

Aus dem CardioVasculären Centrum
Sankt Katharinen Krankenhaus
Frankfurt am Main
Leitung: Prof. Dr. med. Horst Sievert

Kathetertechnischer Restshuntverschluss nach Implantation verschiedener
Systeme zur Okklusion des persistierenden Foramen ovale

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Nicolas Kurt Géza Majunke
aus Bad Hersfeld

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. H. Sievert

Korreferent: Prof. Dr. A. Moritz

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
2.	Methodik.....	7
2.1	Voruntersuchungen vor Implantation eines zweiten Okkluders	7
2.1.1	Anamnese und klinische Untersuchung.....	7
2.1.2	Elektrokardiogramm (EKG).....	8
2.1.3	Transösophageale Echokardiographie (TEE).....	8
2.1.4	Angiographie	10
2.2	Implantation eines zweiten Okkluders.....	12
2.3	Verwendete Zweitokkluder	13
2.3.1	Der Angelwings-Okkluder	13
2.3.2	Der STARFlex-Okkluder	14
2.3.3	Der Helex-Okkluder.....	15
2.3.4	Der Amplatzer PFO-Okkluder	16
2.3.5	Der Premere-Okkluder	17
2.4	Medikamentöse Nachbehandlung.....	18
2.5	Nachuntersuchungen	18
2.6	Statistische Auswertung.....	19
3.	Patienten	20
3.1	Patienten mit Restshunt nach dem ersten Eingriff.....	20
3.1.1	Thromboembolisches Rezidivereignis bei Patienten mit Restshunt	20
3.1.2	Patienten mit kleinem Restshunt.....	21
3.1.3	Patienten mit mittlerem oder großem Restshunt.....	21

3.2	Elektrokardiogramm vor dem zweiten Eingriff.....	25
3.3	Positionierung der vorher implantierten Okkluder	25
4.	Ergebnisse.....	28
4.1	Implantation eines zweiten Okkluders.....	28
4.1.1	Implantierte Zweitokkluder	28
4.1.2	Mehrere Implantationsversuche während eines Eingriffes	31
4.1.3	Mislungene Implantationsversuche	32
4.1.4	Durchleuchtungszeit.....	32
4.2	Komplikationen während des Eingriffes und innerhalb von 30 Tagen postinterventionell	33
4.3	Ergebnisse und Komplikationen >30 Tage postinterventionell	33
4.3.1	Elektrokardiogramm nach dem zweiten Eingriff.....	33
4.3.2	Patienten mit komplettem Verschluss und kleinem Restshunt nach Implantation eines zweiten Okkluders.....	34
4.3.3	Patienten mit großem oder mittlerem Restshunt nach Implantation eines zweiten Okkluders	34
5.	Diskussion	37
5.1	Der chirurgische PFO Verschluss	38
5.2	Die medikamentöse Embolieprophylaxe bei PFO.....	39
5.3	Der perkutane PFO Verschluss	40
5.4	Vergleich zwischen medikamentöser Embolieprophylaxe und perkutanem PFO Verschluss	43
5.5	Zusammenhang zwischen Restshunt und Rezidivembolien.....	44
5.6	Implantation eines zweiten Okkluder zum Verschluss von Restshunt...	45
6.	Zusammenfassung	49
7.	Summary	51

8. Literaturverzeichnis53

1. Einleitung

In utero stellt das Foramen ovale eine physiologische Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof dar. Mit der Geburt steigt der Druck im linken Vorhof an und führt normalerweise innerhalb weniger Monate zum Verschluss des Foramen ovale. Tritt dies nicht ein, spricht man von einem persistierenden Foramen ovale (PFO).

In Autopsie- und echokardiographischen Studien wird die Häufigkeit des PFO in der Allgemeinbevölkerung mit 17-35% angegeben (1-8).

Der potentielle Krankheitswert des PFO ergibt sich aus mehreren Untersuchungen, in denen ein Zusammenhang zwischen einem PFO und dem Auftreten von kryptogenen Hirninfarkten (9-13) beschrieben wurde.

Zur Prophylaxe rezidivierender Thromboembolien bei Patienten mit PFO, die einen kryptogenen Hirninfarkt erlitten haben, stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Zum einen ein ausschließlich medikamentöser Therapieansatz zur Beeinflussung der Hämostaseologie über eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine orale Dauerantikoagulation und zum anderen der Verschluss des PFO (Chirurgisch oder katheterinterventionell).

Erstmalig beschrieben wurde der katheterinterventionelle Verschluss eines PFO im Jahre 1992 (14). In den darauffolgenden Jahren wurden zahlreiche neuere Okklusionssysteme entwickelt. Ein kompletter Verschluss des PFO kann mit diesen Verschlussystemen in 86-96% der Fälle erreicht werden (15-20).

Das Ziel sollte jedoch darin liegen, bei möglichst allen Patienten einen kompletten Verschluss des PFO zu erreichen, da ein Restshunt zu einem vermehrten Auftreten von embolischen Rezidivereignissen führen kann (25,27,28). Wiederum stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, um thromboembolische Rezidivereignisse bei Patienten mit Restshunt zu

vermeiden: ein medikamentöser Therapieansatz mit Thrombozytenaggregationshemmern oder einer oralen Dauerantikoagulation und alternativ der operative Verschluss durch chirurgische Entfernung des Okklusionssystems mit darauffolgendem Naht- oder Patchverschluss sowie die perkutane Implantation eines weiteren Verschlusssystems.

Die Aufgabe dieser Arbeit besteht darin, die kurz-, mittel- und langfristige Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Restshuntverschlusses nach Implantation verschiedener Systeme zur Okklusion des PFO zu untersuchen. Patienten mit Restshunt aufgrund zusätzlicher Vorhofseptumdefekte wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

2. Methodik

2.1 Voruntersuchungen vor Implantation eines zweiten Okkluders

Folgende Voruntersuchungen wurden bei allen Patienten vor Implantation eines zweiten Okkluders durchgeführt: Eine Anamnese, eine klinische Untersuchung, ein Elektrokardiogramm, eine transösophageale Echokardiographie und eine Angiographie.

2.1.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anamnestisch wurde gezielt nach Ereignissen gefragt, die durch eine erneute paradoxe Embolie bedingt gewesen sein könnten (wie z.B. permanente oder transiente neurologische Defizite bzw. synkopale Äquivalente als Indiz für hirnischämische Attacken oder Hinweise für periphere embolische Ereignisse an den Extremitäten oder Visceralorganen). Bei der körperlichen

Untersuchung wurden der kardiopulmonale Status und relevante Comorbiditäten erfasst.

2.1.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Bei jedem Patienten wurde vor dem Eingriff ein 12-Kanal EKG mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III) und Goldberger (aVR, aVL, aVF) sowie den Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6) zur Dokumentation von Herzfrequenz, Rhythmus, Lagetyp, Erregungsausbreitungsstörungen und Endteilveränderungen aufgezeichnet. Des Weiteren wurden Rhythmusstörungen auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene dokumentiert.

2.1.3 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Zur Vorbereitung der TEE erfolgte eine Lokalanästhesie des Rachens mittels Xylocain® Gel oder Spray. Im Blickpunkt stand die systematische Untersuchung des Vorhofseptums und des früher implantierten Okkluders. Es wurde gezielt auf Fehlplatzierungen des Okkluders als mögliche Ursache des inkompletten PFO Verschlusses geachtet. Des Weiteren wurden mögliche thrombotische Strukturen auf der Oberfläche der Okkluder und im Bereich beider Atria ausgeschlossen. Schließlich erfolgte eine Shuntdiagnostik mit Echokontrastmittel zur Beurteilung der Lage und Größe des Restshunts.

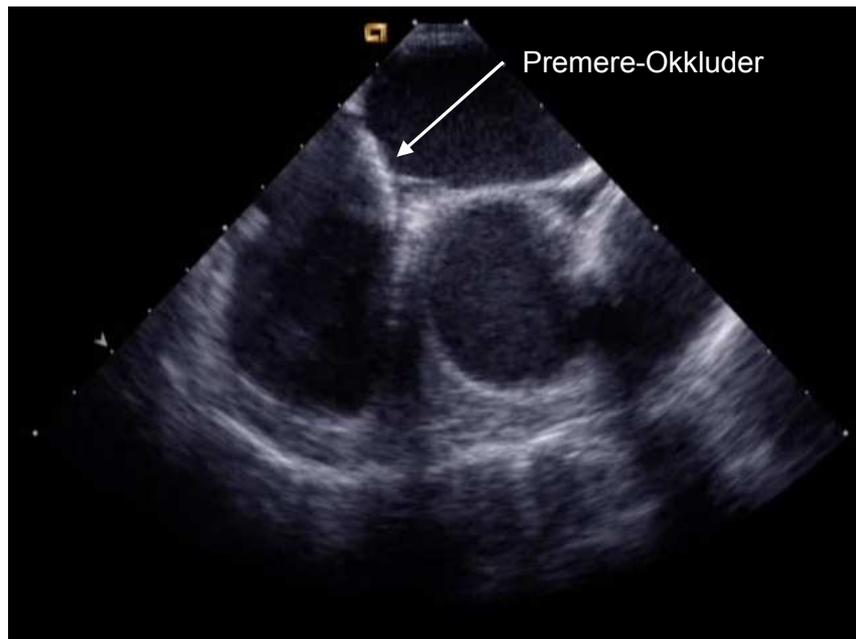


Abbildung 1. Transösophageale Echokardiographie. Darstellung des Vorhofseptum und eines vorher implantierten Premere-Okkluders in 45° Projektion

Menge des Kontrastmittelübertritts in den linken Vorhof	Grad des Restshunt im TEE
Keine Kontrastmittelbläschen im linken Vorhof	Kein Restshunt (Ø)
1 - 5 Kontrastmittelbläschen im linken Vorhof	Kleiner Restshunt
6 - 20 Kontrastmittelbläschen im linken Vorhof	Mittlerer Restshunt
> 20 Kontrastmittelbläschen im linken Vorhof	Großer Restshunt

Tabelle 1. Größeneinteilung des Restshunts im TEE nach Webster et al (9)



Abbildung 2. Shuntdiagnostik mittels TEE. Darstellung eines großen Restshunts 20 Monate nach Implantation eines Premere-Okkluders

2.1.4 Angiographie

Nach Punktion der Vena femoralis wurde über einen Katheter Kontrastmittel direkt in den Bereich des PFO appliziert, um den verbliebenen Restdefekt zu lokalisieren und etwaige zusätzliche Vorhofseptumdefekte darzustellen.

Anhand der Durchleuchtung wurde die Position des vorher implantierten Okkluders überprüft, mögliche Dislokationen oder Brüche von Drahtgerüsten der Okkluder als Ursache des Restshunts konnten so entdeckt werden.

Bei fünf Patienten wurde die Größe des Restdefektes mit Hilfe eines Ballons ausgemessen. Hierbei wird der Ballon innerhalb des Restdefektes platziert und mit einem Gemisch aus NaCl und Kontrastmittel gefüllt. Durch den Restdefekt entstehen Einkerbungen im Ballon, deren Durchmesser der Größe des Restdefektes entspricht.

Nach Wertung aller bildgebenden Daten wurde nun die Indikation zur Implantation eines weiteren Okkluders gestellt, die während der gleichen Sitzung erfolgte.

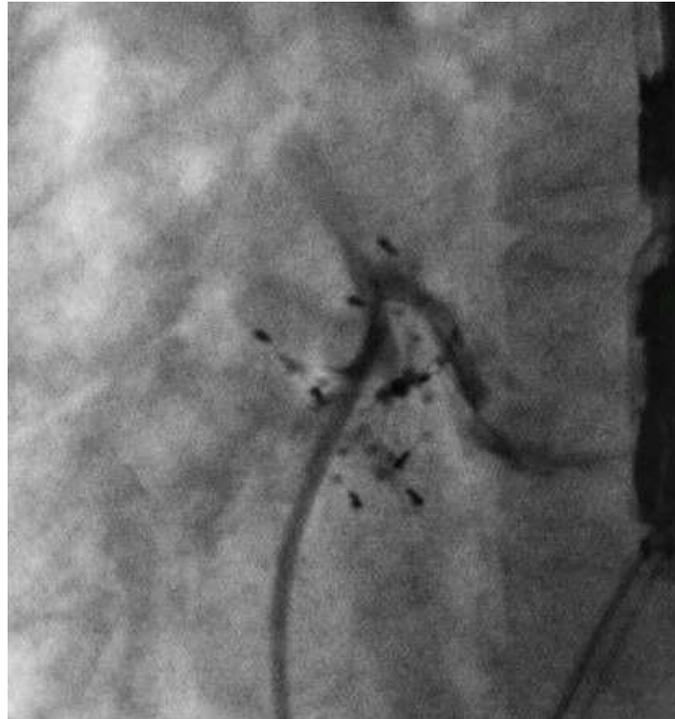


Abbildung 3. Kontrastmittelangiographische Darstellung eines Resthunts 23 Monate nach Implantation eines STARFlex-Okkluders

2.2 Implantation eines zweiten Okkluders

Bei allen Patienten, die angiographisch und echokardiographisch mindestens einen mittleren Shunt aufwiesen und bei denen es möglich war den Restdefekt mit einem Katheter zu sondieren, wurde die Implantation eines zweiten Okkluders versucht.

Der zu implantierende Okkluder wurde nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt:

1. Typ, Größe und Positionierung des bereits vorher implantierten Okkluders
2. Lokalisation, Größe, und Morphologie des Restdefektes

2.3 Verwendete Zweitokkluder

2.3.1 Der Angelwings-Okkluder

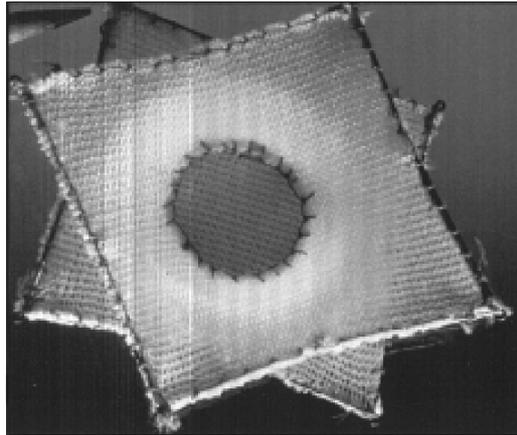


Abbildung 4. Angelwings-Okkluder

Der Angelwings-Okkluder besteht aus zwei quadratischen, durch Nitinolrahmen gestützten Polyester Schirmen, die in der Mitte kreisförmig miteinander vernäht sind. Um die Beweglichkeit der Schirme zu erhöhen, sind beide Nitinolrahmen mit acht Gelenken ausgestattet. Jeweils vier befinden sich in den Ecken und in der Mitte der Quadratseiten. Dadurch ist es möglich, den Okkluder so zu komprimieren, dass er während der Einführungsphase in die Einführhülse passt.

Während der Implantation wird nach Sondierung des Defektes eine lange venöse Schleuse im linken Vorhof platziert. Über diese Schleuse wird die mit dem Okkluder beladene Einführhülse in den linken Vorhof vorgeschoben. Danach wird der linksatriale Schirm entfaltet, gegen das Septum gezogen und anschließend der rechtsatriale Schirm platziert. Nach Überprüfung der korrekten Position wird der Okkluder freigesetzt.

2.3.2 Der STARFlex-Okkluder

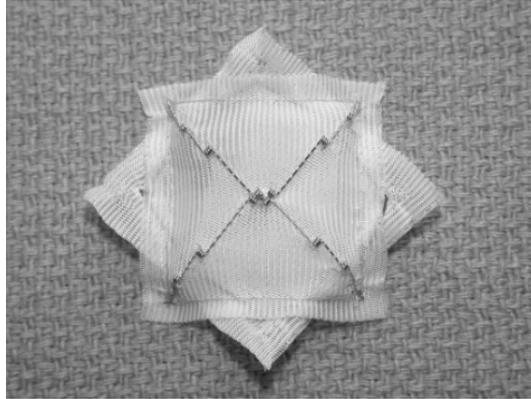


Abbildung 5. STARFlex-Okkluder

Der STARFlex-Okkluder ist eine Weiterentwicklung des älteren CardioSEAL-Okkluders. Bei beiden Okkludern handelt es sich um ein Doppelschirmsystem. Jeder Schirm besteht aus vier gelenkigen Armen, die mit Polyestergewebe bespannt sind und in einem Zentralkörper miteinander verbunden sind. Bei dem STARFlex-Okkluder sind alternierend zwischen den Spitzen der Arme der gegenüberliegenden Schirme Nitinolfäden gespannt, um eine Zentrierung des Okkluder innerhalb des atrialen Defektes zu erreichen.

Der STARFlex-Okkluder wird mit einem Implantationskatheter über eine 10 F Schleuse eingeführt. Anschließend wird zunächst der linksatriale Schirm entfaltet und in sichere Position gegen das interatriale Septum gebracht. Dann wird der rechtsatriale Schirm entfaltet und der Okkluder vom Implantationskatheter gelöst.

2.3.3 Der Helex-Okkluder

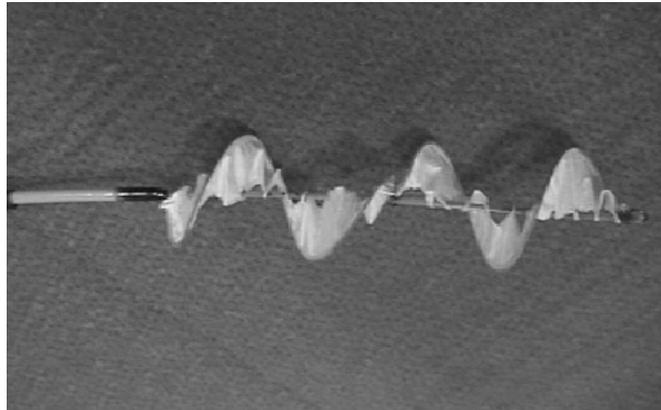


Abbildung 5. Helex-Okkluder

Der Aufbau des Helex-Okkluder unterscheidet sich von den anderen Systemen. Er besteht aus einem einzelnen elastischen Draht aus Nitinol, auf den eine Membran aus Polytetrafluorethylen (ePTFE) befestigt ist. Sobald der Draht aus dem Katheter geschoben wird, nimmt er die Form von zwei gleichgroßen runden Scheiben an, die den links und rechtsatrialen Schirmanteilen entsprechen. Innerhalb des Herzens wird erst der linksatriale Anteil entfaltet und an das interatriale Septum zurückgezogen. Durch weiteres Zurückziehen des Katheters wird die rechtsatriale Seite freigesetzt und an das Septum gedrückt. Auch nach Freisetzung kann der Okkluder bei eventueller Fehlplatzierung über eine Sicherheitsschnur geborgen und entfernt werden. Derzeit ist der Okkluder in fünf verschiedenen Größen erhältlich: 15 mm, 20 mm, 25 mm, 30 mm und 35 mm.

2.3.4 Der Amplatzer PFO-Okkluder

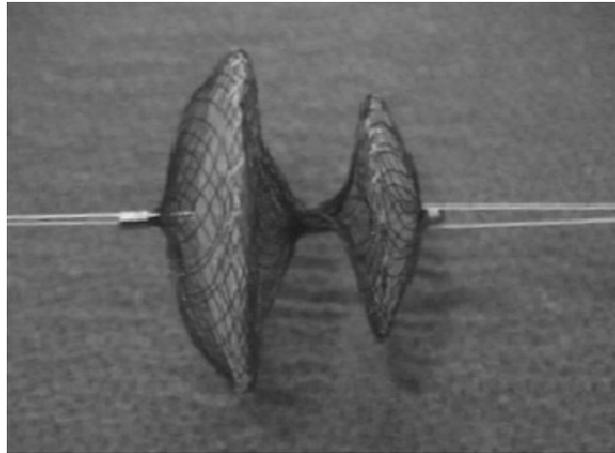


Abbildung 6. Amplatzer PFO-Okkluder

Der Amplatzer PFO-Okkluder wurde speziell für den PFO-Verschluss entwickelt. Er besteht aus einem Nitinoldrahtgeflecht, das zu zwei Schirmen geformt ist, die über einen 3 mm langen Steg verbunden sind. Innerhalb der beiden Schirme befinden sich Polyesterringe, die zu einer schnellen Thrombosierung innerhalb des Okkluders führen, um dadurch den Defektverschluss zu beschleunigen. Der Okkluder ist in vier verschiedenen Größen erhältlich (18 mm, 25 mm, 30 mm und 35 mm). Bei dem 18 mm Okkluder sind der rechts- und linksatriale Schirm gleich groß, wohingegen der rechtsatriale Schirm bei dem 25 mm, 30 mm und 35 mm Okkluder größer ist als der linksatriale. Der Okkluder ist jederzeit repositionierbar und kann bis zum endgültigen Ablösen in die Einführhülse zurückgezogen werden.

2.3.5 Der Premere-Okkluder

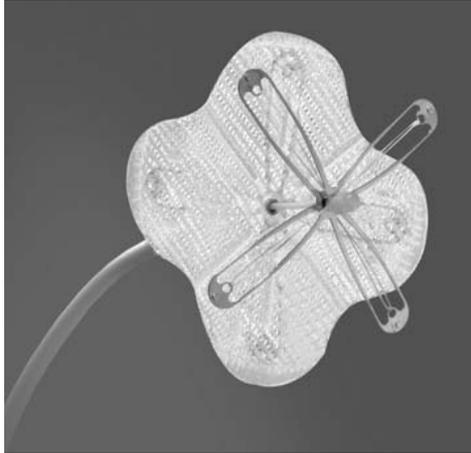


Abbildung 7. Premere-Okkluder

Der Premere-Okkluder ist der neueste der hier beschriebenen Verschlusssysteme und wurde speziell für den Verschluss des PFO entwickelt. Der großen Variabilität sowohl der Tunnellänge als auch der Septumdicke des PFO wurde bei der Entwicklung dieses Systems Rechnung getragen. Der Premere-Okkluder besteht aus zwei flexiblen Ankerschirmchen mit flachem Profil, die mit einem längenanpassbaren Haltefaden miteinander verbunden sind. Nur um den rechtsatrialen Anker ist ein Polyesterflicken angebracht. Die Länge des Haltefadens zwischen den beiden Ankerschirmchen ist variierbar und dadurch an jede PFO Tunnellänge anpassbar. Zusätzlich können sich die links- und rechtsatrialen Anker frei zueinander positionieren und sich so verschiedenen Septumanatomien anpassen. Bis zur Durchtrennung des Haltefadens kann der Okkluder jederzeit wieder entfernt werden. Gegenwärtig ist er in zwei verschiedenen Größen erhältlich: 20 mm und 25 mm.

2.4 Medikamentöse Nachbehandlung

Die ersten drei Patienten wurden mit ASS 100 mg/Tag für sechs Monate nach dem Eingriff behandelt.

Die folgenden 31 Patienten erhielten eine Kombination aus ASS 100 mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag für sechs Monate.

Die 5 zuletzt behandelten Patienten erhielten ASS 100 mg/Tag für sechs Monate und Clopidogrel 75 mg/Tag für drei Monate. Bestand nach sechs Monaten weiterhin ein Restshunt, wurde individuell entschieden die Thrombozytenaggregationshemmung weiterzuführen oder zu beenden.

Eine Endokarditisprophylaxe bei Exposition wurde den allgemein gültigen Leitlinien entsprechend allen Patienten für sechs Monate nach dem Eingriff empfohlen.

2.5 Nachuntersuchungen

Allen Patienten wurde empfohlen, Nachuntersuchungen nach einem Monat, drei Monaten, sechs Monaten und danach jährlich durchzuführen. Bei jeder Nachuntersuchung sollte eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, ein transthorakales Echokardiogramm und ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden. Zusätzlich sollte bei den Nachuntersuchungen nach einem Monat und nach sechs Monaten ein TEE mit Shuntdiagnostik erfolgen. Zeigte sich sechs Monate nach dem Eingriff im TEE weiterhin ein Restshunt, wurde abhängig vom Ausmaß des Restshunts entweder abgewartet und eine weitere TEE Kontrolle vereinbart oder der Patient zeitnah zu einem Rechterzkatheter mit Shuntdiagnostik und möglicher Implantation eines dritten Okkluders eingeplant.

2.6 Statistische Auswertung

Die Zahlenwerte der Ergebnisse sind als Prozentwerte oder Mittelwerte wiedergegeben, wobei die Standardabweichung der Mittelwerte mit angegeben ist. Teilweise wurden Minimal- und Maximalmalwerte zur Verdeutlichung der Streubreite der Werte mit angegeben.

3. Patienten

3.1 Patienten mit Restshunt nach dem ersten Eingriff

Zwischen August 1994 und Juni 2008 wurde bei 1677 Patienten mit einem PFO und vorangegangener paradoxer Embolie ein kathetertechnischer Verschluss des PFO durchgeführt. Bei 1672/1677 Patienten wurde mindestens eine Shuntdiagnostik mittels transösophagealer Echokardiographie nach dem Eingriff durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein kompletter Verschluss des PFO bei 1565/1672 (94%) Patienten. Die Nachuntersuchungsergebnisse von fünf Patienten sind aus verschiedenen Gründen nicht verfügbar (unbekannt verzogen, weiterer Kontakt abgelehnt).

Im TEE fand sich bei 107 Patienten ein Restshunt, davon zeigte sich bei 54 Patienten ein kleiner Restshunt und bei 53 Patienten ein mittlerer oder großer Restshunt.

Bei acht dieser Patienten persistierte ein Restshunt aufgrund von zusätzlich vorliegenden Vorhofseptumdefekten. Alle acht Patienten wurden von dieser Analyse ausgenommen.

3.1.1 Thromboembolisches Rezidivereignis bei Patienten mit Restshunt

2/107 Patienten (2%) mit einem Restshunt nach Implantation eines PFO Okkluders erlitten ein erneutes thromboembolisches Ereignis.

Bei einem 50 jährigen Mann trat fünf Jahre nach Implantation eines Okkluders ein embolischer Verschluss der Arteria centralis retinae auf.

Ein 60 jähriger Patient berichtete von einer transienten globalen Amnesie, die vier Jahre nach dem Einsetzen eines Okkluder zum Verschluss des PFO auftrat. Zusätzlich hatte er zwei Tage vorher eine mehrere Stunden

andauernde Schwäche des rechten Armes bemerkt, die sich spontan zurückgebildet hatte.

Außer einem großen Restshunt im TEE fanden sich bei beiden Patienten keine anderen Ursachen, die die Ereignisse ausgelöst haben könnten. Beide Patienten erhielten zur Zeit des Rezidivereignisses eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100mg/Tag.

Zusammengefasst traten also zwei thromboembolische Rezidivereignisse bei 107 Patienten mit Restshunt innerhalb von 263 Patientenjahren auf. Daraus errechnet sich eine Rezidivrate im Sinne eines erneuten thromboembolischen Ereignisses von 0,8% pro Jahr.

3.1.2 Patienten mit kleinem Restshunt

Mangels allgemein verbindlicher Richtlinien für die Embolieprophylaxe bei Patienten mit Restshunt, wurde die Embolieprophylaxe für Patienten mit kleinem Restshunt von den weiterbetreuenden Ärzten unterschiedlich gehandhabt. Bei 15 Patienten wurde keine weitere medikamentöse Schlaganfallprophylaxe durchgeführt, 30 Patienten erhielten ASS 100 mg/Tag, ein Patient Clopidogrel 75 mg/Tag, zwei Patienten eine Kombination aus ASS 100 mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag und zwei weitere Patienten wurden mit Phenprocoumon antikoaguliert.

Unsererseits wurde Patienten mit einem kleinen Restshunt keine weitere medikamentöse Embolieprophylaxe oder die Implantation eines weiteren Verschlusssystemes empfohlen.

3.1.3 Patienten mit mittlerem oder großem Restshunt

Allen Patienten, die im TEE einen mittleren oder großen Restshunt aufwiesen, wurde die Implantation eines zweiten Okkluders empfohlen.

Von unserem Patientengut erklärten sich 35/49 Patienten mit großem oder mittlerem Restshunt einverstanden, einen zweiten Eingriff durchführen zu lassen.

Weitere 14 Patienten mit großem oder mittlerem Restshunt lehnten einen zweiten Eingriff ab. Bei einem Patienten wurde der Okkluder komplikationslos operativ entfernt und das PFO mittels Naht verschlossen. Die anderen 13 Patienten entschieden sich für eine medikamentöse Rezidivprophylaxe. Diesen Patienten wurde eine sekundäre Prophylaxe mit ASS 100 mg/Tag empfohlen.

Bei fünf weiteren Patienten wurde der initiale PFO Verschluss in einem externen Zentrum durchgeführt. Alle fünf Patienten wurden zu einem zweiten Eingriff in unserem Zentrum einbestellt.

Somit wurden insgesamt 40 Patienten, darunter 22 Männer und 18 Frauen im mittleren Alter von 51 ± 13 Jahren (23 – 74 Jahre), in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

Anhand der oben genannten Einteilung zeigten 22 Patienten (55%) einen mittleren und 18 Patienten (45%) einen großen Restshunt im TEE.

Patient	Erster Okkluder	Letztes TEE nach erstem Eingriff (Monate)	Grad des Restshunt	Erneutes embolisches Ereignis nach erstem Eingriff
1	Angelwings	7	Groß	Nein
2	ASDOS	43	Mittel	Nein
3	Amplatzer	13	Groß	Nein
4	STARFlex	6	Groß	Nein
5	Helex	12	Mittel	Nein
6	Helex	18	Groß	Nein
7	Helex	18	Mittel	Nein
8	Cardia-Star	10	Groß	Nein

9	STARFlex	18	Mittel	Nein
10	Helex	17	Groß	Nein
11	Helex	8	Mittel	Nein
12	Helex	11	Groß	Nein
13	Helex	12	Mittel	Nein
14	Helex	21	Mittel	Nein
15	Helex	12	Groß	Nein
16	CardioSEAL	70	Groß	Ja ¹
17	Helex	19	Mittel	Nein
18	Helex	9	Groß	Nein
19	STARFlex	21	Groß	Nein
20	Premere	21	Mittel	Nein
21	STARFlex	23	Mittel	Nein
22	Premere	9	Mittel	Nein
23	Helex	17	Groß	Nein
24	Amplatzer	25	Mittel	Nein
25	CardioSEAL	13	Groß	Nein
26	Premere	13	Groß	Nein
27	Premere	6	Mittel	Nein
28	Premere	29	Mittel	Nein
29	Helex	20	Mittel	Nein
30	Cardia-Star	16	Mittel	Nein
31	Helex	19	Mittel	Nein
32	Amplatzer	32	Groß	Nein
33	Premere	29	Mittel	Nein
34	Amplatzer	27	Mittel	Nein
35	PFO-Star	60	Groß	Nein
36	Helex	21	Mittel	Nein
37	Solysafe	13	Mittel	Nein
38	Helex	55	Groß	Ja ²
39	Helex	26	Groß	Nein
40	Helex	33	Mittel	Nein

Tabelle 2. Patienten mit Restshunt, bei denen die Implantation eines zweiten Okkluders versucht wurde. Überblick über Art des ersten Okkluders, Zeitintervall 1. Eingriff – letztes TEE, Grad des Restshunts im TEE und thromboembolische Rezidivereignisse.

¹Patient mit Verschluss der A. centralis retinae

²Patient mit transienter globaler Amnesie

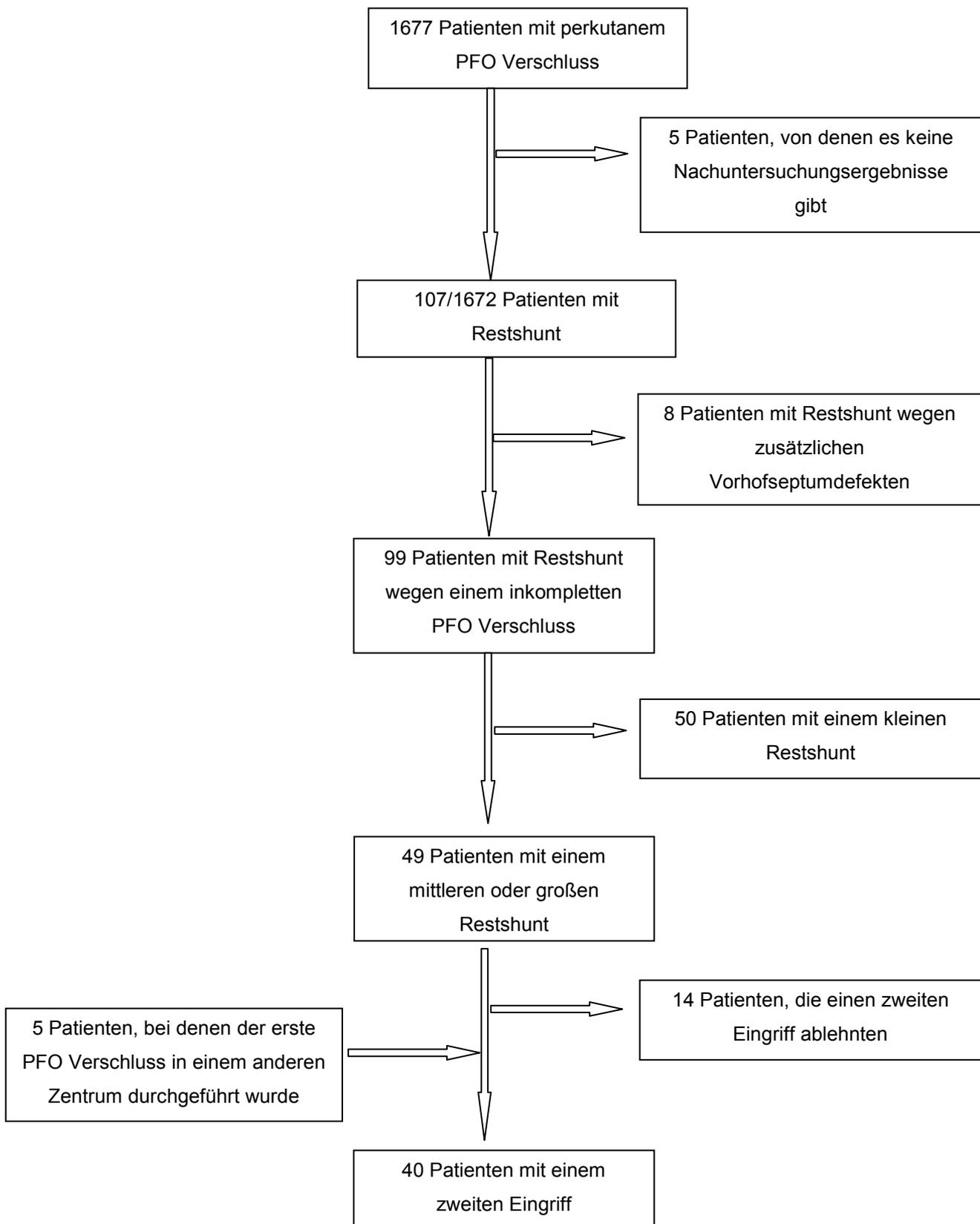


Abbildung 8. Flussdiagramm zur Auswahl der für einen Zweiteingriff rekrutierten Patienten

3.2 Elektrokardiogramm vor dem zweiten Eingriff

Alle Patienten (100%) hatten vor dem zweiten Eingriff einen Sinusrhythmus. Bei 18 Patienten (45%) lag ein Indifferenztyp, bei 11 Patienten (28%) ein Linkstyp, bei neun Patienten (23%) ein Steiltyp und bei 2 Patienten (5%) ein überdrehter Linkstyp vor. Es fanden sich keine Erregungsbildungsstörungen oder Endteilveränderungen.

3.3 Positionierung der vorher implantierten Okkluder

Mit Hilfe von Röntgendurchleuchtung und TEE wurde die Position und Funktion der beim ersten Eingriff eingesetzten Schirmsysteme überprüft, um eine mögliche Ursache des Resthunts zu erkennen.

Hierbei zeigte sich eine korrekte Position des Okkluders bei 29/40 Patienten (73%). Da sich der Restdefekt bei diesen Patienten neben dem Okkluder darstellte, ist davon auszugehen, dass die Okkluder das PFO nicht komplett abzudecken vermochten.

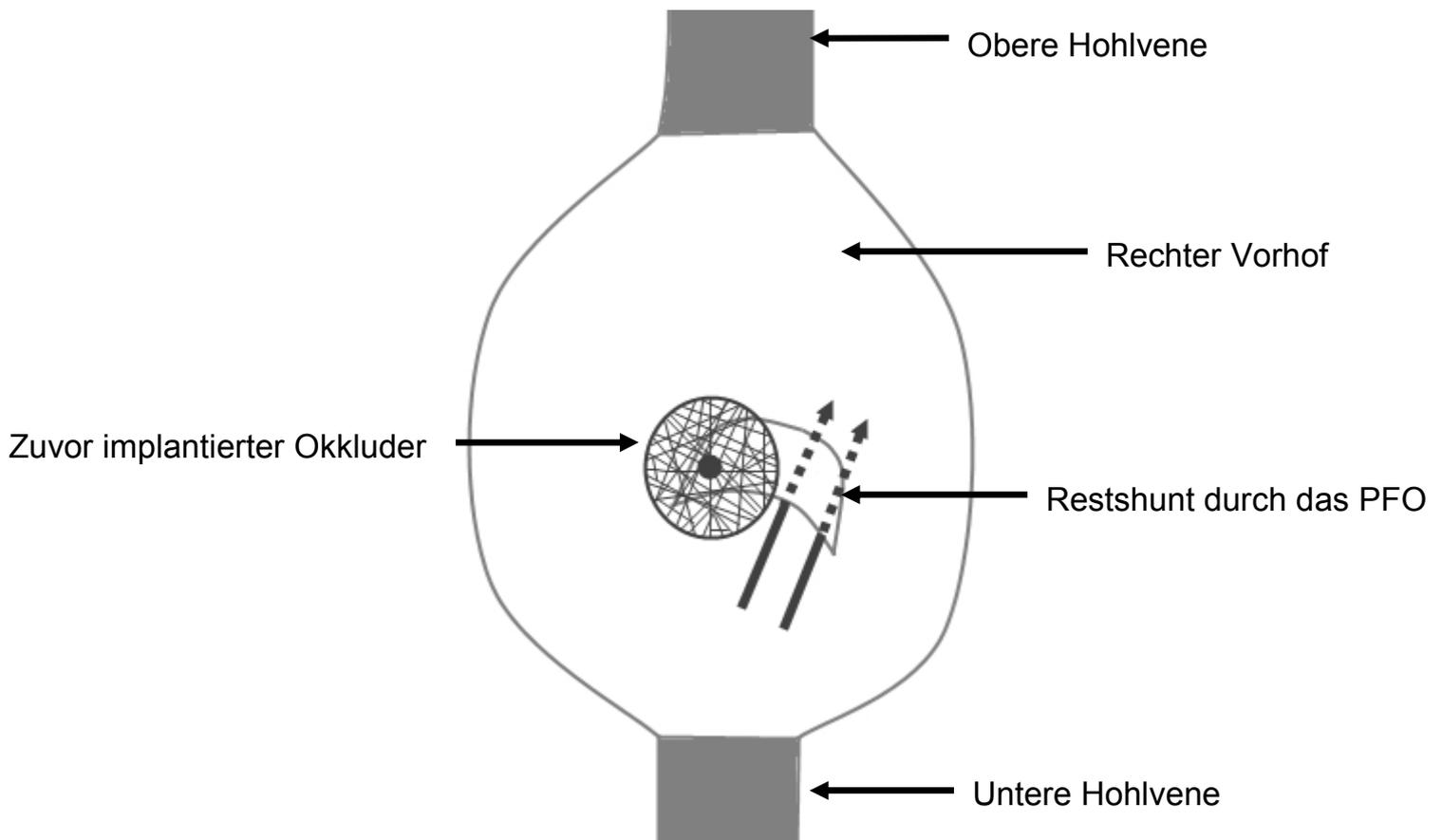


Abbildung 10. Ansicht auf den rechten Vorhof von rechts. Schemazeichnung eines inkompletten PFO Verschlusses bei korrekt sitzendem Okkluder.

Bei den übrigen elf Patienten (28%) zeigte sich eine Fehlplatzierung der Okkluder

Bei sieben Patienten umfasste der Okkluder mit seinem links- und rechtsatrialen Anteilen nur das Septum primum. Das Septum secundum wurde gar nicht umfasst. Dies führte dazu, dass der Okkluder innerhalb des PFO Tunnels lag und es dadurch zu keinem kompletten Verschluss des PFO gekommen war.

Bei einem Patienten lagen Anteile des linksatrialen Okkluderanteils partiell rechtsatrial.

Bei einem anderen Patienten zeigte die Durchleuchtung den Bruch einer rechtsatrialen Schirmwindung eines Helex-Okkluder. Der Schirm lag dem Septum in diesem Bereich nicht komplett an.

Bei zwei weiteren Patienten zeigte sich, dass sich die links- und rechtsatrialen Schirmanteile nicht komplett dem Septum angelegt hatten.

4. Ergebnisse

4.1 Implantation eines zweiten Okkluders

Die Implantation eines zweiten PFO-Okkluders zum Restshuntverschluss war bei 39 von 40 Patienten (98%) erfolgreich. Bei drei Patienten (8%) waren mehrere Versuche mit verschiedenen Okkludern notwendig, bis ein befriedigendes Ergebnis erzielt worden war. Lediglich bei einem Patienten (2%) war es nicht möglich den Restdefekt zu sondieren und einen zweiten Okkluder zu implantieren.

4.1.1 Implantierte Zweitokkluder

Das meist verwendete Verschlussystem war der Premere-Okkluder. Er wurde bei 20/39 Patienten (51%) verwendet. Ein Amplatzer-Okkluder wurde bei 13/39 Patienten (33%) implantiert, ein STARFlex-Okkluder bei 4/39 Patienten (10%), ein Helex-Okkluder bei 1/39 Patienten (2,5%) und ein Angelwings-Okkluder bei 1/39 Patienten (2,5%).

Bei den letzten 29 Patienten (74%) wurden nur noch Amplatzer- oder Premere-Okkluder verwendet.

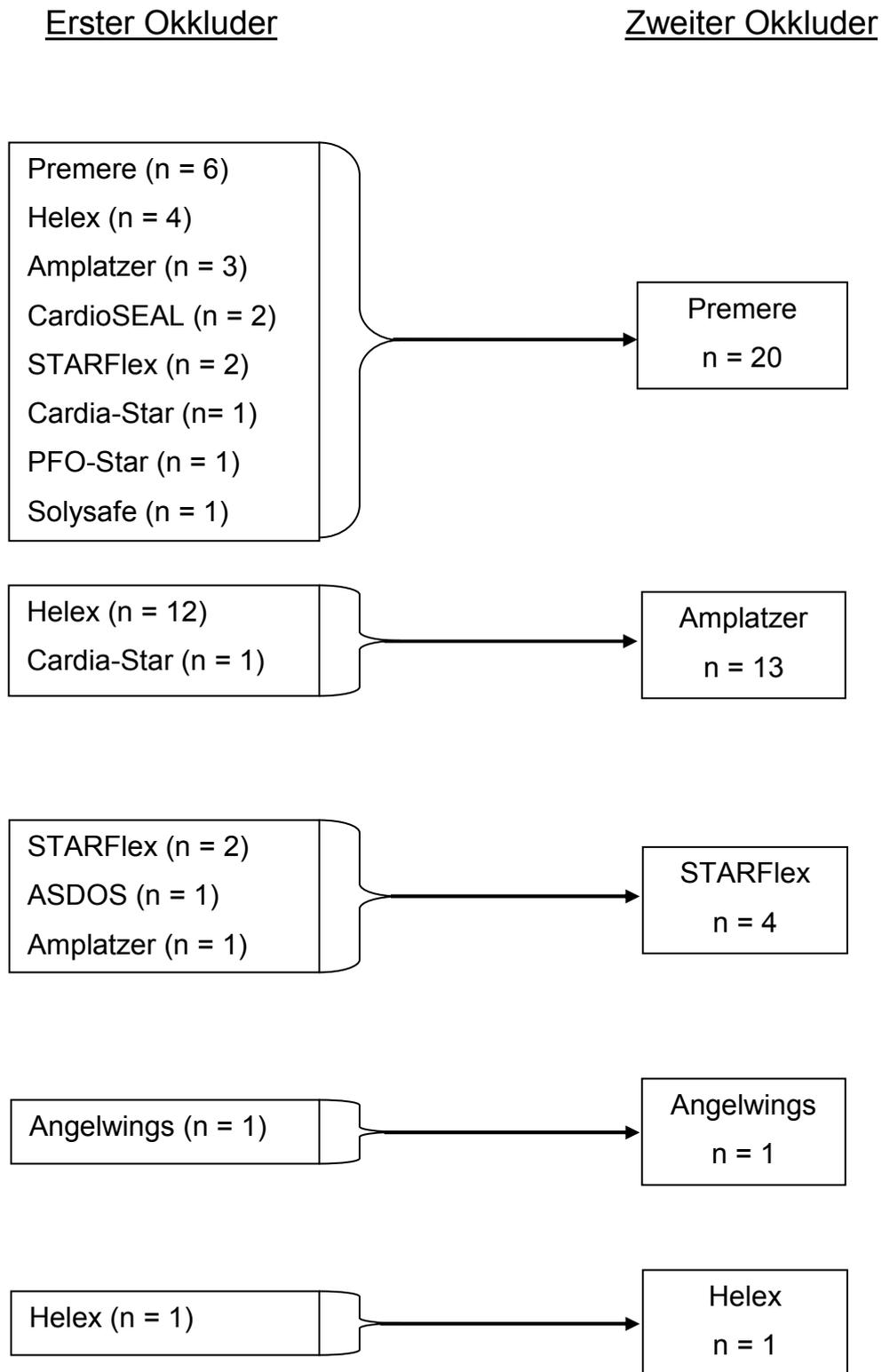


Abbildung 11. Übersicht über die primär implantierten Okkluder und die daraufhin als Zweitokkluder verwendeten Modelle

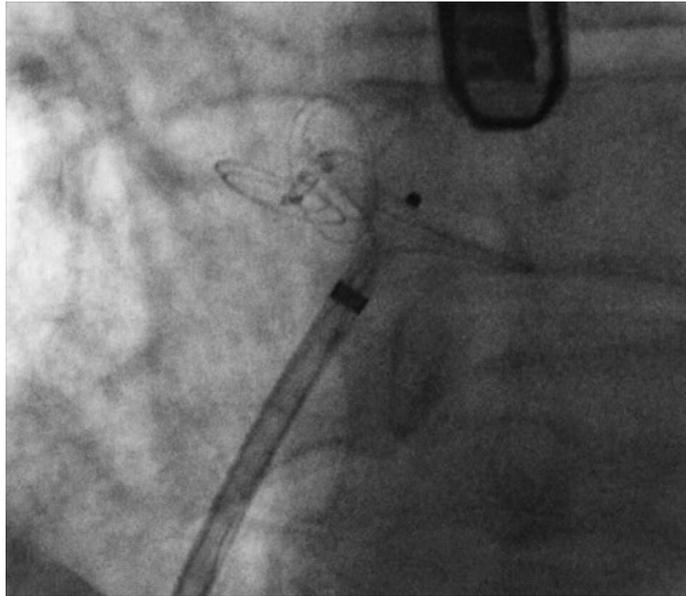


Abbildung 12. Röntgendurchleuchtung: Implantation eines Amplatzer PFO-Okkluders zum Verschluss des Restshunts. Der linksatriale Schirmanteil ist geöffnet

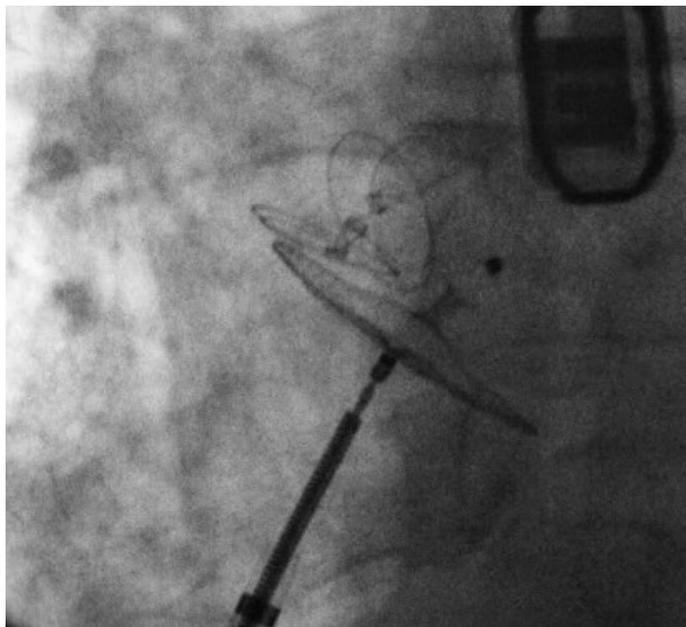


Abbildung 13. Röntgendurchleuchtung: Der rechtsatriale Schirmanteil ist geöffnet

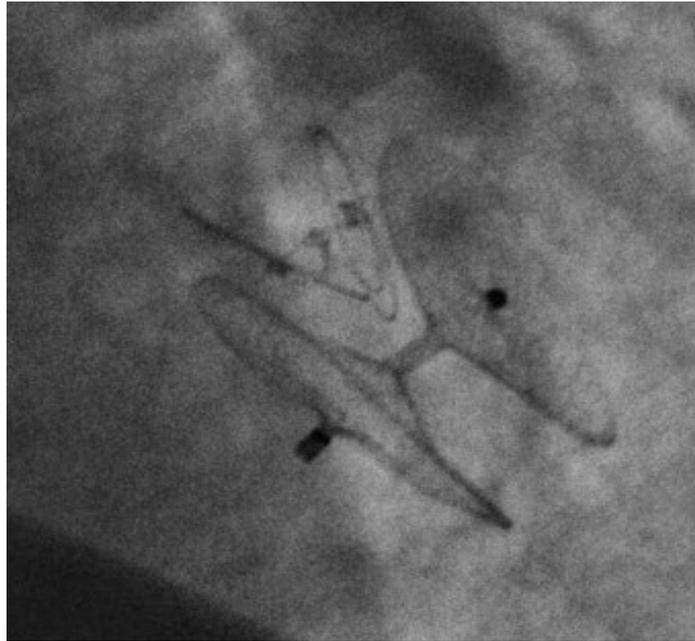


Abbildung 14. Röntgendurchleuchtung: Der Amplatzer PFO-Okkluder wurde komplett gelöst. Rechts- und linkatriale Schirmanteile umschliessen den vorher implantierten Helex-Okkluder

4.1.2 Mehrere Implantationsversuche während eines Eingriffes

Bei einem Patienten war es aufgrund eines sehr langen Tunnels und der Position eines vorher implantierten Helex-Okkluders nicht möglich einen STARFlex und einen Amplatzer PFO-Okkluder in eine stabile Position zu bringen. Der lange Tunnel führte dazu, dass sich die Okkluder nicht vollkommen entfalten konnten und der linke Schirmanteil sehr weit vom Septum abstand. Beide Schirme konnten problemlos zurück in die Schleuse und aus dem Körper entfernt werden. Um den langen Tunnel des Restdefektes zu umgehen, wurde das Septum unterhalb des Helex-Okkluders punktiert und ein 25 mm Amplatzer PFO-Okkluder über die Punktionsstelle in Position gebracht. Es zeigte sich jedoch, dass der Okkluder zu klein gewählt war und den Restdefekt nicht komplett abzudecken vermochte. Deshalb wurde er gegen einen 35 mm Amplatzer PFO-Okkluder ausgetauscht. Dieser

Okkluder positionierte sich regelrecht und wurde schließlich problemlos freigesetzt.

Bei einem zweiten Patienten wurde versucht, einen Amplatzer PFO-Okkluder einzusetzen. Der Okkluder passte sich jedoch sehr schlecht der Morphologie des Restdefektes an und wurde deshalb wieder entfernt und gegen einen Helex-Okkluder ausgetauscht. Dieser legte sich gut den Septum an und konnte problemlos abgelöst werden.

Der dritte Patient sollte einen Premere-Okkluder eingesetzt bekommen. Dieser prolabierte jedoch mehrmals in den Tunnel und konnte nicht stabilisiert werden. Der Schirm wurde schließlich entfernt und gegen einen Amplatzer PFO-Okkluder ausgetauscht, welcher problemlos implantiert werden konnte.

4.1.3 Mislungene Implantationsversuche

Bei einem Patienten mit einem Helex-Okkluder, der 33 Monate zuvor implantiert worden war, gelang es nicht den Restdefekt zu sondieren. Es wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100mg/Tag empfohlen.

4.1.4 Durchleuchtungszeit

Die mittlere Durchleuchtungszeit während der Eingriffe betrug $8,6 \pm 8,6$ Minuten (1,9 – 42 Minuten).

4.2 Komplikationen während des Eingriffes und innerhalb von 30 Tagen postinterventionell

Es traten weder während des Eingriffes noch innerhalb von 30 Tagen danach Komplikationen auf. Es kam zu keinen Blutungskomplikationen, thromboembolischen Rezidivereignissen, Perikardergüssen, Thrombenbildungen auf den Schirmsystemen oder Okkluderembolisationen.

4.3 Ergebnisse und Komplikationen >30 Tage postinterventionell

In der Zeit von einem Monat bis zum letzten Patientenkontakt (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum: 36 ± 29 Monaten; 6 -129 Monate) kam es bei 27 von 39 Patienten (69%) zu einem kompletten Verschluss des PFO. Bei neun Patienten verblieb nur noch ein kleiner Restshunt, bei einem Patienten ein mittlerer Restshunt und bei weiteren zwei Patienten ein großer Restshunt.

4.3.1 Elektrokardiogramm nach dem zweiten Eingriff

Alle Patienten blieben im Sinusrhythmus. Des Weiteren zeigten sich weder neu aufgetretene Erregungsbildungsstörungen noch Endteilveränderungen nach Implantation eines zweiten Okkluders. Veränderungen im Lagetyp zeigt folgende Übersicht:

	vorher	nachher
Indifferenztyp, n	18	16
Linkstyp, n	11	12
Steiltyp, n	9	10
überdrehter Linkstyp, n	2	2
Rechtstyp, n	0	0
überdrehter Rechtstyp	0	0

4.3.2 Patienten mit komplettem Verschluss und kleinem Restshunt nach Implantation eines zweiten Okkluders

Sowohl den Patienten mit einem kleinen Restshunt als auch den Patienten mit einem kompletten Verschluss wurde nach Ablauf von sechs Monaten postinterventionell keine weitere Medikation zur Sekundärprävention eines erneuten thromboembolischen Ereignisses empfohlen. Bei diesen Patienten kam es ebenfalls zu keinen thromboembolischen Rezidivereignissen, Perikardergüssen, Thrombenbildungen auf den Schirmsystemen oder Okkluderembolisationen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.

4.3.3 Patienten mit großem oder mittlerem Restshunt nach Implantation eines zweiten Okkluders

Bei einer Patientin mit mittlerem Restshunt wurde 16 Monate nach Implantation eines zweiten Okkluders ein dritter Okkluder implantiert. Eine Nachuntersuchung inklusive Shuntdiagnostik mittels TEE sechs Monate nach Implantation des dritten Okkluders zeigte nur noch einen kleinen Restshunt.

Ein Patient mit großem Restshunt erhielt 15 Monate nach Implantation des zweiten Okkluders einen dritten Okkluder. Der Patient verstarb 21 Tage postinterventionell. Eine Obduktion zeigte, dass ein Arm eines der drei Implantierten STARFlex-Okkluder die Aortenwurzel perforiert hatte, wodurch es zu einer akuten Perikardtamponade gekommen ist.

Eine Patientin, die 6 Monate nach Einsetzen des zweiten Okkluders noch einen großen Restshunt im TEE hatte, entschied sich zu einer Operation. Die Operation fand 12 Monate nach Implantation des zweiten Okkluders statt. Dabei wurden beide Okkluder entfernt und das PFO mit einem Patch verschlossen. Die Operation verlief komplikationslos.

Ab dem 30. Tag postinterventionell traten, außer dem vorher beschriebenen Todesfall nach Implantation eines dritten Okkluders, keine Komplikationen innerhalb des weiteren Nachbeobachtungszeitraumes auf. In den Ultraschalluntersuchungen zeigten sich keine Perikardergüsse, keine Okkluderembolisationen und keine Thrombenbildung auf den Schirmsystemen. Des Weiteren traten bei keinem Patienten neue thromboembolische Ereignisse auf.

Patient	Gesamtes Follow-up nach zweitem Eingriff (Monate)	Letztes TEE nach zweitem Eingriff (Monate)	Grad des Restshunt	Bemerkungen
1	135	24	Ø	
2	114	6	Ø	
3	94	17	Ø	
4	16	15	Groß	3. Okkluder ¹
5	77	13	Ø	
6	74	17	Ø	
7	79	12	Ø	
8	12	6	Groß	Operation
9	6	6	Ø	
10	74	12	Klein	
11	61	10	Ø	
12	50	6	Ø	
13	59	6	Ø	
14	51	15	Klein	
15	48	8	Klein	
16	48	38	Klein	
17	38	13	Ø	
18	37	6	Klein	
19	44	6	Ø	
20	39	6	Ø	
21	34	24	Klein	
22	39	15	Ø	
23	44	16	Mittel	3. Okkluder
24	44	8	Ø	
25	28	7	Klein	
26	27	10	Ø	
27	34	3	Ø	

28	19	6	Ø	
29	22	6	Ø	
30	15	6	Ø	
31	17	7	Ø	
32	13	6	Ø	
33	6	6	Ø	
34	6	6	Ø	
35	12	12	Klein	
36	7	7	Ø	
37	7	7	Ø	
38	6	6	Klein	
39	9	6	Ø	

Tabelle 3. Langzeitverlauf aller Patienten nach Implantation eines zweiten Okkluders

¹Der Patient verstarb 21 Tage nach Implantation des dritten Okkluders

5. Diskussion

Die Häufigkeit eines PFO in der Allgemeinbevölkerung wird in der Literatur mit 17-35% angegeben (1-8). Beim Auftreten von venösen Thromboembolien kann es zu paradoxen Embolien durch das PFO kommen.

Im Jahre 1877 beschrieb Cohnheim (21) erstmals die Möglichkeit einer paradoxen Embolie durch ein PFO als Ursache eines ischämischen Hirninfarktes. Bei der Autopsie einer jungen Patientin konnte außer einer tiefen Beinvenenthrombose und eines PFO keine Ursache für den Schlaganfall gefunden werden.

Bei 40% aller ischämischen Schlaganfälle findet sich keine Ursache (22). Solche Schlaganfälle wurden bisher alle als kryptogen bezeichnet. In mehreren Untersuchungen fand sich ein Zusammenhang zwischen einem kryptogenen Schlaganfall und einem PFO (9-13). Hierzu verglichen Webster et al (9) die Prävalenz des PFO von 40 Patienten mit Hirninfarkt mit einer Kontrollgruppe. In der Gruppe der Hirninfarktpatienten fand sich bei 50% ein PFO, wohingegen ein PFO nur bei 15% in der Kontrollgruppe zu finden war. Im gleichen Jahr veröffentlichten Lechat et al (10) eine Untersuchung, in der sie Patienten mit ischämischem Hirninfarkt mit einer Kontrollpopulation auf das Vorhandensein eines PFO untersuchten. 54% der Patienten mit kryptogenem Hirninfarkt wiesen ein PFO auf, dagegen fand sich ein PFO bei nur 10% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Overell et al (12) führten 2000 eine Metaanalyse durch, in der sie mehrere Fall-Kontroll-Studien auswerteten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einem PFO und kryptogenen Hirninfarkt befasst hatten. Es fand sich ein Zusammenhang zwischen einem PFO und einem kryptogenen Hirninfarkt bei Patienten, die jünger als 55 Jahre waren (odds ratio, 5,0; 95% KI, 2,4 – 10,4). Handke et al (13) fanden auch bei Patienten über 55 Jahre einen

Zusammenhang zwischen PFO und kryptogenem Schlaganfall. 28% der über 55 Jährigen mit kryptogenem Hirninfarkt hatten ein PFO gegenüber nur 12% der Kontrollgruppe (odds ratio, 2,92; 95% KI, 1,70 – 5,01).

Derzeit stehen drei verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die Patienten mit einem PFO vor dem Auftreten eines erneuten thromboembolischen Ereignisses schützen sollen: der chirurgische Verschluss des PFO, die medikamentöse Therapie über eine Beeinflussung der Hämostaseologie mittels Thrombozytenaggregationshemmern oder einer oralen Dauerantikoagulation und der katheterinterventionelle PFO Verschluss.

5.1 Der chirurgische PFO Verschluss

Devuyst et al (35) berichteten 1996 von 30 Patienten in einem mittleren Alter von 38 Jahren, bei denen ein PFO chirurgisch verschlossen wurde. Alle PFO wurden mit einer direkten Naht unter Einsatz der Herz-Lungen Maschine verschlossen. Eine einfach durchgehende Naht wurde bei fünf Patienten verwendet und eine doppelt durchgehende Naht bei 25 Patienten. Eine Shuntdiagnostik mittels transösophagealer Echokardiographie und transkraniellem Doppler wurde nach einem mittleren Zeitraum von 8 ± 3 Monaten durchgeführt. Hierbei zeigt sich bei vier Patienten (13%) ein persistierender Shunt auf Vorhofebene. Bei keinem der Patienten kam es zu einem neurologischen Rezidivereignis.

Die größte Studie veröffentlichten Dearani et al (36) im Jahre 1999. Sie berichteten über 91 Patienten, die sich nach einem kryptogenen Schlaganfall einem chirurgischen PFO Verschluss unterzogen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 44 Jahren. Bei 82 Patienten wurde das PFO mit einer Naht verschlossen, bei 9 Patienten wurde ein Perikardpatch eingenäht. Bei allen außer einem Patienten wurde intraoperativ ein transösophageales

Echokardiogramm durchgeführt, um den Verschluss des PFO zu überprüfen. Im weiteren Verlauf wurde keine weitere Shuntdiagnostik durchgeführt. Die Patienten wurden im Mittel 22 Monate nachbeobachtet. In diesem Zeitraum erlitten acht Patienten (8,8%) eine TIA. Bei keinem Patienten ereignete sich ein hirnischämisches Ereignis mit bleibendem neurologischem Defizit.

Schneider et al (37) führten bei 11 Patienten, bei denen ein chirurgischer Nahtverschluss eines PFO durchgeführt worden war, eine systematische Shuntdiagnostik mittels transösophagealer Echokardiographie 5 – 211 Tage nach dem Eingriff durch. Hierbei zeigte sich bei 8 von 11 Patienten ein Restshunt (73%). Bei 8 Patienten hatte die Naht nicht zu einem Verschluss des PFO geführt und bei 2 Patienten war durch die Operation ein neuer Defekt im Bereich der Fossa ovalis entstanden.

5.2 Die medikamentöse Embolieprophylaxe bei PFO

Das Lausanne Schlaganfall Register verglich Aspirin mit oralen Antikoagulantien zur Prophylaxe eines Schlaganfallrezidivs bei Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall (33). 92 Patienten erhielten ASS 250 mg/Tag und 37 Patienten wurden mit Acenocoumarol antikoaguliert (Ziel INR = 3,5). Bei acht antikoagulierten Patienten wurde die Therapie nach 3 Monaten auf ASS umgestellt. Während eines mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von drei Jahren lag die jährliche Rezidivrate sowohl für einen ischämischen Schlaganfall als auch für eine TIA bei 1,9%. Die jährliche Rezidivrate für einen Schlaganfall oder eine TIA lag demnach bei 3,8%. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Homma et al (34) werteten neun Studien mit insgesamt 943 Patienten aus, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten hatten und daraufhin eine medikamentöse Rezidivprophylaxe erhielten. Das mittlere Alter der Patienten

betrug 45 Jahre. Innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von 33 Monaten lag die jährliche Rezidivrate für einen Schlaganfall bei 1,98% (95% KI, 1,5% - 2,6%), für eine TIA bei 2,24% (95% KI, 1,71 – 2,89) und für einen Schlaganfall oder eine TIA bei 4,22% (95% KI, 3,4% - 5,0%). In den Studien, in denen Thrombozytenaggregationshemmer und orale Antikoagulanzen in ihrer Wirksamkeit verglichen wurden, schienen die oralen Antikoagulanzen überlegen. Dafür war das Risiko für Blutungen unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen höher als unter Thrombozytenaggregationshemmern. Das Risiko für schwere Blutungen lag zwischen 1% und 2% und für leichte Blutungen zwischen 10% und 20%.

5.3 Der perkutane PFO Verschluss

Nachdem Bridges et al erstmalig im Jahre 1992 über die Ergebnisse des kathetertechnischen PFO Verschlusses bei 36 Patienten berichteten, sind zahlreiche neuere Verschlussysteme entwickelt worden. Mit den aktuellen Okkludern werden komplette Verschlussraten zwischen 86% und 96% erreicht (15-20).

Autor (Quelle)	Verwendete Okklusionssysteme	Anzahl der behandelten Patienten	Kompletter Verschluss nach mindestens 6 Monaten (%)
Anzola et al (15)	Amplatzer PFO, Helex, PFO-Star	140	91 %
Büscheck et al (16)	Premere	67	86 %
Fischer et al (17)	STARFlex	147	88 %
Billinger et al (18)	Helex	128	90 %
Spies et al (19)	Intrasept	247	87 %
Chatterjee et al (20)	Amplatzer PFO	55	96 %

Tabelle 4. Auswahl von Publikationen mit aktuellen perkutanen Okklusionssystemen und Verschlussraten nach > 6 Monaten

In der Literatur wird eine periinterventionelle Komplikationsrate beim perkutanen PFO Verschluss von 0% - 9% angegeben (38).

Wöhrle (38) berichtete über die periinterventionellen Komplikationen in elf Studien mit 1.970 Patienten, bei denen ein perkutaner PFO Verschluss durchgeführt worden war. Schwere Komplikationen, wie eine Embolisation des Okkluders, Herzbeutelamponaden oder die Notwendigkeit einer Operation variierten in den einzelnen Studien zwischen 0% und 6,6%. In 1,5% der Fälle waren Komplikationen mit dem Zugangsweg assoziiert (Hämatom, Aneurysma spurium, Retroperitoneale Blutungen). In 1,4% der Fälle kam es während dem Eingriff zu ST-Streckenhebungen. Arrhythmien, wie Vorhofflimmern oder supraventrikuläre Tachykardien wurden bei 0,3% der Eingriffe beobachtet. Eine Embolisation des Okkluders kam in 1,5% der Fälle und eine Herzbeutelamponade in 0,3% der Fälle vor.

Zu den häufigsten Komplikationen, die innerhalb der Nachuntersuchungszeit auftreten, gehören neu aufgetretenes Vorhofflimmern: 7% - 15% (15,41,42) und Thromben auf dem Okkluder: 0% - 3,4% (16-19).

Rezidive thromboembolischer Ereignisse treten meistens innerhalb der ersten 12 Monate nach perkutanem PFO Verschluss auf und äußern sich häufiger als transiente ischämische Attacken und seltener als Hirninfarkte mit permanenten neurologischen Ausfallerscheinungen (23,25).

In mehreren Studien wurde über das jährliche Risiko für das Auftreten eines erneuten thromboembolischen Ereignisses berichtet (24-28).

In einer Studie von Hung et al (24) wurde ein PFO bei 65 Patienten aufgrund eines vorangegangenen embolischen Ereignisses verschlossen. Während eines mittleren Nachbeobachtungszeitraums von $2,6 \pm 2,4$ Monaten kam es bei einem Patienten zu einem erneuten ischämischen Hirninfarkt (1,6%) und bei drei Patienten zu einer TIA (4,7%). Daraus errechnete sich ein Risiko von 3,2 % pro Jahr ein neurologisches Rezidivereignis zu erleiden.

Windecker et al (25) berichteten von 78 Patienten, bei denen es zu einer paradoxen Embolie gekommen war und die daraufhin einen perkutanen PFO Verschluss erhalten hatten. Innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraums von 1,6 Jahren betrug das jährliches Risiko eines erneuten thromboembolischen Ereignisses bei 2,5% für eine TIA, 0% für einen Hirninfarkt und 0,9% für eine periphere Embolie. Für die Kombination der Endpunkte TIA, Hirninfarkt und periphere Embolie lag das Risiko bei 3,4%.

Sievert et al (26) berichteten von 281 Patienten, bei denen sieben verschiedene Okklusionssysteme implantiert worden waren. Innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von 12 Monaten erlitten sieben Patienten eine erneute TIA und zwei Patienten einen erneuten Hirninfarkt. Das jährliche Risiko einer erneuten TIA lag bei 2,6% und das eines ischämischen Hirninfarktes bei 0,7%.

Eine weitere prospektive Studie, in der verschiedene Verschlusssysteme implantiert worden waren, berichtete über das jährliche Risiko für eine erneute TIA, Hirninfarkt oder periphere Embolie. In der Studie von Wahl et al (27) konnte bei 523 Patienten ein PFO-Okkluder implantiert werden. Im weiteren Verlauf kam es bei 6 Patienten zu einem erneuten ischämischen Hirninfarkt, bei 9 Patienten zu einer TIA und bei 2 Patienten zu einer peripheren Embolie. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 2,9 Jahre (1.534 Patientenjahre). Das jährliche Risiko für ein Rezidiv einer TIA betrug 0,6%, eines ischämischen Hirninfarktes 0,4% und einer peripheren Embolie 0,1%.

5.4 Vergleich zwischen medikamentöser Embolieprophylaxe und perkutanem PFO Verschluss

308 Patienten, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten hatten und bei denen ein PFO nachgewiesen wurde, wurden von Windecker et al (40) in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. 158 Patienten wurden medikamentös behandelt (79 Patienten wurden antikoaguliert und 79 Patienten erhielten Thrombozytenaggregationshemmer) und die übrigen 150 Patienten erhielten einen perkutanen PFO Verschluss. Nach vier Jahren erlitten 5,9% der Patienten aus der Gruppe mit PFO Verschluss und 15,8% der medikamentös behandelten Patienten eine erneute TIA (95% KI, 0,58; 0,23 bis 1,44, $p=0,23$). Bei 7,6% der medikamentös behandelten Patienten und 2,1% der Patienten mit PFO Verschluss kam es zu einem erneuten Schlaganfall (95% KI, 0,36; 0,08 bis 1,74, $p=0,19$). Die Kombination aus TIA oder Schlaganfall trat bei 22,2% der medikamentös behandelten Patienten und 7,8% der Patienten mit PFO Verschluss auf (95% KI, 0,51; 0,23 bis 1,1, $p=0,08$). Obwohl die Unterschiede als nicht signifikant eingestuft wurden, schien der perkutane PFO Verschluss der medikamentösen Rezidivprophylaxe überlegen.

Wöhrle et al (38) haben die Ergebnisse von acht Studien mit insgesamt 998 Patienten, die eine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe erhalten haben, mit den Ergebnissen von 12 Studien mit insgesamt 2016 Patienten, bei denen ein perkutaner PFO Verschluss durchgeführt worden war, verglichen. In der Auswertung zeigte sich, dass das jährliche Risiko einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden nach perkutanem PFO Verschluss (1,3%; 95% KI, 1,0% - 1,8%) niedriger ist, als unter medikamentöser Therapie (5,2%; 95% KI, 4,4% - 6,2%).

In einer weiteren Übersichtsarbeit verglichen Khairy et al (39) die Ergebnisse von zehn Studien mit insgesamt 1.355 Patienten, bei denen ein PFO kathetertechnisch verschlossen wurde, mit sechs Studien und insgesamt 895

Patienten, die medikamentös behandelt wurden. Die jährlichen Rezidivrate für einen erneuten Schlaganfall (0.4% im Vergleich zu 3.1%; OR=0,14; 95% KI, 0,06 bis 0,4; P<0,001), eine TIA (1,4% im Vergleich zu 2,6%; OR=0,56; 95% KI, 0,3 bis 1,1; P<0,07) oder die Kombination aus Schlaganfall oder TIA (1,9% im Vergleich zu 5,8%; OR=0,33; 95% CI, 0,2 bis 0,5; P<0,001) war bei den Patienten mit perkutanem PFO Verschluss signifikant niedriger, als bei den Patienten, die eine medikamentöser Rezidivprophylaxe erhalten hatten.

5.5 Zusammenhang zwischen Restshunt und Rezidivembolien

Der Zusammenhang zwischen einem inkompletten PFO Verschluss und dem Auftreten eines erneuten embolischen Ereignisses wurde in verschiedenen Studien dargestellt (25,27,28).

Windecker et al (25) veröffentlichten im Jahre 2000 eine Arbeit über das Risiko für ein erneutes embolisches Ereignis nach perkutanem PFO Verschluss im Langzeitverlauf. Insgesamt wurde bei 80 Patienten versucht, ein PFO zu verschließen. Die Implantation eines Okkluders war bei 78 Patienten erfolgreich. Während eines mittleren Nachuntersuchungszeitraums von $1,6 \pm 1,4$ Jahren kam es bei acht Patienten zu einem erneuten thromboembolischen Ereignis (sechs TIA und zwei periphere Embolien). Daraus errechnete sich eine jährliche Rezidivrate von 2,5 % für ein TIA, 0% für einen ischämischen Hirninfarkt, 0,9% für eine periphere Embolie und 3,4 % für die Kombination aus TIA, ischämischer Hirninfarkt und periphere Embolie. Das Vorliegen eines Restshunts war ein Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivereignisses und erhöhte das Relative Risiko auf 4,2 (95% KI, 1,1 – 17,8; P=0,03).

Wahl et al (27) implantierten bei 523 Patienten mit PFO und vorangegangener paradoxer Embolie einen PFO-Okkluder. Insgesamt wurden acht

verschiedene Okklusionssysteme verwendet, wobei der Amplatzer PFO-Okkluder bei dem Großteil der Patienten (396 Patienten) eingesetzt wurde. Ein TEE mit Shuntdiagnostik wurde mindestens sechs Monate nach dem Eingriff durchgeführt und zeigte einen kompletten Verschluss des PFO bei 86% der Patienten. Während eines mittleren Nachbeobachtungszeitraums von $2,9 \pm 2,2$ Jahren (insgesamt 1.534 Patientenjahre) kam es zu sechs ischämischen Schlaganfällen, neun TIA und zwei peripheren Embolien. Das Vorliegen eines inkompletten PFO Verschlusses war ein Prädiktor für ein erneutes Ereignis (Hazard Ratio=3,4; 95% KI 1,3 – 9,2).

Vigna et al (28) führten bei 71 Patienten mit PFO und vorausgegangener paradoxer Embolie eine magnetresonanztomographische Untersuchung des Kopfes 24 Stunden vor und ein Jahr nach kathetertechnischem Verschluss des PFO durch. Ferner wurde ein Jahr nach dem Eingriff eine Shuntdiagnostik mittels transkraniellem Doppler durchgeführt. Hierbei hatten acht Patienten (11%) einen Restshunt. Ein Patient hatte eine erneute TIA drei Monate nach dem Eingriff. Obwohl ein weiterer Patient keine neurologische Symptomatik äußerte, fand sich in der magnetresonanztomographischen Kontrolluntersuchung ein Jahr nach dem Eingriff eine neue intrakranielle Läsion. Bei beiden Patienten hatte die Implantation eines PFO-Okkluders nicht zu einem kompletten Verschluss des PFO geführt.

5.6 Implantation eines zweiten Okkluder zum Verschluss von Restshunt

Bisher ist nur wenig über die Sicherheit und Effektivität des Verschlusses von Restshunt mit einem zusätzlichen Okkluder bekannt.

Außer einer Fallbeschreibung von Muench et al aus dem Jahr 2005 (29) und der Erwähnung einiger weniger Patienten in einigen Übersichtsarbeiten (16,18,25,26,30,31), haben sich nur Schwerzmann et al explizit mit der Implantation eines zweiten Okkluders bei Restshunt befasst (32).

Muench et al (29) berichteten in einer Fallbeschreibung von zwei Patienten, bei denen es aufgrund einer suboptimalen Positionierung eines PFO Okkluders zu einem Restshunt gekommen war. Bei einem Patienten wurde ein zweiter Okkluder während der gleichen Prozedur implantiert. Hierbei handelte es sich um eine 46 Jahre alte Patientin, bei der es zu mehreren TIA gekommen war und außer einem PFO keine Ursache gefunden wurde. Es wurde versucht einen 18 mm Amplatzer PFO-Okkluder zu implantieren. Direkt nach Freisetzen des Okkluders löste sich dieser vom Septum secundum und war darauhin nur noch am Septum primum verankert. Versuche, den Okkluder mit einem Schlingenkather einzufangen und zu bergen, schlugen fehl. Um den Okkluder zu stabilisieren und das PFO komplett zu verschliessen, entschied man sich zusätzlich einen größeren 35 mm Amplatzer PFO-Okkluder einzusetzen. Nach Sondierung des PFO wurde der zweite Okkluder problemlos implantiert. Durchleuchtung und Echokardiographie zeigten, dass der Okkluder sowohl beide Septen als auch den zuerst implantierten Okkluder fest umschloss. Eine Shuntdiagnostik direkt nach der Implantation zeigte keinen Restshunt mehr.

Bei einer 74 Jahre alten Patientin, bei der zuvor ein 28 mm CardioSEAL Okkluder über eine transseptale Punktion implantiert worden war, kam es 18 Monate nach dem Eingriff zu keinem kompletten Verschluß des PFO. Im TEE zeigte sich ein moderater Restshunt und die Patientin wurde zur Implantation eines zweiten Schirmes einbestellt. Hierbei zeigte eine echokardiographische Kontrolle während des zweiten Eingriffes, dass ein Arm des CardioSEAL-Okkluders vom Septum abstand und den Restshunt verursachte. Der Restdefekt wurde daraufhin sondiert und ein 25 mm Amplatzer PFO Okkluder erfolgreich implantiert. Eine am Ende des Eingriffs durchgeführte Shuntdiagnostik zeigte keinen Restshunt.

Schwerzmann et al (32) veröffentlichten im Jahr 2004 eine Serie von zehn Patienten, bei denen ein Restdefekt durch die Implantation eines zweiten Okkluder verschlossen wurde. Alle zehn Patienten hatten mindestens sechs

Monate nach dem ersten Eingriff noch einen mittleren oder großen Restshunt. Folgende Okkluder waren während des ersten Eingriffs implantiert worden: sechs PFO Star-Okkluder, zwei Sideris-Okkluder, ein Angelwings-Okkluder und ein Amplatzer PFO-Okkluder.

Die Implantation eines zweiten Okkluder war bei allen Patienten erfolgreich. Die mittlere Durchleuchtungszeit des zweiten Eingriffes betrug $6,1 \pm 4,3$ Minuten. Während des Eingriffes traten keine Komplikationen oder technische Probleme auf. Folgende Verschlusssysteme wurden während des zweiten Eingriffes implantiert: fünf Amplatzer PFO-Okkluder, zwei Amplatzer ASD-Okkluder, zwei Sideris-Okkluder und ein CardioSEAL-Okkluder. Bei den letzten sieben Patienten wurden ausschließlich Amplatzer Okkluder gewählt. Bei allen Patienten wurde eine Shuntdiagnostik mittels TEE durchgeführt. Dabei zeigten neun von zehn Patienten (90%) einen kompletten Verschluss des PFO. Nur ein Patient hatte nach Implantation zweier Sideris-Okkluder noch einen kleinen Restshunt. Innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von $3,5 \pm 2,8$ Jahren traten keine Komplikationen in Verbindung mit den Verschlusssystemen auf. Keiner der Patienten hatte ein embolisches Rezidivereignis.

Die Implantation eines zweiten PFO-Okkluder war in der hier vorliegenden Arbeit bei 39/40 (98%) Patienten erfolgreich. Dies entspricht der primären Erfolgsrate, die bei der perkutanen Implantation eines ersten PFO-Okkluders erreicht wird (diese wird in der Literatur mit 92% - 100% angegeben (15-20)). In der oben beschriebenen Studie von Schwerzmann et al (32) war die Implantation eines zweiten Okkluders bei 10/10 Patienten (100%) erfolgreich. Sowohl in unserer Analyse als auch in der oben erwähnten Arbeit von Schwerzmann et al (32) traten während des Eingriffs und auch im weiteren Verlauf keine Komplikationen nach der Implantation eines zweiten Okkluders auf.

Eine Perforation der Vorhofwand durch den Okkluder ist eine seltene, aber sehr gefürchtete Komplikation, die hauptsächlich nach der Implantation von großen Okkludern zum Verschluss von Vorhofseptumdefekten auftritt (43). Es kann jedoch auch nach der Implantation von PFO-Okkludern zu dieser Komplikation kommen (44-47). In unserem Patientenkollektiv ereignete sich eine Perforation der Aortenwurzel nach Implantation eines dritten Okkluders. Ein Schirmärmchen eines STARFlex Okkluder hatte die Aortenwurzel perforiert, wodurch es zu einer Perikardtamponade gekommen war.

Obwohl die komplette Verschlussrate mit 69% in unserer Analyse niedriger war, als die Verschlussraten nach Implantation eines ersten Okkluders mit 86% - 96% (15-20), konnte dennoch in der Mehrzahl der Patienten ein kompletter Verschluss erreicht werden. Insgesamt verblieb nur bei drei Patienten ein mittlerer oder großer Restshunt. Der Restshunt bei den übrigen neun Patienten wurde als nur noch klein eingestuft.

Unsere Arbeit zeigt, dass die Implantation eines zweiten Okkluders zum Verschluss eines Restshunts durch die Hand eines erfahrenen Interventionalisten sicher durchführbar ist und in den meisten Fällen zu einem kompletten Verschluss führt.

6. Zusammenfassung

Der katheterinterventionelle Verschluss des persistierenden Foramen ovale ist heutzutage ein sicher durchzuführender Eingriff zur Sekundärprophylaxe einer paradoxen Embolie. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Verschlussystemen werden komplette Verschlussraten von 86 % – 96 % erreicht.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass das Vorliegen eines Restshunts das Auftreten von erneuten paradoxen Embolien begünstigt. Mehrere Therapieoptionen für Patienten mit Restshunt stehen zur Verfügung: eine Operation mit Entfernung des PFO-Okkluders und Naht- oder Patchverschluss des PFO, eine medikamentöse Prophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen sowie die Implantation eines zweiten Okkluders.

Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen Implantation eines zweiten Verschlussystems bei Patienten mit mittlerem oder großem Restshunt.

Zwischen Oktober 1997 und April 2008 wurde in unserem Zentrum bei 40 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 51 ± 13 Jahren der katheterinterventionelle Verschluss eines Restshunts mit verschiedenen Verschlussystemen versucht. Von den Patienten waren 22 weiblich und 18 männlich.

Die Implantation eines zweiten Okkluders war bei 39 Patienten erfolgreich (98%). Nur bei einem Patienten war es nicht möglich den Restdefekt mit einem Katheter zu sondieren. Folgende Schirme wurden als Zweitokkluder implantiert: ein Premere-Okkluder bei 20 Patienten (51%), ein Amplatzer-Okkluder bei 13 Patienten (33%), ein STARFlex-Okkluder bei vier Patienten (10%), ein Helex-Okkluder bei einem Patienten (2,5%) und ein Angelwings-Okkluder bei einem Patienten (2,5%).

Die mittlere Durchleuchtungszeit aller Eingriffe betrug $8,6 \pm 8,6$ Minuten.

Während der Eingriffe und innerhalb von 30 Tagen nach Implantation eines zweiten Okkluders traten keine Komplikationen auf.

Die Patienten wurden im Mittel 36 ± 29 Monate nachbeobachtet. In dieser Zeit wurde bei allen Patienten mindestens sechs Monate nach dem Eingriff eine transösophageale Echokardiographie mit Shuntdiagnostik durchgeführt.

Hierbei zeigte sich bei 27 von 39 Patienten (69%) ein kompletter Verschluss des PFO. Bei neun Patienten verblieb nur noch ein kleiner Restshunt, bei einem Patienten ein mittlerer Restshunt und bei weiteren zwei Patienten ein großer Restshunt.

Der Patient mit mittlerem Restshunt und ein Patient mit einem großen Restshunt erhielten einen dritten Okkluder. Letzterer verstarb 21 Tage nach Implantation des dritten Okkluders an einer akuten Perikardtamponade. Eine Patientin mit großem Restshunt entschied sich für eine Operation.

Neben dem oben beschriebenen Todesfall nach Implantation eines dritten Okkluders traten während des ganzen Nachbeobachtungszeitraums keine weiteren Komplikationen auf.

Diese Arbeit zeigt, dass die perkutane Implantation eines zweiten PFO-Okkluders sicher und technisch problemlos möglich ist. Ein kompletter Verschluss konnte in der Mehrzahl der Patienten erreicht werden. Außer einem Todesfall durch eine akute Perikardtamponade nach Implantation eines dritten Okkluders traten sowohl während den Eingriffen als auch im weiteren Verlauf keine Komplikationen auf.

7. Summary

To date, percutaneous closure of patent foramen ovale has become a safe procedure for secondary prevention of recurrent paradoxical embolism. Complete closure rates with current devices range from 86% - 96%. Several studies have shown an increased risk of recurrent paradoxical embolism in patients with a residual shunt after transcatheter PFO closure than in patients with complete closure of the PFO. Patients with residual shunt following percutaneous PFO closure can be treated with antiplatelet or anticoagulation drugs, surgery with device removal and closure of the PFO or percutaneous implantation of a second closure device.

This study investigated the safety and feasibility of transcatheter closure in patients with a moderate or large residual shunt after percutaneous PFO closure.

Between October 1997 and June 2008 implantation of a second closure device was attempted in 40 patients with a mean age of 51 ± 13 years. 22 of the patients were female and 18 were male.

Implantation of a second occluder was successful in 39 patients (98%). In 1 patient with a moderate residual shunt it was not possible to cross the septum and a second device was not implanted. The following devices were used as a second closure device: the Premere device was implanted in 20 patients (51%), the Amplatzer PFO occluder was used in 13 patients (3%), a STARFlex occluder was implanted in four patients (10%), a Helex device in one patient (2.5%), and an Angelwings device in one patient (2.5%).

The mean fluoroscopy time was 8.6 ± 8.6 min.

Neither during nor 30 days after the procedure any complications occurred.

A mean follow-up of 36 ± 29 months after implantation of a second device is available in all patients. A TEE examination with shunt diagnostic was performed in all patients at least six months after the procedure and showed complete closure of the PFO in 27 patients (69 %). A small residual shunt remained in nine, a moderate residual shunt in one and a large residual shunt

in two patients. In one patient with a moderate residual shunt a third closure device was implanted. A TEE six months later showed only a small residual shunt. One patient with a large residual shunt received a third occluder. This patient died 21 days after implantation of the third device due to an acute pericardial tamponade. The second patient with a large residual shunt declined to be treated with a third closure device and was sent to surgery. Both PFO devices were retrieved and the PFO was closed with a Patch. Surgery was uneventful. No complications, except for the pericardial tamponade described above, occurred during follow-up.

This analysis shows that implantation of a second PFO closure device is technically feasible. The complete closure rate is lower than after closure of a native PFO. There were no procedural complications. During follow-up one patient died due to an acute pericardial tamponade after implantation of a third closure device. No further complications were observed during follow-up.

8. Literaturverzeichnis

1. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta, G (1999) Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 52:1622-1625.
2. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, Rose SE, Goldman, ME (1995) The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 107:1504-1509.
3. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD (1984) 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.
4. Kerut EK, Truax WD, Borreson TE, Van Meter KW, Given MB, Giles TD (1997) Detection of right to left shunts in decompression sickness in divers. *Am J Cardiol* 79:377-378.
5. Konstadt SN, Louie EK, Black S, Rao TL, Scanlon P (1991) Intraoperative detection of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 74:212-216.
6. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosogeat Y (1988) Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 318:1148-1152.
7. Stendel R, Gramm HJ, Schroder K, Lober C, Brock M (2000) Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anesthesiology* 93:971-975.
8. DeCastro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, Beccia M, Colonnese C, Fedele F, Fieschi C, Pandian NG (2000) Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 31:2407-2413.
9. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM (1988) Patent Foramen Ovale in Young Stroke Patients. *Lancet* 7:11–12.

10. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, Loron PH, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y (1988) Prevalence of Patent Foramen Ovale in Patients with Stroke. *N Engl J Med* 318:1148–1152.
11. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP (2002) PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105:2625–2631.
12. Overell JR, Bone I, Lees KR (2000) Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 55:1172–1179
13. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A (2007) Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 357:2262–2268.
14. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism (1992) *Circulation* 86:1902-1908.
15. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E (2004) Does transcatheter closure of patent foramen ovale really ‘Shut the Door?’. *Stroke* 35:2140-2144.
16. Büscheck F, Sievert H, Kleber F, Tiefenbacher C, Krumdorf U, Windecker S, Uhlemann F, Wahr DW (2006) Patent foramen ovale using the Premere device: the results of the CLOSEUP trial. *J Interv Cardiol.* 19:328-333.
17. Fischer D, Fuchs M, Schaefer A, Schieffer B, Jategaonkar S, Hornig B, Drexler H, Meyer GP (2008) Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Paradoxical Embolism. Procedural and Follow-up Results after Implantation of the Starflex((R)) Occluder Device with Conjunctive Intensified Anticoagulation Regimen. *J Interv Cardiol.* 21:183-9.
18. Billinger K, Ostermayer S, Carminati M, DeGiovanni J, Ewert P, Hess J, Maymone-Martins F, Qureshi S, Salmon A, Schneider M, Wilson N, Sievert H (2006) HELEX septal occluder for transcatheter closure of patent foramen ovale: multicentre experience. *EuroIntervention.* 1: 465–471.

19. Spies C, Timmermanns I, Reissmann U, van Essen J, Schröder R (2008) Patent foramen ovale closure with the Intrasept occluder: Complete 6-56 months follow-up of 247 patients after presumed paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 71:390-395.
20. Chatterjee T, Petzsch M, Ince H, Rehders TC, Körber T, Weber F, Schneider H, Auf der Maur C, Nienaber CA (2005) Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism. *J Interv Cardiol* 18:173-179.
21. Cohnheim (1877) Thrombose und Embolie. Vorlesung über allgemeine Pathologie, Berlin, Hirschwald, Band 1 S. 175-177.
22. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA (1989). Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol.* 25:382–390.
23. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ (2003) Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 139:753-760.
24. Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, King ME, Lock JE, Palacios IF, Lang P (2000) Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 35:1311–1316.
25. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, Meier B (2000) Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 101:893– 898.
26. Sievert H, Horvath K, Zadan E, Krumdordf U, Fach A, Merle H, Scherer D, Schrader R, Spies H, Nowak B, Lissmann-Jensen H (2001) Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke. *J Interv Cardiol* 14:261–266.
27. Wahl A, Kunz M, Moschovitis A, Nageh T, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Windecker S, Meier B (2008) Long-term results after fluoroscopy

guided closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart* 94:336-341.

28. Vigna C, Inchingolo V, Giannatempo G, Pacilli MA, Di Viesti P, Fusilli S, Amico CM, Santoro T, Lanna P, Fanelli R, Simone P, Loperfido F (2008) Clinical and brain magnetic resonance imaging follow-up after percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Am J Cardiol* 101:1051-1055.

29. Muench A, Boccalandro F, Ellis K, Smalling RW (2005) Approaches to correct device malposition in percutaneous PFO closure: anatomical and technical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 64:338-344.

30. Martín F, Sánchez PL, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I, Scott N, Hung J, King ME, Buonanno F, Demirjian Z, de Moor M, Palacios IF (2002) Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 106:1121-1126.

31. Beitzke A, Schuchlenz H, Gamillscheg A, Stein JI, Wendelin G (2001) Catheter closure of the persistent foramen ovale: mid-term results in 162 patients. *J Interv Cardiol* 14:223-229.

32. Schwerzmann M, Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Mattle HP, Seiler C, Meier B (2004) Implantation of a second closure device in patients with residual shunt after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* 63:490-495.

33. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G (1996) Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* 46:1301-5.

34. Homma S, Sacco RL (2005) Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 112:1063-1072.

35. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P et al. (1996) 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* 47:1162-6.

36. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, Mc Gregor Cg, Mullany CJ, Puga FJ, Orszulak TA, Anderson BJ, Brown RD Jr, Schaff HV (1999) Surgical Patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 100:171-5.
37. Schneider B, Bauer R (2005) Is Surgical closure of patent foramen ovale the gold standard for treating interatrial shunts? An echocardiographic follow-up study. *J Am Echocardiogr* 18:1385-91.
38. Wöhrle J (2006) Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Lancet* 368:350 –352.
39. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ (2003) Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med.* 139:753–760.
40. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B (2004) Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 44:750 –758.
41. Kiblawi FM, Sommer RJ, Levchuck SG (2006) Transcatheter closure of patent foramen ovale in older adults. *Catheter Cardiovasc Interv.* 68: 136–142.
42. Alaeddini J, Feghali G, Jenkins S, Ramee S, White C, Abi-Samra F (2006) Frequency of atrial tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Invasive Cardiol.* 18:365–368.
43. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS (2004) Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: Review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 63:496–502.
44. Trepels T, Zeplin H, Sievert H, Billinger K, Krumdorf U, Zadan E, Horvath K. (2003) Cardiac perforation following transcatheter PFO closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 58:111-113.

45. Christen T, Mach F, Didier D, Kalangos A, Verin V, Trindade PT (2005) Late cardiac tamponade after percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 6:465–469.
46. Lange SA, Schoen SP, Braun MU, Schulze MR, Boscheri AF, Kittner T, Strasser RH (2006) Perforation of aortic root as secondary complication after implantation of patent foramen ovale occlusion device in a 31-year-old woman. *J Interv Cardiol* 19: 166–169.
47. Motreff P, Dauphin C, Souteyrand G (2008) Cardiac perforation and tamponade 3 months after transcatheter PFO closure by STARFlex device: A case report. *Catheter Cardiovasc Interv.* 15;71:412-416.