

Tabitha Wronka
Dr. med.

Langzeitverlaufbeobachtung von Patienten mit zerebraler Ischämie bei offenem Foramen ovale: Risikofaktoren für Rezidivischämien

Geboren am 07.09.1971 in Freiburg im Breisgau
Staatsexamen am 31.10.2001

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Priv.- Doz. Dr. med. T. Brandt

Das offene Foramen ovale (OFO), welches bei 30-40% der Bevölkerung als Normvariante auftritt, wurde in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend als potentielle kardiale Emboliequelle für ischämische Hirninfarkte diskutiert. Bei Vorhandensein einer venösen Thrombose kann es via Rechts-Links-Shunts zu einer paradoxen Embolie kommen. Andererseits scheint auch lokale Thrombenbildung eine Rolle zu spielen. Dieser Entstehungsmechanismus wurde vor allem für jüngere Patienten ohne andere Emboliequelle als mögliche Ursache postuliert. Diese Vermutung stützt sich auf die Tatsache, dass eine Reihe von Studien eine erhöhte Prävalenz des OFO bei jungen Patienten mit ungeklärter Infarktursache feststellten.

Bislang gibt es jedoch nur wenige Studien, die sich mit dem Rezidivrisiko dieser Untergruppe von Patienten nach dem Erstereignis beschäftigten. In Bezug auf die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, deren Vor- und Nachteile sowie das Outcome der Patienten sind die Aussagen in der Literatur nochmals seltener.

Daher führten wir in einer retrospektiven Studie eine Nachuntersuchung aller Patienten durch, bei denen in der Zeit von 1991 bis 1997 an der Universitätsklinik Heidelberg ein OFO im Zusammenhang mit einer zerebralen Ischämie diagnostiziert worden war und bei denen aufgrund fehlender anderer Ursachen eine paradoxe Embolie angenommen wurde. Es wurden Telefoninterviews mit standardisiertem Fragebogen durchgeführt, bei denen unter anderem die Therapie seit dem Erstereignis, das Auftreten eines Rezidiv im Verlauf, Blutungskomplikationen sowie das Outcome der Patienten erfragt wurden. Patienten, bei denen kein vollständiger, erweiterter Gerinnungsstatus während ihres stationären Aufenthalts erhoben worden war, wurden zur Blutentnahme einbestellt. Überprüft wurden Protein S und C, AT III, Cardiolipinantikörper, APC Resistenz und Prothrombinmutante. Die Grunduntersuchung bei Diagnose des Erstereignisses umfasste die neurologische Untersuchung, Routinelaborparameter und die bildgebende Diagnostik. Die Diagnose des OFO erfolgte beim Großteil der Patienten (97%) mittels TCD. Bei den meisten Patienten (67%) wurde zusätzlich ein TEE durchgeführt. Es wurde eine ausführliche Anamnese mit Vorgeschichte, Umständen des Auftretens des Erstereignisses und Risikofaktoren erhoben. Andere Schlaganfallursachen wurden diagnostisch ausgeschlossen.

Im Bezug auf die Größe des Patientenkollektivs stellte unsere Studie mit 256 Patienten eine der größten Verlaufsstudien bei Patienten mit ischämischem Infarkt und OFO dar. Zum Nutzen der medikamentösen Therapie gibt es bislang keine Studie mit einer vergleichbar großen Anzahl untersuchter Patienten. Mit 51 Monaten ist unsere Studie diejenige mit der durchschnittlich längsten Beobachtungszeit.

Für die sich anschließende Rezidivanalyse schlossen wir die Patienten mit vorhandener konkurrierender Ätiologie aus, weil sich in dieser Gruppe eine signifikant höhere Rezidivrate zeigte. Zwar schließt das Vorhandensein mehrerer möglicher Ätiologien die paradoxe Embolie nicht aus, jedoch ist eine sichere Abgrenzung der verschiedenen Ursachen nicht möglich. Unsere Studie beschränkt sich daher explizit auf die Rezidivrate, Risikofaktoren und Therapieoptionen bei Ischämiepatienten mit durch das OFO bedingter Embolie.

Mit 7,9% pro Jahr liegt die Rezidivrate in unserer Studie relativ hoch. Es gibt zwei Ansatzpunkte, um diesen Unterschied zu anderen Untersuchungen zu erklären. Zum einen berücksichtigten wir alle aufgetretenen Rezidive, das heißt auch mehrere Rezidive pro Patient über die gesamte Verlaufszeit, während die meisten anderen Studien von Rezidivpatienten sprechen und die Verlaufszeit mit aufgetretenem Rezidiv enden lassen. Zum anderen ist unsere Beobachtungszeit mit Abstand die längste, was zusammen mit der hohen Patientenzahl die Zuverlässigkeit der Ergebnisse im Beobachtungszeitraum erhöht. Hervorzuheben ist auf jeden Fall, dass eine Rezidivrate in dieser Größenordnung nicht zu vernachlässigen ist und andere Studien ein potentiell Bias bei niedriger Rezidivrate wegen zu kurzen Beobachtungszeiträumen aufweisen könnten.

Bei der Untersuchung von Faktoren, welche das Auftreten einer erneuten paradoxen Embolie favorisieren könnten, war die arterielle Hypertonie der einzige Faktor, der signifikant mit Rezidivischämien korreliert war. Alle anderen untersuchten Faktoren traten nicht signifikant häufiger bei Patienten mit Rezidiven auf. Insbesondere waren auch die Migräne und die untersuchten Koagulopathien - mit Ausnahme der Prothrombinmutante in einer Untergruppe - nicht positiv mit Rezidivischämien assoziiert.

Besonders auffällig war auch, dass sowohl die Größe und Funktionalität (spontaner versus nicht spontaner Shunt) als auch das VSA zunächst nicht mit einer höheren Rezidivrate einhergingen. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Patienten je nach TCD und TEE Befund signifikant unterschiedlichen Therapien zugeführt wurden, was ein Bias in Abhängigkeit von der Therapie ergibt. Patienten mit großem spontanem OFO bzw. zusätzlichem Befund im TEE wurden häufiger mit Marcumar behandelt. Betrachtet man die Rezidivhäufigkeit getrennt für verschiedene Therapiearten, so gibt es klare Indizien dafür, dass die Rezidivhäufigkeit mit der Größe des OFO, bei spontanem Übertritt und Vorhandensein eines VSA zunimmt. Außerdem reduziert die Marcumartherapie in allen Konstellationen die Rezidivrate, insbesondere bei größerem OFO und VSA.

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie ist, dass die mittlere Beobachtungszeit bei Rezidivpatienten signifikant länger ist. Einerseits ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in unserem Patientenkollektiv höher je länger der Beobachtungszeitraum wird, andererseits ändert sich das Risikoprofil der Patienten je älter sie werden. Hier wird klar, dass prospektive Studien mit wesentlich längeren Beobachtungszeiträumen nötig sind, welche das Risikoprofil der Patienten dynamisch über den gesamten Verlauf beobachten, um die wirkliche Rezidivrate zu erfassen. Im Bezug auf die Untersuchungsgruppe von Patienten mit multiplen Rezidiven (n = 15) konnten wir kein spezielles Risikofaktorenprofil feststellen.

Die Evaluation der Effizienz der verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapien war ein wesentliches Thema unserer Studie. Es stellte sich heraus, dass die Antikoagulation mit Marcumar einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hatte. Patienten, die ein Rezidiv erlitten, wurden zum Rezidivzeitpunkt signifikant seltener mit Marcumar als mit TAH behandelt. Patienten ohne jegliche prophylaktische Therapie hatten die signifikant höchste Rezidivrate. Sowohl Marcumar als auch die TAH entfalten ihre prophylaktische Wirkung nur bei kontinuierlicher Einnahme. Es ist also wesentlich, auch den Zeitverlauf in

die Beurteilung der Therapie einzubeziehen. Daher betrachteten wir auch die jeweilige Gesamttherapiezeit, über die in unserem Kollektiv Patienten mit den verschiedenen Therapien behandelt wurden. Es bestätigte sich die wesentlich geringere Rezidivrate unter Marcumar (2,9%) verglichen mit TAH (8,7%) oder gar keiner Therapie (10,8%). Auch in der deskriptiven Analyse der Rezidive gab es deutliche Hinweise auf die höhere Effizienz von Marcumar. So war das Absetzen der Therapie im Allgemeinen und von Marcumar im Besonderen hochgradig mit dem Auftreten von Rezidiven assoziiert. Andererseits scheint ein Wechsel der Therapie auf Marcumar nach dem ersten Rezidiv das Auftreten weiterer Ereignisse zu verhindern.

Um den Nutzen der jeweiligen Therapie für den Patienten richtig zu beurteilen, müssen auch die unerwünschten Nebenwirkungen und die erreichte Lebensqualität Beachtung finden. Es traten nur unter Marcumar Blutungskomplikationen auf. Die Komplikationsrate (3,8%) lag über der Rezidivrate (2,9%) der mit Marcumar Behandelten. Allerdings lag die Komplikationsrate schwerer Blutungen (1,3%) weit unter der Rezidivrate. Der Benefit, der durch die Marcumartherapie bei unserer Langzeituntersuchung erzielt wurde, ist also größer, als der Nachteil, der durch die Nebenwirkungen verursacht wird.

Das Outcome der Patienten mit zerebraler Ischämie bei OFO ist im Allgemeinen sehr gut. Den größten Einfluss auf bleibende Funktionseinschränkungen und damit die Lebensqualität der Patienten stellen die Rezidive dar. Das Auftreten und die Anzahl der Rezidive sind signifikant mit einer Verschlechterung des Outcome korreliert. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch direkt im Therapieregime wieder. So war das Outcome der Marcumarpatienten dank der Senkung der Rezidivrate signifikant besser. Andererseits hatten die aufgetretenen Blutungskomplikationen keinen wesentlichen Einfluss auf die verbleibenden Funktionseinschränkungen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse unserer Langzeitstudie, dass die Rezidivrate für zerebrale Ischämien bei Patienten mit OFO höher ist als bislang angenommen. Die medikamentöse Therapie mit Marcumar ist der Therapie mit THA oder der Therapieabstinenz in unserem Kollektiv deutlich überlegen. Die Komplikationsrate steht in einem guten Verhältnis zum erwünschten Therapieziel und der Effekt der Antikoagulation mit Marcumar auf das Outcome der Patienten ist positiv.

Nachteil unserer Studie ist sicherlich ihr retrospektives Design. Trotzdem verfügen wir nach Patientenzahl und Verlaufsdauer über eine der größten Studien zu diesem Thema. Für die Zukunft sind weitere prospektive und randomisierte Studien über wesentlich längere Zeiträume notwendig. Insbesondere sollte mit Etablierung der perkutanen Katheterverfahren zum Verschluss des OFO mit immer geringeren interventionellen Risiken die Effizienz dieser therapeutischen Option gegenüber der konventionellen medikamentösen Therapie evaluiert werden. Allerdings sollten als Voraussetzung für ein geplantes interventionelles Vorgehen die Kriterien zur Diagnose einer paradoxen Embolie strikter gestellt werden als bei der medikamentösen Therapie, da sich der Verschluss des OFO ja ausschließlich auf den Mechanismus der paradoxen Embolie bezieht. Dahingegen kann die Antikoagulation, welche ja Thromben an sich verhindert, auch bei anderen eventuell noch unbekanntem Mechanismen im Zusammenhang mit dem OFO von Vorteil sein.