

# Persisterend foramen ovale en herseninfarct: hoe (be)handelen?

Persistent foramen ovale and cerebral ischemia: treatment options?

J. Hofmeijer<sup>1</sup>, J.E. Lindeboom<sup>2</sup>, S.E. Vermeer<sup>3</sup>

## Samenvatting

In meerdere onderzoeken is een associatie tussen cryptogene herseninfarcten en een persisterend foramen ovale (PFO) gevonden. Er werd echter geen beschermend effect van sluiting van een PFO op recidiverende cryptogene cerebrale ischemie aangetoond in drie gerandomiseerde klinische trials, ondanks suggesties hiervoor uit observationele onderzoeken. Er bestaat dus onvoldoende bewijs voor een gunstig effect van deze behandeling. Meta-analyse van data uit observationele onderzoeken toonde een lager risico van recidiverende cryptogene cerebrale ischemie tijdens behandeling met orale anticoagulantia dan met trombocytenaggregatieremmers. Behandeling met orale anticoagulantia is dus mogelijk effectiever bij patiënten met een PFO en doorgemaakt herseninfarct, maar de bewijslast is laag. De huidige standaardbehandeling met trombocytenaggregatieremmers is een rationele eerste keuze voor patiënten met cryptogeen herseninfarct of TIA en PFO. Bij recidiverende cryptogene cerebrale ischemie en PFO kan behandeling met orale anticoagulantia worden overwogen. Indien percutane sluiting wordt overwogen, ondanks het ontbreken van bewijs voor effect, moeten een niet te verwaarlozen periprocedureel complicatierisico en de kans op atriumfibrilleren worden betrokken in de risicoafweging.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2013;114:105-110)*

## Summary

Several studies have shown an association between cryptogenic cerebral ischemia and the presence of patent foramen ovale (PFO). However, despite suggestions from observational studies, a protective effect from PFO closure on repetitive cryptogenic cerebral ischemia could not be demonstrated in three randomised controlled clinical trials. Therefore, evidence for a beneficial effect of this treatment is insufficient. Data analysis from observational studies showed a smaller risk on repetitive cryptogenic cerebral ischemia during treatment with oral anticoagulants than during platelet aggregation inhibitors. Therefore, treatment with oral anticoagulants is possibly more effective in patients with PFO and cerebral ischemia, but the evidence is weak. Current standard treatment with platelet aggregation inhibitors is a rational first choice therapy for patients after cryptogenic TIA or stroke. For patients with repetitive cryptogenic cerebral ischemia during treatment with platelet aggregation inhibitors, oral anticoagulants can be considered. If PFO closure is considered, despite the lack of evidence, it should be realised that per procedural complications and the risk of atrial fibrillation are not negligible.

<sup>1</sup>neuroloog, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, <sup>2</sup>cardioloog, afdeling Cardiologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, <sup>3</sup>neuroloog, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

Correspondentie graag richten aan: mw. Dr. J. Hofmeijer, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem, tel: +31 (0)88 - 0058877, fax: +31 (0)88-0058890, e-mail: jhofmeijer@rijnstate.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** Cryptogeen herseninfarct; foramen ovale; secundaire preventie.

**Keywords:** Cryptogenic stroke; foramen ovale; secondary prevention.

Ontvangen 13 februari 2013, geaccepteerd 21 mei 2013.

## Inleiding

Het foramen ovale is een open verbinding tussen het linker en het rechter atrium van het hart. Deze verbinding is normaal aanwezig bij het ongeboren kind, als de grote en kleine bloedsomloop nog niet zijn gescheiden. Zuurstofrijk bloed stroomt dan vanuit de placenta en de vena cava inferior in het rechter atrium. Vanuit het rechter atrium bereikt het via de rechterventrikel de kleine (long) circulatie en via het foramen ovale en het linker atrium de grote (lichaams)circulatie. Als na de bevalling de longen ontplooiën, neemt de weerstand in het longvaatbed af. Hierdoor wordt de druk in het linker veel groter dan in het rechter atrium en sluit het foramen ovale. Een persisterend ('patent') foramen ovale (PFO) is niet zeldzaam en komt voor bij 20 tot 30% van de gezonde populatie.<sup>1,2</sup> De oorzaak van een PFO is onduidelijk. Door het PFO kan in rust bloed van links naar rechts stromen, omdat de druk in het linker hoger is dan in het rechter atrium. Passage van rechts naar links (die noodzakelijk is om systemische veneuze embolieën naar de hersenen te verplaatsen) vindt in het algemeen alleen plaats bij intrathoracale drukverhoging, of door een longembolie, hartfalen of kleplijden. Een PFO geeft, ondanks enige passage van bloed, meestal geen cardiale symptomen. Een PFO kan worden aangetoond door middel van een transthoracale/transoesophageale echo of door middel van transcranieel doppler onderzoek na rechtszijdig inspuiten van contrastmiddel.<sup>3</sup>

Voor ongeveer 40% van alle herseninfarcten wordt geen verklaring gevonden in de vorm van risicofactoren voor atherosclerose, een carotis stenose, een cardiale ritmestoornis of een andere cardiale emboliebron.<sup>4</sup> De gevonden prevalentie van PFO is in deze groep van 'cryptogene' herseninfarcten met 39-56% hoger dan in de gezonde populatie.<sup>5,6</sup> In meerdere onderzoeken is een associatie tussen cryptogene herseninfarcten en PFO gevonden.<sup>1</sup> Deze associatie zou kunnen berusten op (1) paradoxale embolieën, die bij systemische veneuze trombose door het PFO naar de hersenen worden verplaatst, (2) een hogere incidentie van atriale arythmieën bij PFO of (3) met het PFO geassocieerde afwijkingen, zoals atrium septum aneurysma, die de kans op een cardiale emboliebron vergroten.<sup>1,7</sup> Sommige onderzoeken hebben aangetoond dat de kans op een herseninfarct groter is bij een groter PFO of een tevens aanwezig atrium septum aneurysma.<sup>8</sup>

Behandelingsopties voor patiënten met een herseninfarct of TIA en PFO zijn percutane sluiting van het defect met een daarvoor bestemd 'device' en medicamenteuze behandeling met trombocytenuitremmers of orale

anticoagulantia. Percutane sluiting van het defect zou de kans op paradoxale embolieën verkleinen, maar vergroot mogelijk de kans op atriale arythmieën of een cardiale emboliebron.<sup>9,10</sup> Anticoagulantia zijn effectiever dan trombocytenuitremmers bij atrium fibrilleren of andere een andere cardiale emboliebron, maar geven mogelijk meer complicaties.

## Wetenschappelijke argumenten

### *Sluiting PFO vs. medicamenteuze behandeling: drie gerandomiseerde interventie onderzoeken*

Er zijn drie gerandomiseerde klinische onderzoeken verricht waarin sluiten van het PFO is vergeleken met medicamenteuze behandeling: CLOSURE I, RESPECT en PC trial.<sup>9,11,12</sup> Patiënten met een PFO en een cryptogene TIA of herseninfarct in de voorafgaande zes tot negen maanden werden gerandomiseerd voor percutane sluiting van het PFO of medicamenteuze therapie in ziekenhuizen in de Verenigde Staten en Canada of Europa.<sup>9,11,12</sup> Een belangrijk exclusie criterium was een bekende oorzaak voor herseninfarct of TIA, zoals een carotisstenose of atriumfibrilleren. Patiënten die werden gerandomiseerd voor percutane sluiting van het PFO werden nadien behandeld met trombocytenuitremmers gedurende zes maanden of twee jaar.<sup>9,11,12</sup> Het PFO werd gesloten met een zogenaamd STARFlex device of Amplatzer PFO occluder.<sup>9,11,12</sup> Secundaire preventie voor de medicamenteus behandelde patiënten bestond uit orale anticoagulantia of trombocytenuitremmers, bepaald door de behandelende neuroloog. In CLOSURE I en RESPECT werd gestratificeerd op de aanwezigheid van een atrium septum aneurysma.<sup>9,11</sup> De primaire uitkomstmaat was in alledrie trials een samengestelde maat, bestaande uit onder meer recidief herseninfarct en overlijden. De uitkomstmetingen werd gedaan na twee tot vijf jaar.

In de trials werden 909, 980 en 414 patiënten geïncludeerd, waarvan steeds ongeveer de helft werden gerandomiseerd voor percutane sluiting en de helft voor medicamenteuze behandeling.<sup>9,11,12</sup> Er was in geen van de trials een statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen in de samengestelde primaire uitkomstmaat. Er was evenmin verschil in de secundaire uitkomstmaat recidief herseninfarct (zie *Tabel 1*). Deze resultaten waren in CLOSURE I en PC Trial in essentie gelijk in alle subgroepen, maar in RESPECT was het effect van sluiting groter en statistisch significant in de subgroep van patiënten met een atrium septum aneurysma. Er waren geen verschillen in hoeveelheid belangrijke complicaties, behoudens periprocedurele

**Tabel 1. Uitkomsten van patiënten met een herseninfarct of TIA en PFO na sluiting van het PFO of medicatie.**

| Eindpunt                             | Gesloten PFO      |                                       | Medicatie         | RR (sluiten PFO vs. medicatie) |                                       |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
|                                      | n (%)             | IR per 100<br>persoonjaren<br>(95%CI) |                   | n (%)                          | IR per 100<br>persoonjaren<br>(95%CI) |
| <b>CLOSURE I</b>                     | <b>(n=447)</b>    |                                       | <b>(n=462)</b>    |                                |                                       |
| Samengestelde primaire uitkomst*     | 23 (5.5%)         |                                       | 29 (6.8%)         |                                | 0.78 (0.45-1.35)                      |
| Recidief herseninfarct               | 12 (2.9%)         |                                       | 13 (3.1%)         |                                | 0.90 (0.41-1.98)                      |
| <b>RESPECT</b>                       | <b>(n=499)</b>    |                                       | <b>(n=481)</b>    |                                |                                       |
| Samengestelde primaire uitkomst*     | 9 (1.8%)          |                                       | 16 (3.3%)         |                                | 0.49 (0.22-1.11)                      |
| Recidief herseninfarct               | 9 (1.8%)          |                                       | 16 (3.3%)         |                                | 0.49 (0.22-1.11)                      |
| <b>PC trial</b>                      | <b>(n=204)</b>    |                                       | <b>(n=210)</b>    |                                |                                       |
| Samengestelde primaire uitkomst*     | 7 (3.4%)          |                                       | 11 (5.2%)         |                                | 0.63 (0.24-1.62)                      |
| Recidief herseninfarct               | 1 (0.5%)          |                                       | 5 (2.4%)          |                                | 0.20 (0.02-1.72)                      |
| <b>57 observationele onderzoeken</b> | <b>(n = 7013)</b> |                                       | <b>(n = 1903)</b> |                                |                                       |
| Totale aantal eindpunten†            |                   | 0.80 (0.55-1.18)                      | 11 (5.2%)         | 4.73 (3.41-6.56)               | 0.17 (0.10-0.28)                      |
| Recidief herseninfarct               |                   | 0.36 (0.24-0.56)                      | 5 (2.4%)          | 2.53 (1.91-3.35)               | 0.14 (0.08-0.24)                      |

Data uit de gerandomiseerde CLOSURE I trial, RESPECT trial, PC trial en incidentie van eindpunten op basis van meta-analyse van observationele onderzoeken. PFO betekent persisterend foramen ovale; RR, risico ratio; IR, incidentie ratio; 95%CI, 95% betrouwbaarheidsinterval; \*, de samengestelde primaire uitkomstmaat was verschillend in de drie onderzoeken, maar betrof in ieder geval TIA of herseninfarct, overlijden binnen 30 dagen of overlijden als gevolg van een neurologische complicatie; †, herseninfarct, TIA of de combinatie van herseninfarct en TIA.<sup>9,11-13</sup>

complicaties. In CLOSURE I hadden patiënten na sluiting statistisch significant vaker atriumfibrilleren, maar in de andere twee trials was er ten aanzien van atriumfibrilleren geen verschil tussen de behandelingsgroepen.

#### *Sluiting PFO vs. medicamenteuze behandeling: observat-ionele onderzoeken*

Tevens zijn 57 observationele onderzoeken gepubliceerd over het effect van sluiting of medicamenteuze behandeling van patiënten met een PFO en een cryptogeen herseninfarct.<sup>13</sup> De resultaten zijn samengevat in een systematisch review.<sup>13</sup> Er waren zeven vergelijkende onderzoeken (sluiting PFO vs. medicatie) en 50 met een enkele arm. Uit deze onderzoeken zijn data gedestilleerd van 8916 patiënten met een PFO en een TIA of herseninfarct, waarvan 1903 medicamenteus werden behandeld en 7013 middels sluiting van het PFO. Het overgrote deel van deze patiënten is beschreven in cohort onder-

zoeken met een enkele arm van patiënten die werden behandeld middels sluiten van het PFO. De medicamenteus behandelde patiënten werden behandeld met trombocytenuitremmers of anticoagulantia. Meta-analyse van de resultaten van de alle observationele onderzoeken toonde een kleinere kans op een recidief herseninfarct na sluiten van het PFO dan tijdens medicamenteuze behandeling. Dit verschil bleef in essentie gelijk als de onderzoeken met een enkele arm uit de meta-analyse werden geëxcludeerd, of als gekozen werd voor een ander eindpunt, zoals TIA of de combinatie van herseninfarct, TIA en overlijden (zie *Tabel 1*). De aanwezigheid van atrium septum aneurysma beïnvloedde het effect van de behandeling niet. Verschillen in effect tussen diverse manieren van sluiten van het PFO en de aanwezigheid van complicaties konden door verschillen tussen de onderzoeken niet worden opgenomen in de meta-analyse.

**Tabel 2. Uitkomsten van patiënten met een herseninfarct of TIA en PFO tijdens behandeling met anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers.**

| Eindpunt                             | Anti coagulantia   |                                 | Trombocyten aggregatie remmers | RR (anti coagulantia vs. trombocyten aggregatieremmers) |                  |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|------------------|
|                                      | n (%)              | IR per 100 persoonjaren (95%CI) | n (%)                          | IR per 100 persoonjaren (95%CI)                         |                  |
| <b>PICSS</b>                         | <b>(n=97)</b>      |                                 | <b>(n=106)</b>                 |   |                  |
| Recidief herseninfarct of overlijden | 42 (9.5%)          |                                 | 56 (17.9%)                     |   | 0.52 (0.16–1.67) |
| <b>9 observationele onderzoeken</b>  | <b>(n=unknown)</b> |                                 | <b>(n=unknown)</b>             |   |                  |
| Herseninfarct                        |                    | 1.27 (0.44-3.64)                |                                | 3.17 (1.94-5.18)  | 0.42 (0.18-0.98) |

Data uit een subgroep analyse van de gerandomiseerde Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (PICSS) en incidentie van eindpunten op basis van meta-analyse van observationele onderzoeken en PICSS. PFO betekent persisterend foramen ovale; RR, risico ratio; IR, incidentie ratio; 95%CI, 95% betrouwbaarheidsinterval.<sup>5,13</sup>

### *Anticoagulantia vs. trombocytenaggregatieremmers: observationele onderzoeken en subgroepanalyse*

Er is geen gerandomiseerd klinisch onderzoek verricht waarin verschillende medicamenteuze therapieën rechtstreeks met elkaar zijn vergeleken. Uit negen van de hierboven genoemde 57 observationele onderzoeken konden data worden geëxtraheerd over het effect van het type medicamenteuze therapie.<sup>13</sup> De kans op een recidief herseninfarct was kleiner bij behandeling met anticoagulantia dan bij behandeling met trombocytenaggregatieremmers (zie *Tabel 2*). Dit komt overeen met het resultaat van de PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS), een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse van 203 patiënten met een cryptogeen herseninfarct en PFO uit de gerandomiseerde WARSS, hoewel het verschil tussen de groepen in PICSS niet statistisch significant was (zie *Tabel 2*).<sup>13</sup> In PICSS kwamen klinisch relevante bloedingen evenveel voor tijdens behandeling met anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers. Kleine bloedingen werden vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met anticoagulantia.

### Synthese

#### *Geen bewijs voor effect van sluiting van een PFO*

In drie gerandomiseerde klinische trials bij patiënten met een cryptogeen herseninfarct of TIA en PFO was percutane sluiting van het defect niet geassocieerd met een kleinere kans op een recidief herseninfarct.<sup>9</sup> Dit resultaat contrasteert met alle daaraan voorafgaande observationele onderzoeken, inclusief meta-analyse, die een kleinere kans op een recidief herseninfarct hadden

gesuggereerd na sluiting van het PFO.<sup>13</sup>

Het verschil tussen de resultaten van de trials en de observationele onderzoeken kan worden toegeschreven aan bias in de observationele onderzoeken. De incidentie van recidief infarcten na sluiting van het PFO uit de observationele onderzoeken was veel lager dan de incidentie in de patiëntengroepen gerandomiseerd voor sluiting in de trials. Daarentegen was de incidentie onder medicamenteus behandelde patiënten in de observationele onderzoeken hoger dan de patiënten die medicamenteus behandeld werden in de trials. Dit verschil berust waarschijnlijk op selectiebias, omdat in de observationele onderzoeken medicamenteus behandelde patiënten consequenter onderzocht werden op recidiverende cerebrale ischemie, en vaker werden onderzocht door een neuroloog, dan patiënten die werden behandeld met percutane sluiting. De resultaten van cohort onderzoeken met medicamenteus behandelde patiënten werden vaker gepubliceerd in neurologische tijdschriften en de resultaten van cohort onderzoeken naar sluiting en vergelijkende observationele onderzoeken vaker in cardiologische tijdschriften. Daarbij is hoogstwaarschijnlijk publicatiebias ontstaan, waarbij in de neurologische tijdschriften vooral de associatie tussen PFO en cerebrale ischemie benadrukt is, terwijl in de cardiologische tijdschriften een mogelijk behandelingseffect van sluiting van het PFO is gezocht. Daarentegen werd in de gerandomiseerde klinische trials een beperkt aantal patiënten geïncludeerd met een beperkte follow-up duur, waardoor de betrouwbaarheidsintervallen voor effect van behandeling relatief breed zijn. Hierdoor is het mogelijk dat een klinisch relevant behandelings-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De huidige standaardbehandeling met trombocytenuitremmers is een rationele eerste keuze voor patiënten na een eerste cryptogeen herseninfarct of TIA en PFO.
2. Bij patiënten met recidiverende cryptogene herseninfarcten of TIA's en PFO kan behandeling met orale anticoagulantia worden overwogen.
3. Er is onvoldoende bewijs voor een gunstig effect van percutane sluiting van van een PFO bij patiënten met een cryptogeen herseninfarct, zelfs in aanwezigheid van een atrium septum aneurysma.
4. Indien bij recidiverende cerebrale ischemie tijdens medicatie toch percutane sluiting wordt overwogen, moeten een niet te verwaarlozen periprocedureel complicatierisico en de kans op atriumfibrilleren worden betrokken in de risicoafweging.

effect niet kon worden aangetoond. Anderszins werden patiënten na sluiting van het PFO gedurende zes maanden tot twee jaar behandeld met trombocytenuitremmers, zodat een potentieel behandelingseffect ook het gevolg van medicatie zou kunnen zijn.

Hoe dan ook bestaat thans onvoldoende bewijs voor een gunstig effect van percutane sluiting van van een PFO bij patiënten met een cryptogeen herseninfarct, zelfs in aanwezigheid van een atrium septum aneurysma. Deze behandeling kan daarom niet worden geadviseerd als standaardbehandeling. Over het effect van sluiten van een PFO bij patiënten met recidiverende cerebrale ischemie tijdens medicamenteuze behandeling bestaat onvoldoende informatie voor een aanbeveling. Indien bij recidiverende cerebrale ischemie desondanks percutane sluiting wordt overwogen, moeten het niet te verwaarlozen periprocedurele complicatierisico (circa 1-5%) en de kans op atriumfibrilleren (circa 4-6%) worden betrokken in de risicoafweging.<sup>9,10,13</sup> Langduriger follow-up van de patiënten in CLOSURE I, RESPECT en PC trial en de resultaten van lopende klinische trials (REDUCE, CLOSE)<sup>1</sup> zullen wellicht nieuwe inzichten geven.

### *Anticoagulantia lijken effectiever dan trombocytenuitremmers*

Voor patiënten met een cryptogeen herseninfarct of TIA en PFO toont meta-analyse van observationele onderzoeken een lager risico op recidief cerebrale ischemie bij behandeling met anticoagulantia.<sup>13</sup> Ook was er een lager risico na behandeling met anticoagulantia in een subgroep analyse van een gerandomiseerde trial naar het effect van anticoagulantia versus trombocytenuitremmers, hoewel in deze subgroepenanalyse het verschil tussen de behandelingsgroepen niet statistisch significant

was.<sup>5</sup> Puntchatters van alle observationele onderzoeken en van de subgroepenanalyse wijzen in de richting van een gunstiger effect van anticoagulantia. Daarbij is selectie- of publicatiebias onwaarschijnlijk, omdat de observationele onderzoeken niet primair waren bedoeld ter analyse van het effect van anticoagulantia of trombocytenuitremmers. Het is aannemelijk dat het grotere effect van orale anticoagulantia ten dele wordt verklaard door het vaker voorkomen van (paroxismaal) atriumfibrilleren bij PFO. In PICSS kwamen evenveel klinisch relevante bloedingen voor tijdens behandeling met anticoagulantia als tijdens behandeling met trombocytenuitremmers.<sup>5</sup> Over de effectiviteit van clopidogrel bij PFO en (recidief) herseninfarcten zijn geen afzonderlijke data.

Het lijkt er dus op dat behandeling met orale anticoagulantia effectiever is dan behandeling met trombocytenuitremmers voor patiënten met een cryptogeen herseninfarct of TIA en PFO. Door het ontbreken van direct gerandomiseerd vergelijkend onderzoek is de bewijslast echter laag. Daarom is de huidige standaard behandeling met trombocytenuitremmers een rationele eerste keuze na een eerste cryptogeen herseninfarct of TIA en PFO. Bij patiënten met recidiverende cryptogene herseninfarcten of TIA's en PFO kan behandeling met orale anticoagulantia worden overwogen.

### Conclusie

Er is onvoldoende bewijs voor een gunstig effect van percutane sluiting van van een PFO bij patiënten met een cryptogeen herseninfarct, zelfs in aanwezigheid van een atrium septum aneurysma. Behandeling met orale anticoagulantia is waarschijnlijk effectiever dan behan-

deling met trombocytenuitstroomremmers en kan bij recidiverende cryptogene herseninfarcten of TIA's en PFO worden overwogen, maar de bewijslast is laag. Indien bij recidiverende cerebrale ischemie toch percutane sluiting wordt overwogen, moeten een niet te verwaarlozen periprocedureel complicatierisico en de kans op atriumfibrilleren worden betrokken in de risicoafweging.

## Referenties

- (1) Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063-72.
- (2) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
- (3) Hoff EI, Knol RJJ, Nothen G, et al. Diagnostiek naar het open foramen ovale met transcranieel doppler onderzoek. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie* 2011;112:20-24.
- (4) Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.
- (5) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke

Study. *Circulation* 2002;105:2625-31.

- (6) Lamy C, Giannesini C, Zuber M. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;33:706-11.

- (7) Berthet K, Lavergne T, Cohen A et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403.

- (8) Mas JL, Arquizan C, Lamy C. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.

- (9) Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-9.

- (10) Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W et al. New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:889-95.

- (11) Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-100.

- (12) Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-91.

- (13) Kitsios GD, Dahabreh IJ, bu Dabrh AM et al. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke* 2012;43:422-31.

## H. VERBIEST PRIJS 2014



Het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie roept kandidaten op om mee te dingen naar de H. Verbiest Prijs. Zij die namen willen noemen van kandidaten worden eveneens uitgenodigd te reageren.

De Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie stelt elke twee jaar een wetenschappelijke aanmoedigingsprijs ter beschikking. De prijs vernoemd naar Prof. Dr. Henk Verbiest -in leven hoogleraar Neurochirurgie te Utrecht- bestaat uit een geldsom ter waarde van EUR 3.000,- en een kunstvoorwerp met oorkonde.

*De prijs zal worden uitgereikt aan een*  
**neurochirurg-in-opleiding**

dan wel een

**jonge neurochirurg**

die na 2009 is geregistreerd bij de Medisch Specialisten Registratie Commissie.

Ter beoordeling voor de toekenning van de prijs komen recent gepubliceerde of reeds geaccepteerde wetenschappelijke artikelen of proefschriften over een neurochirurgisch onderwerp in de meest brede zin in aanmerking. Ook werk, dat voor september 2014 nog in druk zal verschijnen, kan worden ingezonden.

*Bij publicatie door meerdere auteurs dient de kandidaat de eerste auteur te zijn.*

U wordt van harte aangemoedigd wetenschappelijke publicaties onder de aandacht te brengen van de beoordelingscommissie.

**In de beoordelingscommissie hebben zitting:**

**Prof. Dr. J.J.A. Mooij**, emeritus hoogleraar neurochirurgie te Groningen, voorzitter

**Prof. Dr. G.J.E. Rinkel**, hoogleraar neurologie te Utrecht

**Prof. Dr. W.P. Vandertop**, hoogleraar neurochirurgie te Amsterdam

U wordt verzocht uw werk in drievoud en uiterlijk op **1 april 2014** in te dienen bij het secretariaat van de vereniging:  
**Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie, J11-R-83, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.**