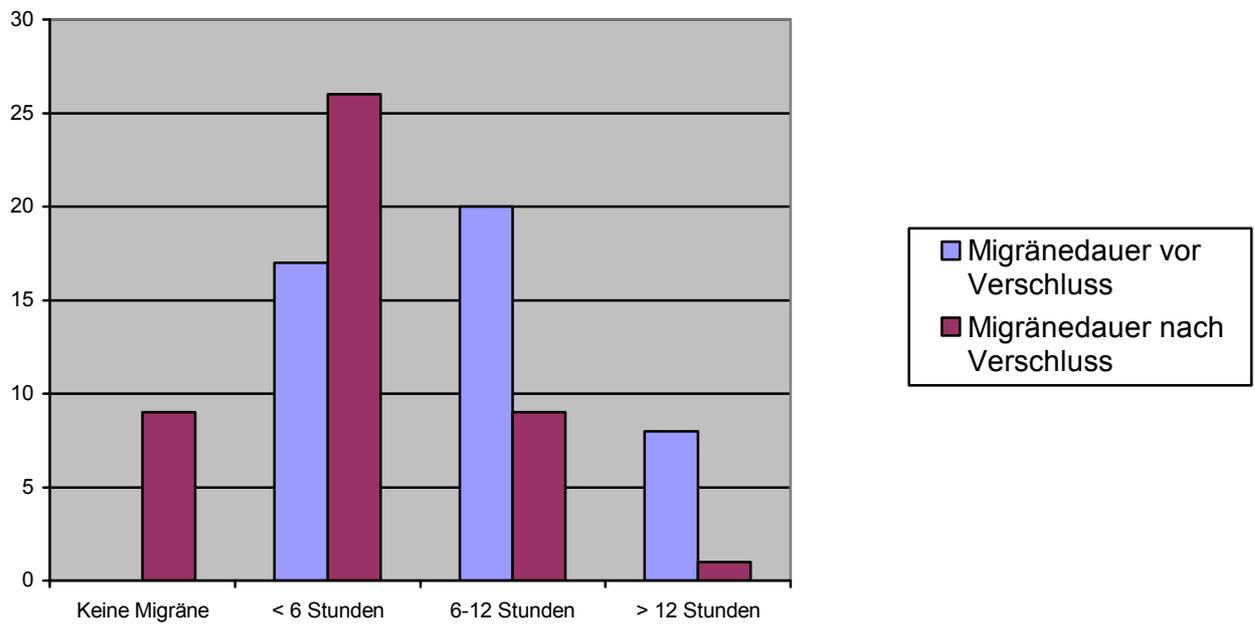
**Tabelle 18: Änderung des Schmerzmittelbedarfs**

	<b>Vor dem Verschluss</b> Anzahl	<b>Nach dem Verschluss</b> Anzahl	<b>p-Wert</b>
<b>Keine Schmerzmitteleinnahme</b>	10	15	0.16
<b>Schmerzmitteleinnahme bei Bedarf</b>	34	30	0.16
<b>Schmerzmitteleinnahme regelmäßig</b>	2	2	0.16

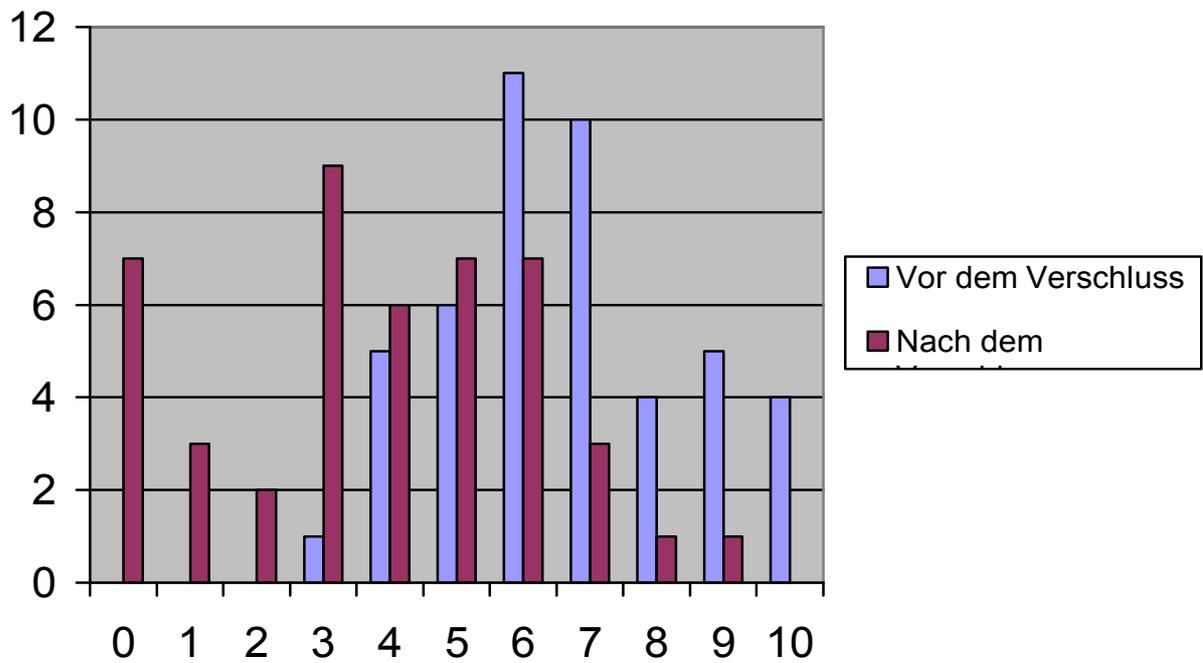
#### 4.2.4 Art der Verbesserung

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten konnte eine signifikante Reduktion in der Häufigkeit, Intensität, Dauer und Anzahl der begleitenden Symptome während eines Migräneanfalles gefunden werden. Die Besserung trat bei mehr als der Hälfte der Patienten im 1. Monat nach Schirmchenverschluss ein. (siehe Grafik 2-5)

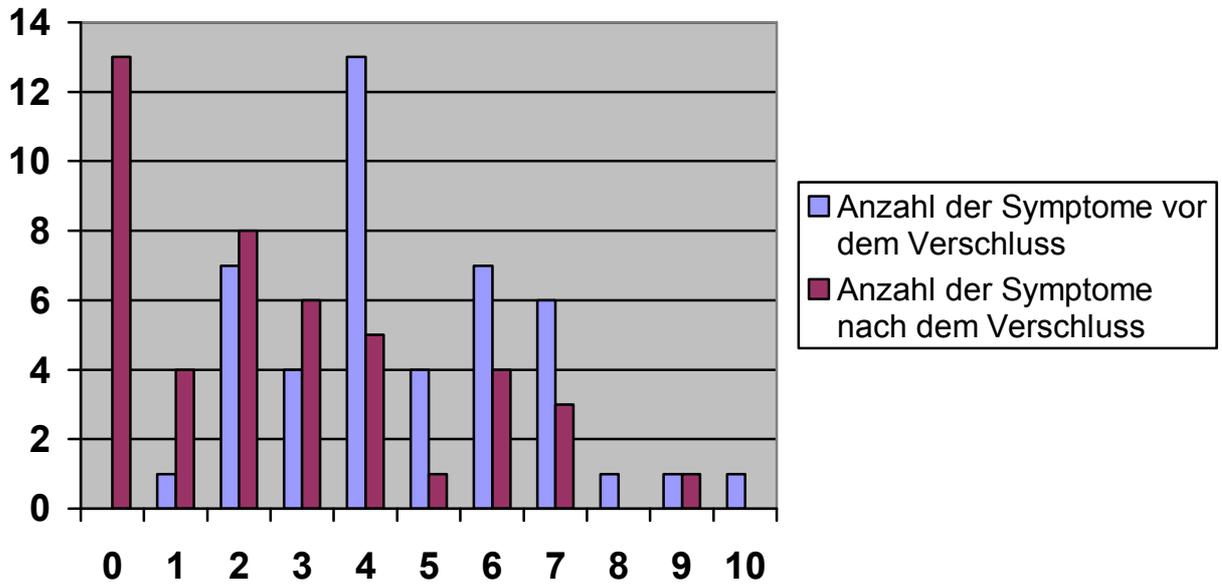
**Grafik 2: Verlauf der Migränedauer**



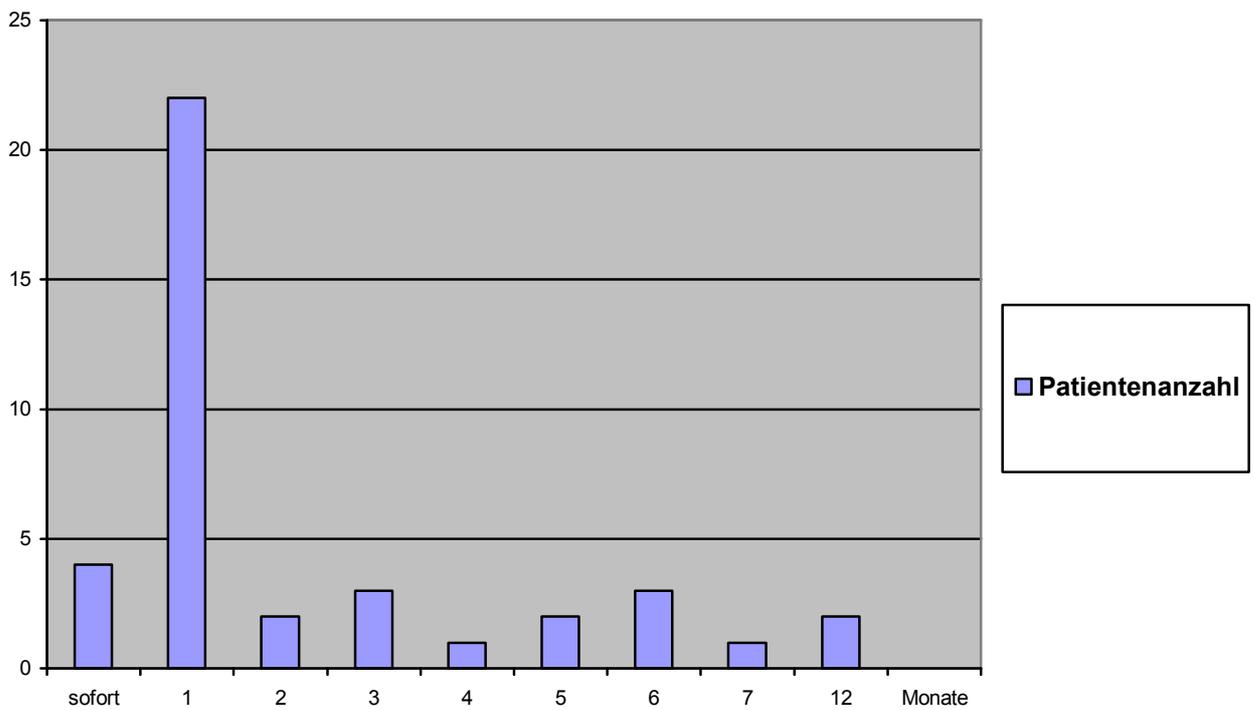
**Grafik 3: Intensität der Migräne (gemessen mit der analogen Schmerzskala von 0-10)**



**Grafik 4: Anzahl der begleitenden Symptome**



**Grafik 5: Monate bis Eintritt der Verbesserung**



## 5 Diskussion

### 5.1. Reereignisrate bei Patienten mit katheterinterventionellem Schirmchenverschluss und Ausschluss von Arteriosklerose

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein katheterinterventioneller Schirmchenverschluss eines Vorhofseptumdefektes als Sekundärprävention eine sichere und effektive Methode für Patienten mit stattgehabter paradoxer Embolie darstellt.

Diese Methode zeichnet sich aus durch eine hohe Erfolgsrate, seltenes Auftreten von Komplikationen und gute Langzeitergebnisse.

Die Bedeutung eines PFO mit oder ohne ASA als Ursache einer paradoxen Embolie oder kryptogener Schlaganfälle ist gut belegt.<sup>12,13,85,87,88</sup> Die Folgen des embolischen Geschehens sind meist dauerhafte gesundheitliche Einschränkungen. Die Diagnose einer paradoxen Embolie ist meist eine Ausschlussdiagnose, da der direkte Nachweis der Passage des Thrombus selten zeitnah gelingt.<sup>89,90</sup>

Pathophysiologisch erklärt sich eine paradoxe Embolie durch die Umgehung des natürlichen Blutfilters der Lunge durch einen intrakardialen Shunt oder intrapulmonale arteriovenöse Fisteln. Der Eintritt des Thrombus oder der Luft vom rechten zum linken Vorhof erfolgt durch eine Vorhofverbindung in den systemischen Kreislauf. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit bekannten arteriellen Embolien ausgeschlossen, insbesondere jene mit Vorhofflimmern und selbst geringfügiger Arteriosklerose oder Linksherzthromben, um gute Langzeitergebnisse zu erhalten und statistische Verzerrungen durch arteriosklerotische Ereignisse zu vermeiden.

Zur Sekundärprävention einer paradoxen Embolie eignen sich antikoagulatorische Therapien, der chirurgische oder der katheterinterventionelle Verschluss. Nach dem ersten paradox-embolischen Ereignis liegt das Reereignisrisiko bei 3,4 % bis 3,8 % pro Jahr. Mas et al. berichteten eine jährliche Reereignisrate von 3,4 % für den kombinierten Endpunkt von transitorisch ischämischer Attacke und Schlaganfall bei 132 Patienten, die entweder mit Aspirin oder oraler Antikoagulation für eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 1,9 Jahren behandelt wurden.<sup>85</sup>

Das Lausanne-Schlaganfall-Register zeigte eine jährliche Reereignisrate von 3,8 % im 3-Jahres-Follow-up.<sup>23</sup> Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Aspiringabe und oraler Antikoagulation. Die Autoren der PICSS-Studie berichteten über Befunde bei Patienten einer Multicenterstudie, die mit Warfarin oder Aspirin in der „Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study“ behandelt wurden. In dieser Studie wurden von 630 Schlaganfallpatienten 312 (49,5 %) einer Warfarinbehandlung zugeordnet und 318 (50,5 %) einer Aspirinbehandlung. Endpunkte der Untersuchung waren ein ischämisches Ereignis oder der Tod.

Die 2-Jahres-Reereignisrate war im Ergebnis relativ unabhängig von dem Vorhandensein oder der Größe des PFO, dem Vorhandensein eines ASA oder der Art der medikamentösen Behandlung (Warfarin vs. Aspirin) und schwankte zwischen 9,5 und 18,5 %.<sup>20</sup> Damit ist die Reereignisrate durch die Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung nicht eindeutig reduziert worden und die Wirksamkeit dieser Therapie konnte damit nicht belegt werden. Der katheterinterventionelle Verschluss wurde bei dieser Studie nicht getestet und die hohe Reereignisrate könnte auf einen entsprechenden Anteil von nicht paradoxen Embolien oder arteriosklerotisch bedingten Ereignissen in dieser Patientengruppe hinweisen.<sup>20</sup>

Der chirurgische Verschluss eines PFO bei Patienten mit paradoxer Embolie wurde von Homma et al. untersucht, die 28 Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall in eine Studie einschlossen.<sup>91</sup> Nach Behandlung mit offener Thorakotomie fanden sie dabei eine Reereignisrate von 20 % in 13 Monaten. Dearani et al. berichteten über 91 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und darauffolgendem chirurgischen Verschluss.<sup>28</sup> Acht Patienten hatten wiederkehrende TIAs, das Reereignisrisiko lag bei 7,5 % innerhalb des ersten Jahres und bei 16,6 % innerhalb von 4 Jahren.

Im Gegensatz dazu berichten Ruchat et al. von einer perioperativen TIA und keinen weiteren thrombembolischen Ereignissen bei 32 Patienten während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten.<sup>92</sup> Die Unterschiede könnten sich aus Patientenselektion oder abweichenden Operationstechniken ergeben, aber letztendlich scheint der chirurgische Verschluss keine Option für die Sekundärprävention einer paradoxen Embolie zu sein. Chirurgische Verschlüsse weisen vielleicht eine höhere Erfolgsrate für einen kompletten Verschluss des Defektes auf, der Schirmchenverschluss ist aber durch eine geringere Komplikationsrate und kürzeren Krankenhausaufenthalt gekennzeichnet.

Die katheterinterventionelle Methode bietet ein sicheres und elegantes Verfahren zum Verschluss des Defektes ohne das Risiko einer Operation am offenen Herzen. In der vorliegenden Studie wurde das Schirmchen erfolgreich bei allen Patienten in der

Vorhofscheidewand implantiert. Ein effektiver Verschluss ohne Restshunt nachweis wurde bei 97,2 % nach 18 Monaten erreicht. Bei 2,8 % verblieb ein minimaler Rechts-links-Shunt. Es traten keine wesentlichen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes auf, aber ein Patient verstarb 9 Monate nach der Intervention. In der Nachbeobachtungszeit wurde kein Patient verloren.

Während der Langzeitnachsuntersuchung wurde lediglich ein Fall (ASD ohne ASA) beobachtet, in dem ein akuter Myokardinfarkt bei normalen Koronarien auftrat. Differentialdiagnostisch kommen eine Prinzmetal-Angina oder das kardiale Syndrom X in Frage.<sup>106</sup> Letztendlich bleibt die genaue Ursache für den Infarkt unklar. Er wurde daher als paradox-embolisches Ereignis gewertet, woraus eine jährliche Reereignisrate von 0,16 % resultiert.

Trotz der beschriebenen Erfolge ist der katheterinterventionelle Verschluss weiterhin umstritten und stößt bei Kardiologen und Neurologen auf geteilte Resonanz. Hauptkritikpunkt sind die nur unzureichend untersuchten Insultätiologien früherer Studien. So fehlten die systematische Suche nach den häufigsten Gerinnungsstörungen, die Durchführung eines Langzeit-EKG's zum Ausschluss von intermittierendem Vorhofflimmern oder ein Halsweichteil-MRT zum Ausschluss eines Dissektats. Insbesondere Arteriosklerose als nicht-embolische Ursache für eine TIA oder einen Schlaganfall wurde nicht kategorisch ausgeschlossen.

In der Studie von Mas et al. zeigten Patienten mit PFO ohne Vorhofseptumaneurysma ein niedrigeres Reinsultrisiko (2,3 %) als Patienten ohne PFO und ohne Vorhofseptumaneurysma (4,2 %), was einen deutlichen Hinweis auf andere Insultursachen als ein PFO bei der gewählten Patientenpopulation darstellt.<sup>16</sup> Durch den interventionellen Verschluss wird somit eine komorbide Anomalie therapiert, die nicht Ursache des ischämischen Ereignisses war. Studien über die Häufigkeit von Reereignissen nach einem Schlaganfall oder einer TIA berichten von einer Inzidenz zwischen 3 % und 16 %.<sup>27</sup>

Grundbedingung für jegliche kausale Therapieoption der durch einen interatrialen Shunt entstandenen paradoxen Embolie ist es, dass die Therapie zu einer deutlichen Senkung der Morbidität und Mortalität im Vergleich zum natürlichen Verlauf führt. Die peri- und postoperative Komplikationsrate der katheterinterventionellen Schirmchenimplantation sowie die Reereignisrate müssen daher deutlich unter 3 % liegen, um einen signifikanten Vorteil gegenüber dem spontanen unbehandelten Verlauf wiederkehrend paradox embolischer Ereignisse zu bieten.

Von diesen Überlegungen leitet sich die Hypothese ab, dass nur Untersuchungen, die eine Reereignisrate von nahezu 0 % zeigen, die Effektivität der katheterinterventionellen Methode belegen können. Um diese zu erreichen, dürfen nur Patienten mit zweifelsfrei nachgewiesener paradoxer Embolie in eine solche Studie eingeschlossen werden. Das beinhaltet somit auch den Ausschluss von Patienten mit selbst geringfügigem Nachweis von Arteriosklerose.

Arteriosklerose ist eine systemische Erkrankung, zu den häufigsten Manifestationsorten zählen die Aorta, die Koronargefäße, die Karotiden und die Hirngefäße. Sie kann sich gleichzeitig oder nacheinander an verschiedenen Orten im Gefäßsystem manifestieren. So macht z.B. das Vorhandensein der Aortensklerose ein gleichzeitiges Auftreten von Koronarsklerose mit 90 % sehr wahrscheinlich.<sup>69</sup> Risikofaktoren für eine Erkrankung an Arteriosklerose sind z.B. Alter, Bluthochdruck, Rauchen und Hypercholesterinämie.<sup>70</sup>

Arteriosklerotische Plaques stellen eine bedeutende Emboliequelle bei Patienten mit Schlaganfall, TIA oder arterieller Embolisation dar.<sup>71-75</sup> In einer Studie mit 122 Patienten, die entweder einen Schlaganfall, eine TIA oder periphere Embolie erlitten, wiesen 27 % im Vergleich zu 9 % einer Kontrollgruppe häufiger Atherome in der Aorta auf.<sup>76</sup> Bei 250 Patienten mit Schlaganfall fand man häufiger Plaques mit einer Dicke größer als 4 mm als bei einer Kontrollgruppe.<sup>73</sup>

Amarenco et al. fanden ebenfalls in einer Autopsiestudie bei 57.8 % der Patienten ohne bekannte Ursache für einen zerebralen Infarkt ulzerierte Plaques an der Aorta im Gegensatz zu 20.2 % bei Patienten mit bekannter Ursache.<sup>72</sup>

Ist bereits ein Plaques in der Aorta detektierbar, so liegt die Auftretenswahrscheinlichkeit eines neurologischen oder systemischen embolischen Ereignisses innerhalb von 14 Monaten mit (33 %) höher als bei Personen ohne Plaques (7 %).<sup>77</sup>

Die bisher größte klinische Untersuchung zur Atherothrombose war die CAPRIE-Studie mit 19.185 Patienten. Sie zeigte, dass sich Arteriosklerose nicht nur in einer, sondern in mehreren Gefäßbetagen manifestiert.<sup>78</sup> Fast 27 % der Teilnehmer wiesen zum Untersuchungszeitpunkt eine symptomatische Artherothrombose in 2 oder sogar 3 Gefäßbetten auf.<sup>78</sup> Daher ist davon auszugehen, dass selbst bei geringfügiger Manifestation arteriosklerotischer Plaques in jedwedem Gefäßbett mit dem Risiko ischämischer Folgeereignisse zu rechnen ist.

Bisher beschränken sich die Einschlusskriterien bei anderen Autoren lediglich auf höher- oder hochgradige Karotisstenosen (60 %).<sup>79</sup>

Im Kontrast zum bisherigen Stand der Literatur, wo in Untersuchungen Patienten mit selbst geringfügiger Arteriosklerose wie z.B. Koronarsklerose nicht kategorisch ausgeschlossen wurden, konnten wir eine hohe Effektivität für den katheterinterventionellen Verschluss von

Septumdefekten zur Prävention von wiederkehrenden embolischen Ereignissen feststellen. Diese Ergebnisse bestätigen die Ansicht, dass paradox embolische Ereignisse mittels Schirmchenimplantation verhindert werden können, wenn die Indikation dafür streng gestellt wird.

Die jetzige Studie bestätigt die vorausgegangene Untersuchung, in welcher 66 Patienten für einen kürzeren Zeitraum nachbeobachtet worden sind.<sup>34</sup> Nur wenige andere Berichte zeigten ähnlich gute Ergebnisse: Bridges et al. fanden keine wiederkehrenden Embolien bei 36 Patienten während einer Nachbeobachtungszeit von 8 Monaten und Ende et al. nach 32 Monaten.<sup>39,93</sup> Windecker et al. berichteten über ihre Erfahrung mit 80 Patienten. Die Implantation gelang bei 98 % und während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,6 Jahren traten 8 wiederkehrende Ereignisse auf, die eine Reereignisrate von 3,4 % ergaben.<sup>33</sup> Eine kürzlich veröffentlichte Studie über dieselbe Patientengruppe zeigte 9 wiederkehrende thrombembolische Ereignisse (2 ischämische Schlaganfälle, 7 TIAs) während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,3 Jahren bei 148 Patienten. Im Vergleich zeigte sich eine mögliche Überlegenheit von katheterinterventionellem Vorgehen gegenüber rein medikamentöser Therapie.<sup>94</sup>

Hung et al. berichteten die Ergebnisse von katheterinterventionellem Verschluss bei 67 Patienten. Das Risiko eines Reereignisses lag bei 3,2 % pro Jahr während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,6 Jahren.<sup>96</sup>

Die individuellen Lernkurven der Behandler und die Vollständigkeit des Verschlusses führen zusätzlich zu unterschiedlichen Ergebnissen in bisherigen Studien.

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Homma et al. zeigte eine jährliche Rate von Schlaganfall, Tod oder TIA von 2,95 % (95 % CI, 1,75 bis 4,66) bei 1430 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 18 Monaten im Vergleich zu 4,86 % (95 % CI, 3,78 bis 5,94) bei Patienten mit medikamentöser Therapie.<sup>97</sup> Auch in diesem Vergleich resultieren niedrigere Reereignisraten eher bei katheterinterventionellem Verschluss als bei medikamentöser Therapie.

In den USA vergleichen 3 laufende Studien die Effektivität von katheterinterventionellem Verschluss mit medikamentöser Therapie (RESPECT, CLOSURE I und Cardia PFO trial). Dort ist im Gegensatz zu Patienten mit PFO allein die Rückfallrate höher, wenn das PFO mit einem ASA einhergeht.

Cabanes et al. und Mas et al. berichten, dass die Koexistenz von ASA und PFO ein Indikator für ein erhöhtes thrombembolisches Rückfallrisiko sei.<sup>85,87</sup> Homma et al. fanden jedoch keine Erhöhung für Reereignisse bei medikamentöser Therapie, unabhängig von der Größe des PFO

oder dem Vorhandensein eines ASA. Dort gab es aber keinen Vergleich mit der katheterinterventionellen Methode.<sup>20</sup> In der vorliegenden Studie war bei einer hohen Anzahl von Patienten ein PFO mit einem ASA vergesellschaftet und keiner der Patienten hatte ein Reereignis nach erfolgreichem PFO-Verschluss. Patienten, die nur ein ASA und kein PFO hatten, wurden ausgeschlossen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung legen nahe, dass Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen eines PFO und ASA von dem katheterinterventionellen Vorgehen profitieren.

Ein paradox koronaremboisches Ereignis hatten 16 Patienten vor dem Verschluss. Diese Diagnose wurde bei Patienten gestellt, welche die Kriterien eines Myokardinfarkts erfüllten, bei denen jedoch koronarangiografisch keinerlei Koronarsklerose oder sonstigen embolischen Ursachen wie z.B. Herzklappenfehler oder Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnten. Ein akuter Myokardinfarkt bei Abwesenheit von Koronarsklerose wurde bei weniger als 1 % bis 6 % der akuten Myokardinfakte nachgewiesen.<sup>98,99</sup> Crump et al. fanden keine höhere Inzidenz eines PFO bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und angiografisch normalen Koronararterien, wobei sie transthorakales und nicht transösophageales Echo benutzten. Transösophageales Echo ist die überlegene Methode in der Diagnose eines PFO und ASA und ist obligatorisch, um ein PFO sicher auszuschließen.<sup>23,85</sup>

Darüber hinaus scheint die Anzahl der eingeschlossenen Patienten in der Studie von Crump nicht auszureichen, um eine sichere statistische Aussage zu treffen. Die Gesamtinzidenz von akuten Myokardinfarkten, die von einer paradoxen Embolie verursacht werden, ist wahrscheinlich zu gering, um eine Erhöhung der PFO-Häufigkeit bei einer breiten Anzahl von Patienten mit AMI festzustellen. Dabei muss auch die Bandbreite weiterer möglicher zugrunde liegender Pathophysiologien berücksichtigt werden.

Die vorliegende Untersuchung ergänzt unsere früheren Ergebnisse und spricht für den Verschluss einer Vorhofverbindung bei Verdacht auf paradoxe Koronarembolie.<sup>34</sup>

Holmes und Cabalka werfen zurecht die Frage auf, ob sich PFO-Patienten erst durch ein paradox-embolisches Ereignis mit all den möglichen zeitüberdauernden, gesundheitlichen Einschränkungen für einen Schirmchenverschluss qualifizieren müssen. Es bedarf weiterer Anstrengungen, um mögliche Risikofaktoren für ein paradox embolisches Ereignis bei PFO-Patienten sicher und kosteneffektiv frühzeitig identifizieren zu können.<sup>41</sup>

Der Zusammenhang zwischen PFO und kryptogenen Schlaganfall bleibt jedoch weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Die prospektive Populationsstudie von Meissner et al. bestätigt bisherige Erkenntnisse, dass das Vorhandensein eines PFO allein keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt, um eine

paradoxe Embolie vorhersagen zu können.<sup>108</sup> Meissner et al. schlussfolgern, dass bei Patienten mit bereits bekanntem Schlaganfall ein PFO seltener diagnostiziert wird als bei Patienten mit Schlaganfall unbekannter Ursache, und der Zusammenhang von PFO und Schlaganfällen unter anderem deshalb überschätzt wird.

Die Beteiligung weiterer möglicher Risikofaktoren erhöht die Wahrscheinlichkeit, ein paradox-embolisches Ereignis bei einem Patienten mit PFO auszulösen.<sup>6,23</sup> Die weitgehende Freiheit von Reereignissen nach dem Verschluss bei den Patienten in der vorliegenden Untersuchung ist ein deutlicher Hinweis auf einen Kausalzusammenhang zwischen einem Vorhofseptumdefekt und einem ischämischen Ereignis.

Die Ergebnisse der Studie von Di Tullio et al. an einer multiethnischen Population gehen nicht über die getroffenen Schlussfolgerungen von Meissner et al. hinaus: Auch hier wird das PFO als unabhängiger Risikofaktor untersucht.

Wichtig sind einige Limitationen dieser Populationsstudie: TIA's wurden nicht als Endpunkt berücksichtigt, nur komplette Schlaganfälle. Es konnten außerdem nur 27 Patienten mit PFO und ASA identifiziert werden, was die Aussagekraft über den Zusammenhang mit einem Schlaganfall einschränkt.<sup>109</sup> In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwieweit überhaupt ein so seltenes Merkmal mit Populationsstudien dieser Größenordnung untersucht werden kann und sich übertragbare Zusammenhänge finden lassen können. Di Tullio et al. können nicht ausschließen, dass das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit PFO in einer Subgruppe mit noch nicht identifizierbaren Co-Faktoren dennoch erhöht ist.

Die vorliegende Untersuchung will keine Aussagen über das Risiko des Auftretens eines paradox-embolischen Ereignisses bei Menschen mit PFO in der Gesamtbevölkerung herleiten. Vielmehr geht es um Patienten mit gesichertem paradox-embolisches Ereignis und Vorhofseptumdefekt, bei denen das paradox-embolische Ereignis einen neuen Risikofaktor darstellt, weitere ischämische Ereignisse zu erleiden.<sup>85</sup>

In ihren Empfehlungen weist das Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meeting 2007 daraufhin, dass der katheterinterventionelle Verschluss eines Vorhofseptumdefekts nach einem kryptogenen Schlaganfall nicht das Standardverfahren der Wahl ist.<sup>107</sup> Vom „off-label“ Einsatz von Verschlussystemen wird abgeraten. Bisher seien keine ausreichenden Daten vorhanden, welche die Wirksamkeit dieses Verfahrens sicher belegen. Randomisiert kontrollierte Untersuchungen werden angemahnt, an denen Ärzte und Patienten teilnehmen um Antworten auf noch offene Fragen zu erhalten.<sup>107</sup>

Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass der katheterinterventionelle Verschluss ein sicheres und effektives Vorgehen für die Sekundärprävention von paradox embolischen

Ereignissen ist. Er geht einher mit einer hohen Erfolgsrate, einem geringen Risiko von perioperativen Komplikationen und einem äußerst seltenen Auftreten von paradox embolischen Reereignissen. Da die Diagnose einer paradoxen Embolie eine Ausschlussdiagnose ist, gilt der Schirmchenverschluss jedoch nur als gerechtfertigt, wenn eine paradoxe Embolie mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit stattgefunden hat. In Studien, welche die Wirksamkeit katheterinterventioneller Verfahren nachweisen wollen, sollten Patienten mit Vorhofflimmern, valvulären oder myokardialen Erkrankungen sowie selbst geringfügiger Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße, der Aorta oder der Koronarien, nicht eingeschlossen werden.

Die dargestellten Patientenselektionskriterien führen nachweislich zu deutlich besseren Langzeitergebnissen.

Die Zusammenschau der bestehenden Datenlage gibt somit Anlass für die Überzeugung, dass ein katheterinterventioneller Verschluss bei einer paradoxen Embolie das Mittel der Wahl ist.

## 5.2. Einfluss des katheterinterventionellen Schirmchenverschlusses auf die Migränesymptomatik

Das Interesse an einem möglichen Zusammenhang zwischen Migräne und PFO wurde geweckt, als Wilmhurst die Verbesserung von Migränebeschwerden in einer retrospektiven Studie bei 37 Patienten beschrieb, die nach Tauchunfällen oder paradox-embolischen Ereignissen einen katheterinterventionellen Schirmchenverschluss erhielten.<sup>58</sup> Es entstand eine Diskussion darüber, ob der katheterinterventionelle Schirmchenverschluss einen möglichen kurativen Effekt auf die Migränesymptomatik besitzt.

In unserer Untersuchung fanden wir eine doppelt so hohe Auftretenshäufigkeit von Migräne bei Patienten mit vorangegangenen paradox-embolischen Ereignis als in der Normalbevölkerung. Ein signifikant höherer Anteil von Patienten wies zusätzlich eine Aurasymptomatik auf, was bei einer unselektierten repräsentativen Stichprobe von Migränepatienten nicht zu erwarten gewesen wäre (30 % in einer durchschnittlichen Migränepopulation, 50 % in der Studienpopulation). Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der erhöhten Prävalenz von Migränekopfschmerzen bei PFO-Patienten fanden sich in den Untersuchungen von Post et al. und Schwerzmann et al.<sup>60,101</sup> Kopfschmerzen, die nicht die Migräne-Kriterien erfüllten, wurden durch den PFO-Verschluss nicht beeinflusst.<sup>60</sup> Sollte der PFO-Verschluss eine wirksame Therapiemethode für Migräneprävention sein, ist dies ein weiterer Beleg für die Tatsache, dass ein PFO ein möglicher Migränetrigger ist.

Für den Zusammenhang zwischen paradoxen Embolien und Migräne mit Aura gibt es folgende Hypothese: Während der Auraphase finden sich fokale Bezirke mit Minderperfusion in der occipitalen Region.<sup>45</sup> Außerdem kann bei Patienten mit gesteigerter Hyperkoagulabilität, z.B. Frauen unter oraler Kontrazeption, oder nach körperlicher Anstrengung eine paradoxe Mikroembolisation der hinteren terminalen Gefäßversorgung im Gehirn auftreten, welche wiederum eine vorübergehende Ischämie auslösen kann.<sup>46</sup>

Paradox-embolische Mikroembolie durch ein PFO ist eines der zwei grundlegenden Konzepte zur Erklärung des pathophysiologischen Ursache-Wirkung-Zusammenhangs zwischen Migräne und PFO; das zweite Konzept favorisiert die Möglichkeit des Übertritts von Serotonin oder Substanz P durch das PFO unter Umgehung des Lungenfilters, wodurch eine Kaskade im Gehirn getriggert wird, welche die Migränekopfschmerzen auslöst.

Serotonin übt direkte Wirkung auf die kranialen Gefäße durch die zentralen Wege der Schmerzkontrolle aus. Zunächst ist eine Abnahme der serotonergen Aktivität während akuter

Migräneattacken messbar, was eine Vasodilatation kranieller Gefäße und eine Sensibilisierung meningealer Afferenzen des Nervus Trigemini bewirkt.

Zwischen Migräneattacken kommt es bei Patienten mit Migräne ohne Aura zu einer gesteigerten Serotoninsynthese. So erklärt man sich auch den Effekt von Migräneprophylaktika, welche das serotonerge Netzwerk beeinflussen oder wie z.B. Beta-Blocker die Serotonin-Synthese durch Modulation am Serotonin-Rezeptor regulieren.<sup>56</sup>

Es gibt Hinweise, dass die Thrombozyten von Migränepatienten bei Exposition gegenüber vasoaktiven Aminen wie Serotonin oder ADP schneller als gewöhnlich aggregieren.<sup>95</sup> In den Thrombozyten befindet sich der Hauptanteil des im Blut enthaltenen Serotonins. Am Beginn einer Migräneattacke steigt das messbare Plasmaserotonin. Es gibt somit deutliche Hinweise darauf, dass Serotonin an der Pathogenese einer Migräneattacke beteiligt ist, seine genaue Rolle bleibt jedoch weiterhin unklar. Serotonin im venösen Blut erreicht normalerweise nicht den arteriellen Kreislauf, weil es im Lungengewebe metabolisiert wird. Ein Anstieg der Serotoninkonzentration im arteriellen Kreislauf ist dennoch möglich, wenn eine große Menge Serotonin freigesetzt wird und die Metabolisierungskapazität im Lungengewebe überschritten wird, die Konzentration der Monoaminoxidase in der Lunge zu niedrig ist oder die Lungenpassage durch einen RLS umgangen werden kann.

Hypoxie und Ischämie gelten ebenfalls als mögliche Trigger für Auraphänomene und für Migränekopfschmerzen. Patienten mit Aura entwickeln eine Minderperfusion im occipitalen Kortex, welcher für paradoxe Emboli eine Prädilektionsstelle ist.<sup>103-105</sup>

Das macht die Hypothese attraktiv, dass PFO-assoziierte Mechanismen auf der Basis primärer Vulnerabilität der beteiligten zerebralen Strukturen bei genetisch prädispositionierten Menschen Einfluss auf die Migräneentstehung haben.<sup>67</sup>

Trotz dieser möglichen Pathomechanismen des Migränekopfschmerzes und seines Vorboten, dem Auraphänom, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass über die genauen Abläufe und gegenseitigen Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Faktoren weiterhin Unklarheit besteht. Es könnte gut sein, dass die klinische Diagnose „Migränekopfschmerz“ ein Sammelbegriff für die Gesamtheit verschiedenster pathophysiologischer Prozesse darstellt. Deshalb erfordert die Diagnose „Migräne“ einen internationalen Standard, um Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu klären. In dieser Untersuchung wurde dem Rechnung getragen, indem die Einschlusskriterien strikt durch die oben genannten Bedingungen gewählt wurden.

Nach dem Verschluss eines PFO oder ASD waren die Migränebeschwerden bei 24 % der Patienten komplett beseitigt. Bei 63 % der Patienten waren die Beschwerden symptomatisch deutlich verbessert, aber nicht komplett verschwunden. Der Effekt trat deutlicher in der Gruppe von Patienten mit Migräne und Aura hervor, in welcher die Symptome zu 33,3 % beseitigt und zu 58 % verbessert waren. Migränapatienten ohne Aura wiesen immerhin zu 13,6 % Symptommfreiheit auf und bei 68,2 % trat eine deutliche Verbesserung ein. Wir fanden eine signifikante Reduktion in der Häufigkeit, Intensität, Dauer und Anzahl der begleitenden Symptome während eines Migräneanfalls.

Die Verbesserung trat unabhängig von der Art oder Größe des Vorhofseptumdefekts ein und war signifikant in beiden Gruppen (MHA+ oder MHA-).

Die Rolle des Shunts muss als nur eine Ursache bei einem multifaktoriellen Geschehen gewertet werden. Die Wirksamkeit beschränkt sich nicht allein auf Migräne mit Aura, obwohl die Ergebnisse auf einen deutlicheren Effekt in dieser Subpopulation hinweisen. Größe und Art des Vorhofdefektes scheinen eine untergeordnete Rolle beim Auftreten von Migränebeschwerden zu spielen. Charakteristika, aufgrund derer Migränapatienten am ehesten auf einen Verschluss ansprechen, müssen noch identifiziert werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt scheint das gleichzeitige Auftreten paradox-embolischer Ereignisse ein validerer Prädiktor für eine erfolgreiche Behandlung mittels PFO-Verschluss zu sein als Schwere der Migräne oder Shuntgröße.

Diese Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit den Resultaten früherer Studien überein, welche den Verlauf von Migräne vor und nach Verschluss bei Patienten mit paradox-embolischem Ereignis untersuchten.<sup>100,101</sup> Ein komplettes Sistieren der Migräneepisoden wurde bei einem Anteil in einer Größenordnung von 29 % bis 84 % betroffener Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 6 bis 24 Monaten berichtet.<sup>59,61,100,101</sup> Die Verbesserung der Migränesymptome nach katheterinterventionellem PFO-Verschluss zeichnet sich aus in einer Reduktion der Häufigkeit von Migräneepisoden bei 14 % bis 83 % der Patienten,<sup>60,61</sup> einer Abnahme von 2 oder mehr Punkten im Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) bei 40 % der Patienten<sup>59</sup> oder einer Abnahme von einem oder mehr Punkten in der composite migraine severity scale bei 59 % der Patienten.<sup>100</sup> Tsimikas warnte davor, die vorliegenden Ergebnisse aus den Studien von Azarbal und Reisman zu überschätzen. Sein Einwand bezog sich unter anderem auf das retrospektive, nicht randomisierte Studiendesign und das die Untersucher nicht verblindet waren. Die Daten basierten vornehmlich auf subjektiven Patientenwahrnehmungen und nicht auf objektiv auswertbaren Daten wie Patiententagebuch

oder Medikamenteneinnahme. Außerdem weist Tsimikas auf den Placeboeffekt, das Neuauftreten von Migräne nach ASD-Verschluss und die Unabhängigkeit von komplettem PFO-Verschluss und Symptomreduktion hin.<sup>62</sup>

Ungeklärt ist jedoch vor allem, warum es in der Migräneverbesserung zu so unterschiedlichen Ergebnissen kommt.

Die vorliegende Untersuchung weist im Gegensatz zu früheren Studien Besonderheiten auf, die ihr eher ergänzenden als bestätigenden Charakter verleihen.

Zum einen ist die mittlere Nachbeobachtungszeit mit 38 Monaten deutlich länger als in allen vorherigen Studien. Der mögliche Placebo-Effekt eines PFO-Verschlusses als invasivem Verfahren wird dadurch auf ein Minimum reduziert. Diese Daten legen damit nahe, dass das Wiederauftreten von Migräne mit Aura unwahrscheinlich ist, sobald die Symptomatik einmal auf einen PFO-Verschluss angesprochen hat.

Zum anderen wird dem Umstand Rechnung getragen, dass Thrombozytenaggregationshemmer als mögliche Störvariablen bei der Bewertung des Ausmaßes der Verbesserung der Migränesymptomatik wirken. So wurde nur eine Substanz verordnet (ASS für 6 Monate) und nur Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 6 Monaten wurden eingeschlossen.

Obwohl der Einfluss von ASS auf die Migräneprophylaxe als gering einzuschätzen ist, wird die Wahrscheinlichkeit eines möglichen positiven Effekts auf die Migräneentstehung so auf ein Minimum reduziert.<sup>102</sup>

Ein weiteres hervorstechendes Merkmal der vorliegenden Patientenpopulation ist ihre Homogenität. So wurden alle Patienten sorgfältig auf ein stattgehabtes paradox-embolisches Ereignis untersucht. Andere mögliche Ursachen für ihre geschilderten Symptome wurden durch gründliche Untersuchungen ausgeschlossen. Das ausführliche diagnostische Procedere umfasste eine transösophageale Echokardiografie, eine Dopplersonografie der großen Hirnarterien, einen Hämophilieausschluss und ein kraniales MRT.

Ein Verlaufs-TEE zeigte bei nur einem der Migränepatienten einen Restshunt. Bei keinem traten erneut neurologische Symptome als Ausdruck eines paradox-embolischen Ereignisses auf. Insofern ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation sich auszeichnet durch eine Vorgeschichte von mikroembolischen Ereignissen, deren Ursache durch das katheterinterventionelle Vorgehen beseitigt werden konnte.

In diesem Hinblick trifft die Studie von Rundek et al. ähnlich der Studie von Meissner und Di Tullio et al. lediglich Aussagen über Patienten aus der Normalbevölkerung mit PFO. Die Studie untersuchte nicht die Prävalenz von Migräne bei Patienten mit Vorhofseptumdefekt

und paradox-embolischen Ereignis und kann darüber hinaus keine Aussagen über den Effekt eines PFO-Verschlusses geben.

Ungefähr die Hälfte der beobachteten Population setzte sich aus karibischen Lateinamerikanern zusammen, bei denen die Prävalenz der Migräne mehr als doppelt so groß war als bei den übrigen Afroamerikanern und Kaukasianern dieser Population. Die Übertragbarkeit der gewonnenen Schlussfolgerungen ist aufgrund dieser Inkonsistenz eher fraglich. Die Studienpopulation war mit 69 Jahren deutlich älter als Patienten in bisherigen Studien, bekanntlich ist vor allem bei jungen Patienten Migräne ein Risikofaktor für Schlaganfall.<sup>62</sup> Erhöhtes Alter war zudem begleitet von einer niedrigeren Prävalenz von Migräne sowohl bei Patienten mit und ohne PFO.

In unserer Untersuchung wurden Patienten mit Vorhofseptumdefekt, paradox-embolischen Ereignis in der Vorgeschichte und Migräne untersucht. Die Verbesserung der Migräne nach katheterinterventionellem Verschluss des Vorhofseptumdefekts macht einen Kausalzusammenhang zwischen Migräne, paradox-embolischen Ereignis und Vorhofseptumdefekt sehr wahrscheinlich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterscheiden sich von denen anderer in einem weiteren Punkt. Frühere Studien verwendeten den Migraine Disability Assessment Questionnaire (MIDAS) zur Evaluation des Effekts von PFO-Verschluss auf die Ausprägung der Migräneattacken. Zur genauen Verlaufsbeobachtung wurde ein erweiterter Kopfschmerzfragebogen in Kooperation mit Neurologen entwickelt und eingesetzt. Dieser erweiterte Kopfschmerzfragebogen sollte insbesondere das Vorliegen anderer Kopfschmerzarten sicher ausschließen und zusätzlich differenzierte Informationen über Änderungen in der Dauer der Migräneattacken, Häufigkeit des Auftretens und Anzahl der Symptome liefern.

Hinsichtlich der Frage, ob der katheterinterventionelle Verschluss auch eine mögliche Therapiemethode für Migränepatienten mit PFO, aber ohne paradox-embolisches Ereignis in der Vergangenheit darstellt, kann keine Aussage getroffen werden.

In diesem Zusammenhang sollten die Ergebnisse der ersten prospektiven, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie zur Beurteilung des PFO-Verschlusses bei Migräne (MIST) erwähnt werden.<sup>111</sup> In dieser Studie wurden Patienten mit therapierefraktärer MHA+, welche mindestens 2 Migränemedikamente erfolglos eingenommen hatten, entweder einem katheterinterventionellen PFO-Verschluss oder einer Scheinprozedur unterzogen. Die Ergebnisse von MIST standen seit der Veröffentlichung in Circulation 2008 wiederholt in der Kritik und somit erhielt die Studie mehr Aufmerksamkeit

hinsichtlich Studiendesign und Durchführung der Untersuchung. Auslöser war die Diskrepanz zwischen den 2006 auf den großen US-amerikanischen Kongressen ACC und TCT vorgestellten vorläufigen Ergebnissen und der in Circulation 2008 publizierten Version. Während in den vorläufigen Ergebnissen noch bei 42 % der Patienten in der Interventionsgruppe eine Reduktion der Kopfschmerzbeschwerden um die Hälfte und eine Reduktion der Kopfschmerztage beschrieben wurden, zeigte sich in der Endversion 2008 kein Vorteil zwischen katheterinterventionellen PFO-Verschluss oder Scheinprozedur. In einer orientierenden Auswertung, in welcher 2 Patienten der Interventionsgruppe ausgeschlossen wurden, war die Anzahl der Kopfschmerztage signifikant reduziert. Die Qualität der echokardiographischen Untersuchungen, Implantationstechniken und Effektivität des verwendeten Schirmchens wurden in Frage gestellt.

Darüber hinaus hat die MIST-Studie einige methodische Schwächen. So wurden einige randomisierte Patienten vor der Auswertung ausgeschlossen. Weiterhin finden sich keine Aussagen über Medikamenteneinnahme nach dem Eingriff, die Patienten wurden lediglich angehalten ihre Prophylaxe fortzuführen und keine neuen Behandlungsversuche zu beginnen. Dabei hat Medikamenteneinnahme einen erheblichen Einfluss auf die zu erwartenden Ergebnisse.

Die anhaltende Kontroverse veranlasste die Autoren der MIST-Studie zu einer im August 2009 veröffentlichten Korrektur, welche Stellung zu den kritisierten Punkten bezieht.<sup>112</sup>

Dennoch blieben die Ergebnisse weit hinter der Erwartung zurück, Heilungsraten zu erreichen, welche in retrospektiven Studien angedeutet wurden.

Aus dieser Diskrepanz ergibt sich die interessante Frage, ob der entstehende Unterschied auf Erinnerungsfehler bei retrospektivem Studiendesign zurückzuführen ist oder ob Unterschiede in Patientencharakteristika und Einschlusskriterien für die divergierenden Ergebnisse verantwortlich gemacht werden können. Die eingeschlossenen Patienten der MIST-Studie hatten kein paradox-embolisches Ereignis in der Vorgeschichte und litten unter schwerer Migräne mit häufigen Migräneattacken. Die Untersuchungen in der MIST-Studie wurden 3-6 Monate nach Verschluss durchgeführt, wenn die Einnahme von Clopidogrel oder ein inkompletter Verschluss noch einen erheblichen Störfaktor darstellen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse in dieser Arbeit kann Letzteres für wahrscheinlich gehalten werden.

Abschließend kann Folgendes gesagt werden:

Der katheterinterventionelle Verschluss eines interatrialen Shunts bei Patienten nach einem paradox thrombembolisches Ereignis ist eine mögliche Alternative bei rezidivierenden, therapierefraktären Migränekopfschmerzen. In Zukunft müssen weitere Untersuchungen

erfolgen, um Aufschluss darüber zu bekommen, ob auch Migränepatienten mit PFO, aber ohne paradox-embolisches Ereignis von diesem Verfahren hinsichtlich der Prävention von Migräneattacken profitieren.

### **5.3 Limitationen der Studie**

Einige Limitierungen der vorliegenden Untersuchung sollten beachtet werden. Die Studie ist eine retrospektive Evaluation und keine prospektive randomisierte Beobachtung. Die Patientengruppe, welche beobachtet wurde, besteht aus Patienten mit einem paradox-embolischen Ereignis in der Vorgeschichte und einem bekannten Vorhofseptumdefekt. Damit ist sie weder repräsentativ für die Gesamtheit aller Menschen mit PFO/ASD noch für Migränepatienten. Dennoch war der Einschluss prospektiv und fortlaufend, demografische und klinische Variablen waren gleich verteilt und der Schweregrad der Migränebeschwerden unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen. Darum ist es unwahrscheinlich, dass sich die Ergebnisse lediglich mit unterschiedlicher pathophysiologischer Entstehungsgeschichte erklären lassen.

Die retrospektive Erhebung von Daten über Kopfschmerzen ist eingeschränkt verlässlich und Erinnerungsfehler der Patienten bei der Beantwortung des Fragebogens haben einen großen Einfluss auf die Ergebnisse. Ein Kausalzusammenhang zwischen Schirmchenverschluss und Einfluss auf Migränebeschwerden lässt sich nicht eindeutig herstellen, lediglich der Effekt kann beschrieben werden. Weiterhin kann ein nicht kontrollierbarer Störfaktor die gezeigten Wirkungen erheblich mitbestimmen.<sup>113</sup>

Dennoch wurde versucht, die Diagnose Migräne anhand standardisierter Diagnosekriterien zu stellen. Durch den langen Beobachtungszeitraum wurde versucht, Placeboeffekte weitgehend auszuschließen.

Die fehlende Verblindung bei der Datenerhebung stellt eine weitere Limitation der vorliegenden Studie dar. Eine Blindheit der Untersucher gegenüber den bei früheren Untersuchungen erhobenen Daten, der Vorgeschichte und initialen Symptomatik der Patienten ist bei Katamneseuntersuchungen von Vorteil. Der Untersucher kann in seiner Einschätzung durch seine Erwartungshaltung beeinflusst sein. In der Praxis wäre eine solche Vorgehensweise jedoch mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. So müsste der Untersucher auf die Möglichkeit verzichten, im Katamneseinterview aufgrund seiner Kenntnis der Vorgeschichte gezielte explorative oder klärende Fragen zu stellen. Dadurch

wird aber die Gefahr erhöht, dass einzelne Informationen nicht erhoben oder falsch eingeschätzt werden. Wegen Umfang und Art der erhobenen Daten wurde auf den Versuch einer Verblindung der Untersucher verzichtet.

Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse wird weiterhin eingeschränkt durch die hohe Selektion der Patientenkohorte und das Fehlen einer Kontrollgruppe. Eine Kontrollgruppe könnte die Validität der vorliegenden Ergebnisse verbessern.

Durch die wiederholte Befragung zuerst durch ein Telefoninterview und später durch den Kopfschmerzfragebogen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die befragten Personen ihre Einstellungen zu der Migräne erst durch die Befragung entwickeln. Weiterhin kann die Kenntnis des Untersuchungsablaufs das Antwortverhalten im Vergleich zur Erstbefragung verändern.

Als Ideal hinsichtlich der Repräsentativität kann die Untersuchung einer bevölkerungsrepräsentativen Inzidenzstichprobe angesehen werden, was bei der im Vordergrund stehenden Fragestellung nur annähernd zu realisieren ist. Einer repräsentativen Inzidenzstichprobe nahe kommt die Rekrutierung einer klinischen Erstbehandlungs- und Erstaufnahmestichprobe in einem definierten Einzugsgebiet und während eines definierten Rekrutierungszeitraums. Dies setzt einen erheblichen organisatorischen und finanziellen Aufwand voraus. Für Störungsbilder mit einer geringen Inzidenz, wie dies für paradoxe Embolien und Migräne zutrifft, stößt die bevölkerungsrepräsentative Erstaufnahmestichprobe auf organisatorische und finanzielle Grenzen.

Zur weiteren Klärung offener Fragen werden wiederholt randomisiert kontrollierte Studien angemahnt, die Überlegenheit randomisiert kontrollierter Studien steht jedoch seit einigen Jahren in der Kritik. Rawlins erläuterte in seiner Harvey-Vorlesung „Überbewertung der randomisierten kontrollierten Studien in der Evidenzbasierten Medizin“, dass solche Studien häufig unzulänglich seien und die randomisierte Zuteilung von Probanden zu unwirksamen oder gar schädlichen Behandlungen bioethische und rechtliche Probleme mit sich bringe.<sup>114</sup> Manche Erkrankungen seien derart selten und manche Behandlungseffekte derart durchschlagend, dass kaum jemand die RCTs als sensibles Messinstrument betrachten würde. So würden zum Beispiel Fallschirme sehr häufig benutzt, obwohl sie keinen RCTs unterzogen wurden. RCTs sind nicht nur in finanzieller Hinsicht ressourcenintensiv, sondern kosten auch viel Zeit und Energie.

Fazit: Die wichtigsten Limitierungen der vorliegenden Untersuchung ergeben sich aus dem retrospektiven Studiendesign, dem Rückgriff auf eine selektierte Patientenkohorte, fehlende Verblindung der Untersucher und die Befragung durch ein Telefoninterview.

## 6 Zusammenfassung

Der katheterinterventionelle Verschluss offener Vorhofverbindungen nach stattgehabter paradoxer Embolie wird als eine bewährte Alternative zum chirurgischen Verschluss oder zur Langzeitantikoagulation eingesetzt. Er dient als wirksame Prophylaxe für Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, wiederkehrende Thrombembolien zu erleiden. Um eine Fehlinterpretation arteriosklerotisch bedingter Ereignisse als paradoxe Embolien zu verhindern, wurden alle Patienten mit nachweisbarer Arteriosklerose von der katheterinterventionellen Behandlung ausgeschlossen. Es bestand die Annahme, dass die Reereignissrate bei Patienten mit stattgehabter paradoxer Embolie sowie einer offenen Vorhofverbindung (PFO/ASD), jedoch ohne Nachweis jeglicher arteriosklerotischer Gefäßveränderungen deutlich niedriger sein würde als in bisherigen Untersuchungen, in denen dieser Ausschluss nicht rigoros erfolgte. In einem retrospektiven Studiendesign wurden neben den Langzeitergebnissen auch die auftretenden Komplikationen ausgewertet.

Ein weiterer Gegenstand dieser Arbeit war die Langzeitbeobachtung von Patienten mit paradox-embolischem Ereignis in der Vorgeschichte und zusätzlich bestehenden Migränebeschwerden. Etwa 12 % aller Erwachsenen leiden unter Migränekopfschmerzen. Die Prävalenz ist aber unter Patienten mit paradoxer Embolie und PFO dreifach höher. In früheren Studien wurde gezeigt, dass ein PFO-Verschluss die Migränebeschwerden bessert, jedoch waren die Beobachtungszeiträume in diesen Untersuchungen sehr kurz, wodurch die gleichzeitige medikamentöse Therapie wie auch die Placebowirkung des Eingriffs einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnten. Die vorliegende Arbeit untersucht den Langzeitverlauf der Migränebeschwerden in einer großen Patientenkohorte nach PFO-Verschluss weit nach Abschluss der initialen medikamentösen Therapie.

Für die erste Fragestellung wurden 180 Patienten nach katheterinterventionellen Verschluss entweder eines PFO, eines PFO-like ASD oder eines ASD nach stattgehabter paradoxer Embolie und ohne Nachweis jeglicher Arteriosklerose untersucht. Von diesen hatten 104 eine zerebrale Embolie, 57 transiente ischämische Attacken (TIA), 16 koronare Embolien und 3 periphere Embolien. 23 Patienten erlitten multilokuläre Embolien. 125 Patienten wiesen ein PFO auf, davon 63 ein atriales Septumaneurysma (ASA), 24 ein PFO-like ASD (7 davon mit ASA) und 31 hatten ein ASD. Nach 18 Monaten zeigten nur 5 Patienten (2,8 %) einen Restshunt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten (4-88), woraus sich

602 beobachtete Patientenjahre ergeben, kam es nur bei einem Patienten zu einem angenommenen paradox-embolischen Ereignis, woraus sich ein jährliches Risiko für Reereignisse von 0,16 % berechnet.

Für die zweite Fragestellung wurden 191 Patienten mit paradoxer Embolie nach Verschluss eines Vorhofseptumdefekts untersucht. Vor dem Verschluss klagten 24 % dieser Patientengruppe über Migränekopfschmerzen. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten (6-82) verschwanden die Beschwerden komplett bei 24 % der Patienten und bei weiteren 63 % verbesserten sich die Symptome deutlich. Es konnte eine signifikante Reduktion ( $p < 0.000$ ) in Häufigkeit, Intensität, Dauer der Episoden und Anzahl begleitender Symptome während einer Migräneattacke gefunden werden.

Ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen kann Folgendes geschlussfolgert werden: Der katheterinterventionelle Verschluss von PFO/ASD ist ein sicheres therapeutisches Verfahren zur Sekundärprävention von paradoxen Embolien. Er zeichnet sich aus durch eine hohe Erfolgsquote, eine niedrige Rate an periinterventionellen Komplikationen und eine sehr niedrige Rate an wiederkehrenden embolischen Reereignissen.

Bei Patienten, die vor dem Verschluss unter Migränekopfschmerzen litten, erbrachte der Verschluss eine signifikante Verbesserung bei 87 % der Patienten (komplette Symptombefreiheit 24 %, deutliche Verbesserung 63 %). Weiterführende Untersuchungen und breiter angelegte epidemiologische Untersuchungen müssen die genaue Rolle des Schirmchenverschlusses in der Migränetherapie noch genauer beleuchten.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Pearson, A. C., Nagelhout, D., Castello, R., Gomez, C. R. & Labovitz, A. J. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **18**, 1223-9 (1991).
2. Hagen, P. T., Scholz, D. G. & Edwards, W. D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* **59**, 17-20 (1984).
3. Kerut, E. K., Norfleet, W. T., Plotnick, G. D. & Giles, T. D. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* **38**, 613-23 (2001).
4. Meier, B. & Lock, J. E. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* **107**, 5-9 (2003).
5. Langholz, D., Louie, E. K., Konstadt, S. N., Rao, T. L. & Scanlon, P. J. Transesophageal echocardiographic demonstration of distinct mechanisms for right to left shunting across a patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **18**, 1112-7 (1991).
6. Meissner, I. 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* **74**, 862-9 (1999).
7. Gutgesell, HP, Huhta, JC. Cardiac septation in atrioventricular canal defect. *J Am Coll Cardiol* 1986; **8**:1421
8. Falk, V., Walther, T., Krankenberg, H. & Mohr, F. W. Trapped thrombus in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg* **45**, 90-2 (1997).
9. Thanigaraj, S., Zajarias, A., Valika, A., Lasala, J. & Perez, J. E. Caught in the act: serial, real time images of a thrombus traversing from the right to left atrium across a patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* (2005).
10. Shahrabani, R. M. & Jairaj, P. S. Unruptured aneurysm of the sinus of Valsalva: a potential source of cerebrovascular embolism. *Br Heart J* **69**, 266-7 (1993).
11. Mattioli, A. V., Aquilina, M., Oldani, A., Longhini, C. & Mattioli, G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J* **22**, 261-8 (2001).
12. Webster, M. W. et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* **2**, 11-2 (1988).
13. Lechat, P. et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* **318**, 1148-52 (1988).
14. Di Tullio, M., Sacco, R. L., Gopal, A., Mohr, J. P. & Homma, S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* **117**, 461-5 (1992).
15. Overell, J. R., Bone, I. & Lees, K. R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* **55**, 1172-9 (2000).
16. Mas, J. L. et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* **345**, 1740-6 (2001).

17. Khositseth, A. et al. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc* **79**, 35-41 (2004).
18. Mc Mahon, CJ, Feltes, TF, Fraley, JK, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:851.
19. Lamy, C. et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* **33**, 706-11 (2002).
20. Homma, S., Sacco, R. L., Di Tullio, M. R., Sciacca, R. R. & Mohr, J. P. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* **105**, 2625-31 (2002).
21. Burger, A. J., Sherman, H. B. & Charlamb, M. J. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: A prospective, long-term study. *Am Heart J* **139**, 149-52 (2000).
22. Mugge, A, Daniel, WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using thoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 91:2785
23. Bogousslavsky, J., Garazi, S., Jeanrenaud, X., Aebischer, N. & Van Melle, G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* **46**, 1301-5 (1996).
25. Stollberger, C. et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* **119**, 461-5 (1993).
26. Cramer, S. C. et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* **35**, 46-50 (2004).
27. Comess, K. A. et al. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* **23**, 1598-603 (1994).
28. Dearani, J. A. et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* **100**, II171-5 (1999).
29. Homma, S. et al. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* **28**, 2376-81 (1997).
30. Khairy, P., O'Donnell, C. P. & Landzberg, M. J. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* **139**, 753-60 (2003).
31. Braun, M. U. et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* **39**, 2019-25 (2002).
32. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P et al.: Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996; 47: 1162–1166.
33. Windecker, S. et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* **101**, 893-8 (2000).
34. Bruch, L. et al. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. *Circulation* **105**, 2845-8 (2002).
35. Salem, D. N. et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* **119**, 207S-219S (2001).

36. Guffi M, Bogousslavky J, Jeanrenaud X, Devuyst G, Sadeghi H: Surgical prophylaxis of recurrent stroke in patients with patent foramen ovale: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 260–263.
37. Landefeld, C. S. & Beyth, R. J. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* **95**, 315-28 (1993).
38. Levine, M. N., Raskob, G., Landefeld, S. & Hirsh, J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* **108**, 276S-290S (1995).
39. Bridges, N. D. et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* **86**, 1902-8 (1992).
40. Nedeltchev, K. et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72**, 347-50 (2002).
41. Holmes, D. R., Jr. & Cabalka, A. Was your mother right--do we always need to close the door? *Circulation* **106**, 1034-6 (2002).
42. Windecker, S. et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* **44**, 750-8 (2004).
43. Del Sette, M. et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* **8**, 327-30 (1998).
44. Anzola, G. P., Magoni, M., Guindani, M., Rozzini, L. & Dalla Volta, G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* **52**, 1622-5 (1999).
45. Woods, R. P., Iacoboni, M. & Mazziotta, J. C. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* **331**, 1689-92 (1994).
46. Zeller, J. A., Frahm, K., Baron, R., Stingle, R. & Deuschl, G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**, 984-7 (2004).
47. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, et al. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2002, June 5; 39(11) : 1836-44
48. Chang, C. L., Donaghy, M. & Poulter, N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Bmj* **318**, 13-8 (1999).
49. Kruit, M. C. et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *Jama* **291**, 427-34 (2004).
50. Agarwal SK, Ghosh PK, Mittal PK, et al. Failure of devices used for closure of atrial septal defects: mechanisms and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 21-26
51. Finsterer, J., Sommer, O., Stiskal, M., Stollberger, C. & Baumgartner, H. Closure of a patent foramen ovale: effective therapy of migraine and occipital stroke. *Int J Neurosci* **115**, 119-27 (2005).
52. Aygun, D., Altintop, L., Doganay, Z., Guven, H. & Baydin, A. Electrocardiographic changes during migraine attacks. *Headache* **43**, 861-6 (2003).
53. Lipton, R. B., Stewart, W. F. & Scher, A. I. Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin* **17 Suppl 1**, s4-12 (2001).
54. Weiller, C. et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* **1**, 658-60 (1995).

55. Kaube, H. et al. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* **58**, 1234-8 (2002).
56. Chugani, D. C. et al. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* **53**, 1473-9 (1999).
57. Sandler, M. Migraine: a pulmonary disease? *Lancet* **1**, 618-9 (1972).
58. Wilmshurst, P. T., Nightingale, S., Walsh, K. P. & Morrison, W. L. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* **356**, 1648-51 (2000).
59. Azarbal, B. et al. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol* **45**, 489-92 (2005).
60. Schwerzmann, M. et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* **62**, 1399-401 (2004).
61. Reisman, M. et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* **45**, 493-5 (2005).
62. Tsimikas, S. Transcatheter closure of patent foramen ovale for migraine prophylaxis: hope or hype? *J Am Coll Cardiol* **45**, 496-8 (2005).
63. Beitzke A, Schuchlenz H, Beitzke M, Gamillscheg A, Stein HI, Zartner P: Interventioneller Verschluss von Foramen ovale und Vorhofseptumdefekten nach paradox embolischen Ereignissen. *Z Kardiol* 2002; 91: 693–700.
64. Martín F, Sánchez PL, Doherty E et al.: Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002; 106: 1121–1126.
65. Onorato E, Melzi G, Casilli F et al.: Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 43–50
66. Sievert H, Krumdordf U: Transcatheter closure of intracardiac shunts. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: III/77-III/83.
67. Choudhuri, R. et al. Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol* **51**, 499-506 (2002).
68. Bauriedel G, Skowasch D, Maylahn M, Rabahieh R, Kuntz-Hehner S, Lüderitz B: Transseptaler PFO-, ASD- und VSD-Verschluss mittels Amplatzer Occluder bei Erwachsenen. *Z Kardiol* 2002; 91: V/31.
69. Fazio, G. P., Redberg, R. F., Winslow, T. & Schiller, N. B. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **21**, 144-50 (1993).
70. Matsuzaki, M. et al. Advances in transesophageal echocardiography for the evaluation of atherosclerotic lesions in thoracic aorta--the effects of hypertension, hypercholesterolemia, and aging on atherosclerotic lesions. *Jpn Circ J* **56**, 592-602 (1992).
71. Tunick, P. A. & Kronzon, I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* **35**, 545-54 (2000).
72. Amarenco, P. et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* **326**, 221-5 (1992).
73. Amarenco, P. et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* **331**, 1474-9 (1994).

74. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. *N Engl J Med* **334**, 1216-21 (1996).
75. Rauh, R., Fischereeder, M. & Spengel, F. A. Transesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischemia of unknown cause. *Stroke* **27**, 691-4 (1996).
76. Tunick, P. A., Perez, J. L. & Kronzon, I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* **115**, 423-7 (1991).
77. Tunick, P. A. et al. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* **23**, 1085-90 (1994).
78. CAPRIE *Lancet* 1996; 348: 1329-1339
79. Konstantinides, S, Just, H. PFO: Konservative oder operative Therapie? *Z Kardiol* 2000; 89:63-71.
80. Thanopoulos, B. D. et al. Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occlusion device: preliminary results. *J Am Coll Cardiol* **31**, 1110-6 (1998).
81. Agarwal, S. K., Ghosh, P. K. & Mittal, P. K. Failure of devices used for closure of atrial septal defects: mechanisms and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* **112**, 21-6 (1996).
82. Pedra, C. A. et al. Transcatheter closure of atrial septal defects using the Cardio-Seal implant. *Heart* **84**, 320-6 (2000).
83. Carminati, M. et al. Transcatheter closure of atrial septal defects with the STARFlex device: early results and follow-up. *J Interv Cardiol* **14**, 319-24 (2001).
84. Wilmshurst, P. & Nightingale, S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)* **100**, 215-20 (2001).
85. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *AmHeart J.* 1995;130(5):1083-1088.
86. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8.1-96
87. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-1873
88. Stone DA, Godard J, Coretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR, Plotnick GD. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996;131:158-161
89. Caes FL, Van Bellenghem YV, Missault LH, Coenye KE, Van Nooten GJ. Surgical treatment of impending paradoxical embolism through patent foramen ovale. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:1559-1561.
90. Falk V, Walther T, Krankenberg H, Mohr FW. Trapped thrombus in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:90-92
91. Homma S, Di TM, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997;28:2376-2381.
92. Ruchat P, Bogousslavsky J, Hurni M, Fischer AP, Jeanrenaud X, von Segesser LK. Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism: early results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11: 824-827

93. Ende DJ, Chopra PS, Rao PS. Transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale with the buttoned device for prevention of recurrence of paradoxical embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:233-236
94. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:750-758
95. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. 5-Hydroxytryptamine: pharmacological action and destruction in perfused lungs. *Q J Exp Physiol* 1953;38:255-62
96. Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, King ME, Lock JE, Palacios IF, Lang P. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1311-1316
97. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):1063-72
98. Arnett EN, Roberts WC. Acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries: an unproven combination. *Circulation* 1976;53:395-400
99. Pasternack RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. *Heart Disease*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988:1222-1313
100. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003; 16:39-42
101. Post, M. C., Thijs, V., Herroelen, L. & Budts, W. I. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 62, 1439-40 (2004)
102. Diener H, Hartung E, Chrubasik J, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalgia* 2001;21:120-8
103. Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;38:33-60
104. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Ischemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain* 1993;116:187-202
105. Venketasubramanian N, Sacco RL, Di Tullio M, Sherman D, Homma S, Mohr JP. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. *Neurology* 1993;43:1533-5.
106. Kaski JC, Pathophysiology and Management of Patients With Chest Pain and Normal Coronary Arteriograms (Cardiac Syndrome X) *Circulation* 2004 109:568-572
107. Slottow TL, Steinberg DH, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meeting on Patent Foramen Ovale Closure Devices. *Circulation* 2007;116(6):677-82. Review
108. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, et al.: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47(2):440-445.
109. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:797-802.

## Literaturverzeichnis

110. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, Homma S. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation*. 2008 Sep 30;118(14):1419-24.
111. Dowson et al. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) Trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008; 117: 1397–1404
112. Correction for Dowson et al. *Circulation* 2009; DOI: DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192626. Availale at: <http://circ.ahajournals.org> .
113. Lukas-Nülle M et.al., Retrospektive versus prospektive Krankheitskostenstudien - Eine Analyse am Beispiel chronischer Schmerzpatienten, in *Gesundh ökon Qual manag*, 12/2007, S.247–52
114. Rawlins, M (2008) *De Testimonio: On the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions*. London: Royal College of Physicians ( The Harveian Oration)

## 8 Anhang

### Halbstrukturiertes Telefoninterview

Eröffnung: „Haben sie 15 min Zeit für ein Interview?“

Abgleichung der Daten: Herr/Frau: geb.am: Hausarzt: Eingriff im UKB am:

---

#### Allgemein:

Waren sie nach dem Eingriff routinemäßig beim Arzt, oder führten sie irgendwelche besonderen Beschwerden oder Symptome in die Sprechstunde?

---

Hatten sie nach der OP Krankenhausaufenthalte?

---

Wo:

Wann:

Weshalb:

Gab es bedeutsame gesundheitliche Veränderungen es seit der OP in ihrem Leben?

---

Sind sie noch berufstätig? Mussten sie ihre Berufstätigkeit nach der OP aufgeben?

---

#### Schlaganfalldiagnostik:

Litten sie jemals in ihrem Leben unter Sehstörungen? Wann das erste Mal? Wann zum letzten Mal? Haben sie über die Sehstörungen mit einem Arzt gesprochen? Welche Diagnose hat der Arzt gestellt?

Wie oft litten sie in den letzten Monaten unter den Sehstörungen?

Außerdem bei Antwort ja: Beschreiben sie, welcher Art? Ist ein Auge vorübergehend erblindet? Hat sich ihr Gesichtsfeld eingeschränkt oder hatten sie das Gefühl, wie durch eine

Röhre zu schauen? Hatten sie ein Flimmern vor den Augen, das beim Bewegen des Auges mitwanderte?

Litten sie jemals in ihrem Leben unter Sprachstörungen? Wann das erste Mal? Wann zum letzten Mal? Haben sie über die Sprachstörungen mit einem Arzt gesprochen? Welche Diagnose hat der Arzt gestellt?

Wie oft litten sie in den letzten Monaten unter den Sprachstörungen ?

Außerdem bei Antwort ja: Hatten sie das Gefühl, das ihre Sprache erheblich undeutlicher oder verwaschener wurde als gewöhnlich? Hatten sie das Gefühl, Worte nicht mehr erinnern zu können oder als ob sie einzelne Begriffe vergessen hätten?

Litten sie jemals in ihrem Leben unter Taubheitsgefühlen oder Lähmungen? Wann das erste Mal? Wann zum letzten Mal? Haben sie über die Taubheitsgefühlen oder Lähmungen mit einem Arzt gesprochen? Welche Diagnose hat der Arzt gestellt? Wie oft litten sie in den letzten Monaten unter den Taubheitsgefühlen oder Lähmungen ?

Außerdem bei Antwort ja: Oder hatten sie eine plötzliche Schwäche oder Bewegungsunfähigkeit von Muskeln oder Muskelgruppen, also z.B. einer Hand, eines Armes oder einer Seite des Gesichts? Spürten sie in der/dem betreffenden Hand/Arm ein neu aufgetretenes Kribbeln, ein Gefühl „ wie nicht zu mir gehörend“ oder war „ schwer wie Blei?“ Ist ihre Zunge beim Herausstrecken zu einer Seite abgewichen? Traten Schluckstörungen auf? Bemerkten sie, dass ein Mundwinkel oder Augenlid herabgingen?

Litten sie jemals in ihrem Leben unter Schwindel? Wann das erste Mal? Wann zum letzten Mal? Haben sie über den Schwindel mit einem Arzt gesprochen? Welche Diagnose hat der Arzt gestellt?

Wie oft litten sie in den letzten Monaten unter dem Schwindel? Wurde ihnen jemals schwarz vor Augen oder hatten Sie das Gefühl, einen Filmriss zu haben?

### **Kopfschmerzdiagnostik:**

Litten sie gehäuft nach der Operation unter Kopfschmerzen? Wann das erste Mal? Wann zum letzten Mal? Haben sie über die Kopfschmerzen mit einem Arzt gesprochen? Welche Diagnose hat der Arzt gestellt?

Wurde bei ihnen die Diagnose einer Migräne gestellt? Wann? Wie oft leiden sie unter Migräneattacken? Wie häufig waren die Migräneattacken vor und im Vergleich dazu nach der Operation? Unter welchen Beschwerden leiden sie?

### **Sonstige periphere Embolien:**

Hatten sie nach der OP einen Herzinfarkt?

Litten sie nach der OP jemals unter plötzlichen linksseitigen Oberbauchschmerz? (Milzinfarkt)

Litten sie nach der OP jemals unter dem Gefühl plötzlicher Kälte oder Blässe in Armen oder Beinen?

Hatten sie nach der OP jemals schwere Bauchschmerzen die mit blutigem Urin einhergingen? (Mesenterialinfarkt)

Bemerkten sie nach der OP jemals einen roten Urin?

### **Fragen nach Risikofaktoren:**

Nehmen sie derzeit irgendwelche Medikamente ein? Wenn ja, welche?

Litten oder leiden sie an Bluthochdruck? Seit wann?

Haben sie ein Vorhofflimmern oder erhielten sie einen Klappenersatz? Seit wann?

Sind sie zuckerkrank? Seit wann?

Rauchen sie? Seit wann? Wie oft?

Sind bei ihnen erhöhte Blutfettwerte bekannt?

Leiden sie unter einer Herzgefäßkranzverengung?

Nehmen sie eine Antibabypille ein?

Nehmen sie Marcumar oder Falithrom ein?

Thrombophiliediagnostik:

### **Abschluss/Lebensqualität:**

Wie würden sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Im Vergleich zu vor der Operation, wie würden sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

Haben sie noch Fragen an mich?

Ich danke Ihnen für das Gespräch.

## Kopfschmerz – Fragebogen

- Bitte nehmen Sie sich für die Beantwortung der Fragen 10 min Zeit.
- Bitte füllen Sie den Fragebogen mit schwarzem oder blauem Kugelschreiber aus.

- Kästchen bitte ankreuzen

\_\_ Linien geben Ihnen die Möglichkeit, Text einzutragen

### Persönliche Daten

Name:	
Adresse:	
Telefon:	
Geburtsdatum:	

### Allgemeine Fragen

- Mir ist bekannt, dass ich unter Migräne leide.
- Ich hatte mindestens 5 gleichartige Migräneattacken vor dem Verschluss.
- Mir ist nicht bekannt, dass ich unter Migräne leide, aber ich hatte vor dem Verschluss regelmäßig Kopfschmerzen.
- Die Kopfschmerzen/Migräneattacken begannen nach dem Verschluss.

➤ Geben Sie bitte an, seit wie viel Jahren oder Monaten **vor** dem Schirmchenverschluss Sie unter Kopfschmerzattacken litten:

---

➤ Geben Sie bitte an, in welchem Monat/ Jahr Sie letztmalig unter einer Kopfschmerzattacke litten:

---

➤ Wie viele Migräneattacken hatten Sie ungefähr nach dem Verschluss?

---

**Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Art Ihrer Kopfschmerzen.  
Kreuzen Sie bitte die am ehesten zutreffende Aussage zu jeder Frage an.**

Frage	immer	sehr häufig	manchmal	selten	Nie
Beginnen die Kopfschmerzen auf einer Kopfseite?					
Ist der Schmerz stärker auf einer Seite?					
Verschlimmern sich die Kopfschmerzen durch Licht oder Geräusche?					
Sind Ihre Kopfschmerzen pochend, hämmernd, pulsierend?					
Oder sind Ihre Kopfschmerzen eher dumpf und drückend?					
Wechseln die Kopfschmerzen von einer zur anderen Seite?					
Werden Sie depressiv während der Attacke?					
Arme oder Beine werden kalt während der Attacke?					
Augen tränen, brennen, jucken während der Attacke?					
Haben Sie Bauchschmerzen während der Attacke?					
Verlieren Sie Ihren Appetit während der Attacke?					
Ist der Schmerz nur auf einer Seite des Kopfes?					
Ist der Schmerz auf beiden Seiten des Kopfes?					
Fühlt sich der Schmerz an wie ein enges Band, das um Ihren Kopf gelegt wird?					
Kopfschmerzen verschlechtern sich bei Kopfbewegungen?					
Kopfschmerzen verschlechtern sich bei körperlicher Aktivität?					
Wachen Sie nachts mit Kopfschmerzen auf?					
Werden die Kopfschmerzen besser, wenn Sie sich hinlegen?					
Die Kopfschmerzen beginnen vormittags, werden schlechter gegen Abend?					
Hängen die Kopfschmerzen mit Wetterumschwung zusammen?					
Werden die Kopfschmerzen durch Spannungen oder Stress verursacht?					
Genussmittel wie Rotwein, Käse oder Schokolade verschlimmern die Kopfschmerzen?					
Beeinträchtigen die Kopfschmerzen Ihre täglichen Aktivitäten?					

## Fragen zur Häufigkeit

### 1. Welche Aussage beschreibt am besten die Häufigkeit Ihrer Kopfschmerzen vor dem Verschluss?

- Häufiger als einmal am Tag
- Häufiger als einmal pro Woche, aber weniger als einmal pro Tag
- Häufiger als einmal pro Monat, aber weniger als einmal pro Woche
- Häufiger als einmal pro Vierteljahr, aber weniger als einmal pro Monat
- Häufiger als einmal pro halbes Jahr, aber weniger als einmal pro Vierteljahr

Am ehesten trifft also zu:

\_\_x pro Woche      \_\_x pro Monat      \_\_x pro Vierteljahr      \_\_x pro halbes Jahr  
\_\_x pro Jahr

Diese Einteilung trifft für mich nicht zu, am besten lassen sich meine Kopfschmerzen folgendermaßen beschreiben:

---

### 2. Welche Aussage beschreibt am besten die Häufigkeit Ihrer Kopfschmerzen nach dem Verschluss?

- Häufiger als einmal am Tag
- Häufiger als einmal pro Woche, aber weniger als einmal pro Tag
- Häufiger als einmal pro Monat, aber weniger als einmal pro Woche
- Häufiger als einmal pro Vierteljahr, aber weniger als einmal pro Monat
- Häufiger als einmal pro halbes Jahr, aber weniger als einmal pro Vierteljahr
- Weniger als: \_\_\_\_\_

Am ehesten trifft also zu:

\_\_x pro Woche      \_\_x pro Monat      \_\_x pro Vierteljahr      \_\_x pro halbes Jahr  
\_\_x pro Jahr

Diese Einteilung trifft für mich nicht zu, am besten lassen sich meine Kopfschmerzen folgendermaßen beschreiben:

---

### Fragen zur Intensität

**3. Geben Sie bitte an, welche Aussage am besten die Intensität Ihrer Kopfschmerzen vor dem Verschluss beschreibt:**

- Kein Kopfschmerz
- Kopfschmerzen, aber nicht erwähnenswert
- Kopfschmerzen, die spürbar sind, aber nicht beeinträchtigen
- Kopfschmerzen, beeinträchtigen die Konzentration
- Kopfschmerzen, die den normalen Tagesablauf beeinträchtigen, aber noch nicht zur Bettruhe zwingen
- Kopfschmerzen, die zur Bettruhe zwingen

**Kreuzen Sie bitte auf folgender Skala die Intensität ihrer Kopfschmerzen an!**  
(1 entspricht nur sehr leichtem Schmerz und 10 entspricht den schlimmsten Schmerzen, die Sie sich vorstellen können)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**4. Geben Sie bitte an, welche Aussage am besten die Intensität Ihrer Kopfschmerzen nach dem Verschluss beschreibt:**

- Kein Kopfschmerz
- Kopfschmerzen, aber nicht erwähnenswert
- Kopfschmerzen, die spürbar sind, aber nicht beeinträchtigen
- Kopfschmerzen, beeinträchtigen die Konzentration
- Kopfschmerzen, die den normalen Tagesablauf beeinträchtigen, aber noch nicht zur Bettruhe zwingen
- Kopfschmerzen, die zur Bettruhe zwingen

**Kreuzen Sie bitte auf folgender Skala die Intensität ihrer Kopfschmerzen an!**  
(1 entspricht nur sehr leichtem Schmerz und 10 entspricht den schlimmsten Schmerzen, die Sie sich vorstellen können)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

## Fragen zur Qualität

### 5. Welche Symptome begleiteten Ihre typischen Kopfschmerzen vor dem Verschluss?

(hier ist mehrmaliges Ankreuzen möglich)

- keine
- Appetitverlust
- Sehstörungen
- Sprachstörungen
- Stimmungsveränderung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Lichtempfindlichkeit
- Geräuschempfindlichkeit
- Kribbeln oder Taubheit in Armen oder Beinen
- Bewegungsstörungen bis hin zu Lähmungen

Diese Beschwerden:

- beginnen vor der Migräneattacke und enden mit Einsetzen der Kopfschmerzen
- beginnen vor der Migräneattacke und dauern während der Kopfschmerzen an
- treten nur im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen auf, aber nicht vorher

### 6. Welche Symptome begleiten Ihre typischen Kopfschmerzen nach dem Verschluss?

(hier ist mehrmaliges Ankreuzen möglich)

- keine
- Appetitverlust
- Sehstörungen
- Sprachstörungen
- Stimmungsveränderung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Lichtempfindlichkeit
- Geräuschempfindlichkeit
- Kribbeln oder Taubheit in Armen oder Beinen
- Bewegungsstörungen bis hin zu Lähmungen

Diese Beschwerden:

- beginnen vor der Migräneattacke und enden mit Einsetzen der Kopfschmerzen
- beginnen vor der Migräneattacke und dauern während der Kopfschmerzen an
- treten nur im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen auf, aber nicht vorher

## Fragen zur Dauer

7. Wie lange dauerte eine typische Kopfschmerzattacke vor dem Verschluss?

- 0
- weniger als 6 Stunden
- 6-12 Stunden
- mehr als 12 Stunden

8. Wie lange dauerte eine typische Kopfschmerzattacke nach dem Verschluss?

- 0
- weniger als 6 Stunden
- 6-12 Stunden
- mehr als 12 Stunden

## Fragen zur Medikamenteneinnahme

9. Wie oft nahmen Sie vor dem Verschluss Schmerzmedikamente ein?

- Regelmäßig
- Nur während der Kopfschmerzen
- Gar nicht

Wenn ja, beschreiben Sie bitte welche Schmerzmedikamente und wie viel Sie durchschnittlich während einer Kopfschmerzattacke verbrauchten:

---

---

---

10. Wie oft nahmen Sie nach dem Verschluss Schmerzmedikamente ein?

- Regelmäßig
- Nur während der Kopfschmerzen
- Gar nicht

Wenn ja, beschreiben Sie bitte welche Schmerzmedikamente und wie viel Sie durchschnittlich während einer Kopfschmerzattacke verbrauchten:

---

---

---

Ihre Kopfschmerzbeschwerden **nach** dem Verschluss:

- bestehen weiterhin und sind unverändert
- reduziert, aber noch vorhanden
- sind komplett verschwunden

**Bitte beschreiben Sie mit eigenen Worten:**

Wie lange **nach** dem Verschluss traten noch Kopfschmerzattacken auf?

---

Wie viele Monate **nach** dem Verschluss trat eine Verbesserung ein?

---

Seit insgesamt wie vielen Monaten haben Sie jetzt weniger Kopfschmerzattacken?

---

**Wurden bereits Untersuchungen wegen Ihrer Kopfschmerzen durchgeführt?**

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche?

---

Abschließend noch eine letzte Frage:

**Haben irgendwelche Verwandten ernsthafte oder wiederkehrende Kopfschmerzen?**

- Mutter
- Vater
- Geschwister
- Großeltern
- keine

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit  
und die besten Wünsche für Ihre Gesundheit!**



## **Danksagung**

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit und die fortwährende Unterstützung und Betreuung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. F.X. Kleber bedanken.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten, die ihre Daten für die Studien zur Verfügung stellten und ihre Zeit für die Beantwortung der Fragen aufwendeten.

Ein herzliches Dankeschön richte ich an Gerlind Wöfl und Andrea Hanse für ihre organisatorische Hilfe bei der Bereitstellung der Patientenakten aus dem Archiv des Unfallkrankenhauses.

Für die unermüdliche Hilfe bei der Organisation wichtiger Abläufe bin ich Franziska Liebich und Kathrin Sander außerordentlich dankbar.

Für die Korrektur und hilfreichen Verbesserungsvorschläge danke ich Dr. Mark Dubiel und Miriam Berger.

An dieser Stelle will ich mich ganz besonders bei den studentischen Mitarbeitern im CIPOM der Charité bedanken, die mir mit zahlreichen Tipps die Arbeit am Computer und damit die Fertigstellung der Dissertation unendlich erleichterten.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Freunden für den wichtigen Beistand in schwierigen Etappen meiner Doktorarbeit.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

J Interv Cardiol. 2007 Aug ;20 (4):275-81 17680857

Exclusion of Patients with Arteriosclerosis Reduces Long-Term Recurrence Rate of Presumed Arterial Embolism after PFO Closure.

Mark Dubiel , Leonhard Bruch , Matthias Liebner , Ingo Schmehl , Anne Winkelmann , Sascha Rux , Steffen Sonntag Hildegard Wulff , Marc Oliver Grad , Franz Xaver Kleber

J Interv Cardiol. 2008 Feb ;21 (1):32-7 18093099

Migraine Headache Relief after Percutaneous Transcatheter Closure of Interatrial Communications

Mark Dubiel , Leonhard Bruch , Ingo Schmehl , Matthias Liebner , Anne Winkelmann , Anna Stretz , Marc Oliver Grad , Franz Xaver Kleber

Freiburg, 11.07.2010

## **Erklärung**

Ich, Matthias Liebner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitbeobachtung von Patienten nach interventionellem Verschluss von Vorhofseptumdefekten zur Sekundärprophylaxe von paradoxen Embolien“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

---

Matthias Liebner