

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Review und Leitlinien für die
Diagnostik und den
interventionellen Verschluss des
persistierenden Foramen ovale (PFO)**

**// Review and guidelines for
diagnosis and interventional
closure of PFO**

Schuchlenz H, Pachler C, Binder R
Mair J, Toth GG, Gabriel H

Pre-Publishing Online

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – www.oegkm.net) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.



Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzenthemen sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatpender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

Weitere Informationen:
www.oegkm.net/kuki

Unterstützende Spenden erbeten an:
IBAN AT20 2011 1827 4316 6202

Review und Leitlinien für die Diagnostik und den interventionellen Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO)

H. Schuchlenz¹, C. Pachler¹, R. Binder², J. Mair³, G. G. Toth⁴, H. Gabriel⁵

Kurzfassung: Das persistierende Foramen ovale (PFO) ist eine Kommunikation zwischen dem rechten und linken Vorhof. Der interatriale Shunt wird typischerweise mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie diagnostiziert. Bei etwa einem Drittel der Patienten, bei denen ein akuter ischämischer Schlaganfall diagnostiziert wurde, wird keine eindeutige Ursache festgestellt. Man spricht von einem sogenannten kryptogenen Schlaganfall (CS). Diese Patienten haben mit größerer Wahrscheinlichkeit ein PFO als Patienten in der Allgemeinbevölkerung. Es wird vermutet, dass eine paradoxe Embolie durch das PFO eine Hauptursache für den CS ist, insbesondere bei jüngeren Patienten ohne kardio-zerebrovaskuläre Risikofaktoren für Schlaganfall. Es gab eine lang anhaltende kontroverielle Diskussion darüber, ob ein PFO interventionell verschlossen werden sollte oder nicht, um wiederkehrende Schlaganfälle bei mit CS diagnostizierten Patienten zu verhindern.

Nun gibt es eine klare Evidenz aus vier randomisierten Studien, dass der perkutane PFO-Verschluss

der Thrombozytenaggregationshemmung zur Vorbeugung von wiederkehrenden Schlaganfällen bei Patienten mit PFO und CS signifikant überlegen ist. Die Identifizierung und Quantifizierung von anatomischen und funktionellen PFO-Merkmalen durch die transösophageale Echokardiographie ist von besonderer Bedeutung, da der perkutane PFO-Verschluss als Sekundärprävention insbesondere für Personen mit einem PFO mit hohem Risiko indiziert ist.

Schlüsselwörter: persistierendes Foramen ovale, PFO, kryptogener Schlaganfall, CS, Sekundärprävention, perkutaner PFO-Verschluss.

Abstract: Review and guidelines for diagnosis and interventional closure of PFO. A patent foramen ovale (PFO) is a communication between the right and left atrium, typically diagnosed by transthoracic and transesophageal contrast echocardiography. In about a third of patients who are diagnosed with an acute ischaemic stroke, investigation finds no apparent cause. The so-called cryptogenic stroke (CS) patients

are more likely to have a PFO than patients in the general population. A paradoxical embolism through a PFO is hypothesized to be a leading cause of CS, especially in younger patients without cardio-cerebrovascular risk factors for stroke. It has been a long-running controversy as to whether a PFO should be closed or not to prevent recurrent strokes in patients diagnosed with CS.

Now there is evidence from four randomised studies that percutaneous PFO closure is superior to antiplatelet therapy for the prevention of recurrent strokes in patients with a PFO and a CS. The identification and quantification of anatomical and functional PFO characteristics by transesophageal echocardiography is of particular importance as percutaneous PFO closure is considered as the initial therapy especially for those with a CS and a high risk PFO. **J Kardiol 2019 (Pre-Publishing Online).**

Key words: patent foramen ovale, PFO, cryptogenic stroke, CS, secondary prevention, percutaneous PFO closure.

Abkürzungsverzeichnis

Embolic Stroke of Unknow Source = ESUS
 Intrakardiale Echokardiographie = ICE
 Orale Antikoagulation = oAK
 Persistierendes (offenes) Foramen ovale = PFO
 Thrombozytenfunktionshemmer = TFH
 Transkranieller Doppler mit Kontrast = cTCD
 Transösophageale Echokardiographie = TEE
 Transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel = cTEE
 Transthorakale Echokardiographie = TTE
 Transthorakale Echokardiographie mit Kontrastmittel = cTTE
 Valvula Eustachii = EV
 Vorhofseptumdefekt = ASD
 Vorhofseptumaneurysma = ASA

1. Präambel

Der Zusammenhang zwischen embolischem Insult unklarer Ursache und dem persistierenden Foramen ovale (PFO) sowie der Nutzen/die Effektivität des PFO-Verschlusses bzw. der optimalen Sekundärprävention war lange von widersprüchlicher Evidenz und/oder unterschiedlichen Meinungen gekennzeichnet. Nun ist der interventionelle PFO-Verschluss als Sekundärprävention nach paradox embolischem Insult mit einer **Empfehlung I** (Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist) und dem zugehörigen **Evidenzgrad A** (Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien und Meta-Analysen) gekennzeichnet. Diese Leitlinie ist eine Stellungnahme der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Die Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

Schwerpunkt dieser kardiologischen Leitlinie ist die echokardiographische PFO-Diagnostik/Risikostratifizierung, welche die Basis für die interdisziplinäre Diskussion des weiteren Prozederes der Patienten darstellt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Beschreibung des interventionellen PFO-Verschlusses sowie des periinterventionellen Managements.

Eingelangt am 2. April 2019; angenommen am 3. April 2019; Pre-Publishing Online: 13. Juni 2019

Aus: ¹Department für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Graz II; ²Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin am Klinikum Wels-Grieskirchen; ³Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck; ⁴Klinische Abteilung für Kardiologie, Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁵Klinische Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. Herwig Schuchlenz, Department für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Graz II, Göstinger Straße 22, 8020 Graz; E-Mail: herwig.schuchlenz@kages.at

■ 2. Einleitung

Das PFO ist eine anatomische Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof. Diese interatriale Verbindung erlaubt während des fetalen Kreislaufes dem durch die Plazenta oxygenierten Blut den Übertritt vom rechten Vorhof in den linken Vorhof und weiter in den großen Systemkreislauf. Nach der Geburt verwachsen das Septum primum und secundum zumeist. In ungefähr 25 % der gesamten Normalbevölkerung bleibt diese klappenähnliche Verbindung allerdings bestehen [1]. Damit besteht die potentielle Möglichkeit der gekreuzten (paradoxen) Embolie von venösen Thromben in den arteriellen Kreislauf bei Druckanstiegen im rechten Vorhof. Das PFO wird mit einer Reihe pathologischer Ereignisse in Zusammenhang gebracht. Vor allem wird seit geraumer Zeit die Kausalität eines PFO bei embolischem Schlaganfall unklarer Ursache (Embolic Stroke of Unknown Source = ESUS, früher kryptogener Schlaganfall), welcher ca. 40 % aller ischämischen Insulte ausmacht, intensiv studiert und zum Teil kontroversiell diskutiert [2, 3].

Trotz umfangreicher Exploration muss etwa $\frac{1}{3}$ aller akuten ischämischen Schlaganfälle als kryptogen bzw. ESUS klassifiziert werden [3]. In der Terminologie wird als „kryptogener“ Insult eine im CT /MRT abbildbare Ischämie bezeichnet (lakunäre Infarkte nicht inkludiert), deren Ursachen nicht durch eine Makroangiopathie (Gefäßeinengung > 50 %) der extra- oder intrakraniellen Hirnarterien oder durch eine kardiogene Ursache (Vorhofflimmern [VHFA], Kardiomyopathien, Vitien etc.) erklärt werden kann. Zahlreiche retrospektive Studien haben in der Vergangenheit schon den kausalen Zusammenhang mit einem ESUS beschrieben und den interventionellen PFO-Verschluss als beste Sekundärprävention vorgeschlagen [4]. Letztendlich haben 4 rezent publizierte randomisierte Studien im Langzeit-Follow-up definitiv bewiesen, dass bei Patienten < 60 Jahren (die DEFENSE-Studie hatte kein Alterslimit) mit ESUS der interventionelle PFO-Verschluss im Vergleich zur medikamentösen Sekundärprävention signifikant weniger Insultrezidive aufweist [5–8].

Die Daten von 6 randomisierten Studien (s. Tab. 5), die bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall den interventionellen

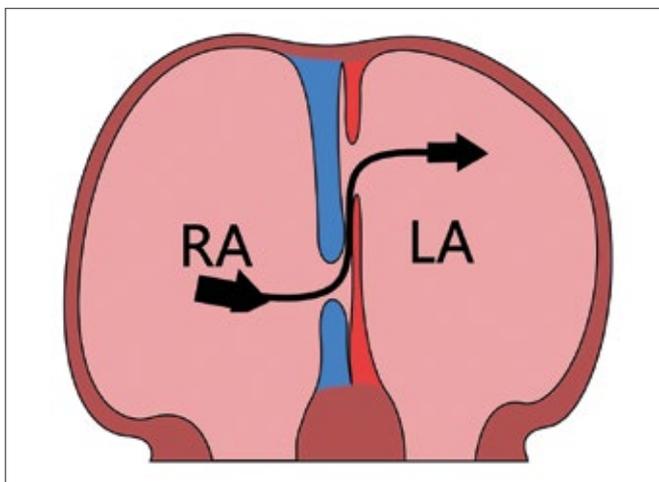


Abbildung 1: Entwicklung des Vorhofseptums, Septum primum linksatrial: rot, Septum secundum rechtsatrial: blau (siehe Text). © H. Schuchlenz

PFO-Verschluss mit der medikamentösen Sekundärprävention verglichen haben, liefern uns die Basis für eine evidenzbasierte Therapie. Insgesamt wurden 3560 Patienten inkludiert und > 13.850 Patientenjahre dokumentiert [9]. Obwohl sich die rezenten Studien untereinander im Design nicht zu 100 % decken (Patientenselektion, Deviceselektion, Bildgebung, Endpunkte etc.), zeigt sich im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie mit Plättchenhemmern eine konsistente Reduktion an Schlaganfallrezidiven bei Patienten mit interventionellem PFO-Verschluss. In Meta-Analysen reduzierte der PFO-Verschluss die Schlaganfallrezidivrate signifikant (HR, 0,30; 95%-CI: 0,13–0,68; $p = 0,004$) [9]. Noch ausgeprägter war die Schlaganfallreduktion, wenn nur Amplatzer- und Helex/Cardioform-Devices analysiert wurden (HR, 0,20; 95%-CI: 0,08–0,54; $p = 0,001$) [9].

Damit wurde der interventionelle PFO-Verschluss nach stattgehabtem ESUS zu einer Empfehlung Grad I, mit dem Evidenzgrad A aufgewertet.

■ 3. PFO Embryologie Epidemiologie

3.1. Entwicklung des Vorhofseptums

Während der embryonalen Zeit wird der primär gemeinsame Vorhof durch die Bildung zweier sich unvollständig überlappender Septen unterteilt. Zuerst entsteht links atrial aus zartem Gewebe das Septum primum, wobei ein zentraler Defekt (Ostium secundum) bestehen bleibt. Danach entwickelt sich rechtsatrial das dickere Septum secundum. Es wächst zwar über das Ostium secundum, trennt aber die Vorhöfe unvollständig. Durch diese türartige Öffnung, das sogenannte Foramen ovale tritt das durch die Plazenta oxygenierte Blut via Vena cava inferior (VCI) in das linke Atrium über (Abb. 1). Der *in utero* lebensnotwendige atriale Shunt wird durch die Eustachische Klappe (EV) und die Strömungsrichtung der Vena cava inferior verstärkt. Postnatal verwachsen das (dünne) Septum primum und das (dickere) Septum secundum zumeist. Es bleibt die Fossa ovalis, eine Eindellung im interatrialen Septum.

Der „Boden“ der Fossa ovalis wird vom ursprünglichen Septum primum, die wulstartige Begrenzung im antero-kranialen und posterioren Bereich (Limbus Fossa ovalis), vom Septum secundum gebildet. Bei unvollständiger Verschmelzung (im Bereich des Limbus der Fossa ovalis) bleibt eine schlitzartige Verbindung (= persistierendes Foramen ovale, PFO) bestehen. Die Prävalenz eines PFO beträgt nach Autopsiestudien zwischen 17 und 35 % [1]. Die PFO-Größe ist aufgrund der 3-dimensionalen Struktur, der dynamischen Veränderungen während des Herzzyklus und der intrathorakalen Druckschwankungen schwer zu bestimmen. Der Anteil an großen ventilartigen Verbindungen (6–10 mm) beträgt 6 % [1].

3.2. Vorhofseptumaneurysma (ASA)

Häufig ist das Vorhofseptum im Bereich der Fossa ovalis (v. a. das Septum primum) sehr mobil und unduliert atmungs- und herzfrequenzabhängig. Beträgt das Ausmaß der Exkursion mehr als 15 mm bzw. wölbt sich das Vorhofseptum über 10 mm von der Mittellinie nach rechts oder links, wird von einem Vorhofseptumaneurysma gesprochen [10–13] (Tab. 1; Abb. 2).

Tabelle 1: Vorhofseptumaneurysma (ASA)

PC-Trial	RESPECT-Studie	REDUCE-Studie	CLOSE-Studie	DEFENSE-Studie
15 %	10 %	Not defined	10 %	10 %

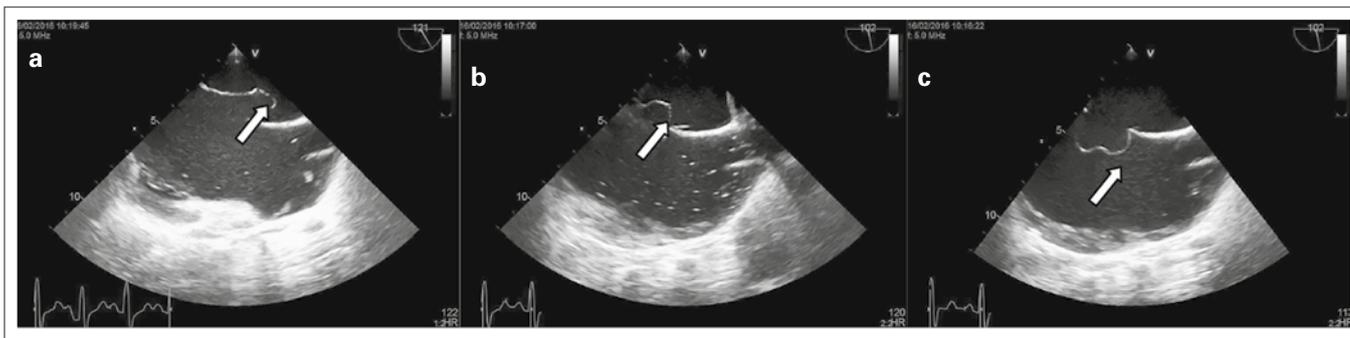


Abbildung 2: Vorhofseptumaneurysma: TEE-Studie, bikavaler Schnitt, PFO mit Vorhofseptumaneurysma (Pfeil)

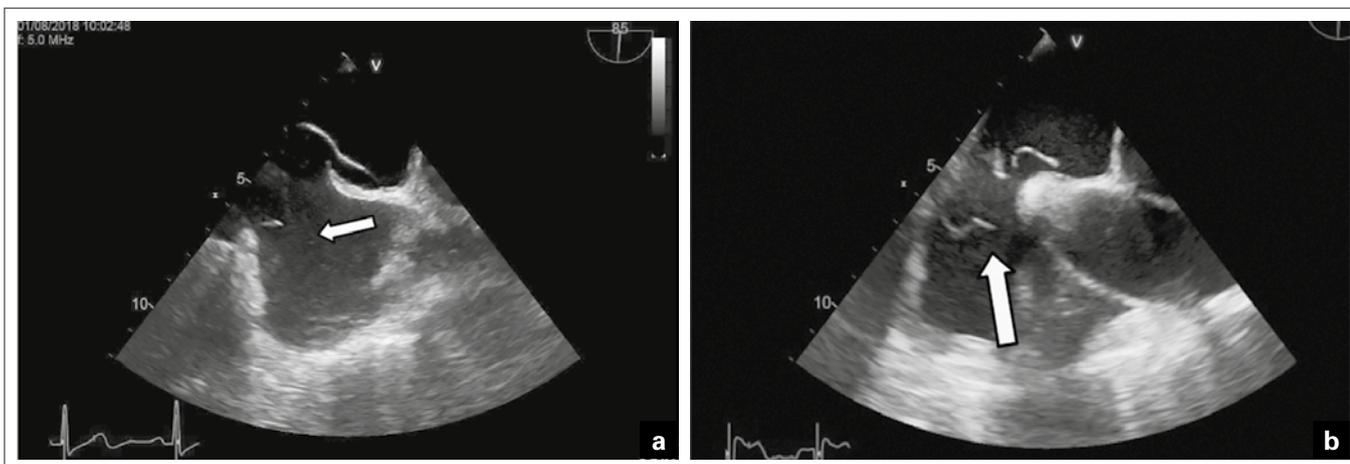


Abbildung 3: PFO mit kleiner (a) und großer Valvula Eustachii (b) (Pfeil).

3.3. Valvula Eustachii

Die Eustachische Klappe liegt anterior im Mündungsbereich der Vena cava inferior zum rechten Vorhof. Sie lenkt den Blutstrom der VCI in Richtung Fossa ovalis und ist ein häufig bestehendes Überbleibsel des fetalen Kreislaufes (Prävalenz 57 %). Häufig (ca. 70 %) ist sie außerdem mit einem PFO vergesellschaftet [14, 15] (Abb. 3).

■ 4. Diagnose und Quantifizierung des PFO

In der Echokardiographie müssen diverse Parameter zur Risikoevaluierung/Therapie des PFO beurteilt und beschrieben werden können (Abb. 4, Tab. 2).

Tabelle 2: cTTE und cTEE-Beurteilung des interatrialen Septums mit PFO-Charakteristika

- PFO-Größe (2D), Tunnel, Shunt mit Farbdoppler (FD) und mit Kontrastmittel (KM) in Ruhe und unter Valsava
- PFO-Abstand zu Aortenwurzel, Venae cavae, Klappenapparat
- Größe und Beweglichkeit des interatrialen Septums inklusive zusätzlicher Defekte
- Vorhandensein und Größe einer Valvula Eustachii
- Dicke des Septum primum und secundum

Die korrekte Identifizierung und Quantifizierung des PFO ist die grundlegende Voraussetzung für eine optimale Therapieplanung (Sekundärprävention) bei Patienten mit einem stattgehabten, klinischen Ereignis (ESUS) oder sonstiger relevanter systemischer paradoxer Embolie. Kontrastmittelunterstützte Ultraschalltechniken wie die transthorakale (cTTE) und transösophageale Echokardiographie (cTEE) sowie der transkranielle Doppler (cTCD) stellen die diagnostischen Methoden der Wahl dar [15–18].

4.1. Kontrastmittel-unterstützte transthorakale Echokardiographie (cTTE)

Die cTTE ist die am häufigsten verwendete initiale kardiologische Untersuchung bei Schlaganfallpatienten. Nach einer

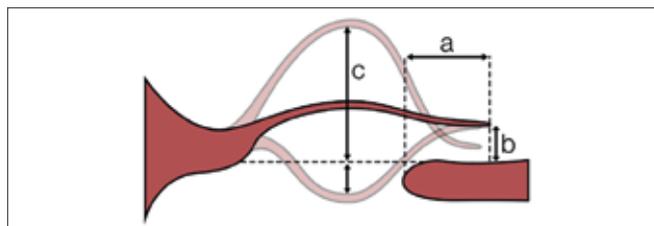


Abbildung 4: PFO mit Kanallänge (a), Größe = Distanz zwischen dünnem Septum primum und dickerem Septum secundum (b), sowie Vorhofseptumaneurysma (c). © H. Schuchlenz

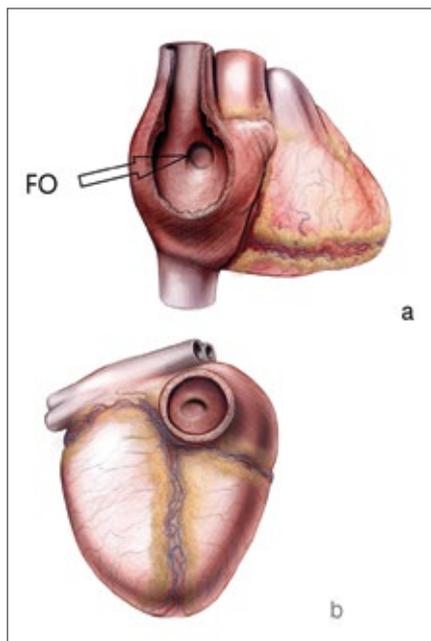


Abbildung 5: Fossa ovalis (FO) in der Frontalansicht (a) und von inferior (b). © H. Schuchlenz

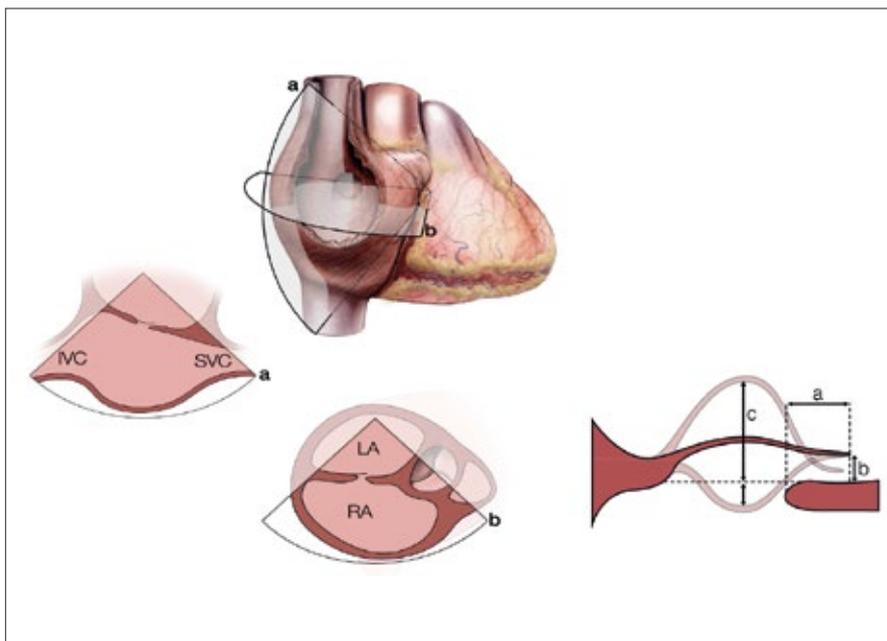


Abbildung 6: TEE-Schnittbilder: Bikavaler Schnitt (a), kurze Achse (b), PFO-Anatomie (c). © H. Schuchlenz

standardisierten Beurteilung der Dimension der Vorhöfe sowie der Herzkammern und deren Funktion ermöglicht die TTE die Diagnostik des Herzklappenapparates und eine grobe Beurteilung des Vorhofseptums. Diese Untersuchung erfolgt zur primären Suche nach einer kardialen Emboliequelle, da 20 % der ischämischen Insulte kardialer Natur sind [2, 3, 19, 20].

Die Kontrastmittel- (KM-) bzw. „Bubble“- Studie wird am besten im apikalen Vierkammerblick durchgeführt [21]. Ein PFO gilt als vorhanden, wenn mindestens ein Mikrobläschen in den linksseitigen Herzkammern innerhalb von 3 Herzzyklen nach der Füllung des rechten Vorhofes (RA) mit KM zu sehen ist. Die Injektion sollte auch unter einem Valsalva-Manöver durchgeführt werden, da dadurch die Empfindlichkeit dieser Methode signifikant erhöht wird. Praktisch werden z. B. 2 10-ml-Luerlockspritzen über einen Dreiwegehahn verbunden, 9 ml NaCl (oder Gelifusin) +1 ml Luft (alternativ ev. +1 ml Patientenblut) aufgeschäumt und während eines Valsalva-Manövers injiziert. Der Patient wird nach Injektion von 10 ml Kontrastmittel aufgefordert, in dem Moment das Valsalva-Manöver zu beenden, in dem die ersten Bläschen (Bubbles) im rechten Vorhof erscheinen, damit nimmt der intrathorakale Druck ab und der venöse Rückstrom zu. Die Sensitivität dieser Untersuchung ist sehr von der Compliance des Patienten abhängig, dieses Provokationsmanöver richtig durchzuführen [22].

Weiters ist die Sensitivität bei Kontrastapplikation über die Vena femoralis deutlich besser, da die Strömung hierbei über die Vena cava inferior direkt zur Fossa ovalis gerichtet ist (Abb. 5), während der Blutstrom der Vena cava superior eher zur Trikuspidalklappe gerichtet ist [15, 23]. Allerdings ist dieses Verfahren in der täglichen Routine aufgrund von praktischen und auch hygienischen Erwägungen nicht etabliert. Es ist umfassend beschrieben, dass diese Methode der Shunt-Detektion eine hohe Inter- und Intraobservervariabilität aufweist. Daher

sollte man mindestens 3 cTTE-Studien durchführen [24, 25]. Differentialdiagnostisch relevant ist, dass bei seltenen großen bzw. herznahen pulmonalen arteriovenösen Malformationen ebenfalls innerhalb von 3 Herzzyklen Bubbles im linken Vorhof erscheinen können [26, 27]. Komplementär ist immer eine transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel (cTEE) notwendig, da sie der goldene Standard der PFO-Diagnostik/Quantifizierung ist [22, 25].

4.2. Kontrastmittel-unterstützte transösophageale Echokardiographie (cTEE) (Abb. 6)

Es gibt derzeit keine standardisierte Methode zur Quantifizierung eines PFO mittels cTEE. Weitgehend etabliert, mit allerdings z. T. abweichender Anzahl der notwendigen Luftbläschen (= Bubbles) für die einzelnen Schweregrade, hat sich die in Tabelle 3 dargestellte Graduierung, welche von der cTCD-Methode abgeleitet wurde [28].

Die cTEE (Referenzmethode zur PFO-Diagnostik) erlaubt die Visualisierung des interatrialen Septums und damit auch eine direkte Darstellung eines PFO/Shunts, sowie die Differenzierung zu einem Vorhofseptumdefekt (ASD) bzw. einem pulmonalen Shunt. Weiters erlaubt die TEE eine genaue Charakterisierung (Risikostratifizierung) des PFO. Die Farb-Doppler-Flow-Messung in der TEE stellt ebenso eine sehr genaue Methode dar, den Blutfluss durch ein PFO zu dokumentieren, vorausgesetzt, man adaptiert die Aliasinggeschwindigkeit an die niedrigen Flussgeschwindigkeiten, welche in den Vorhöfen vorherrschen [15, 25]. Trotzdem sollte eine KM-Studie aufgrund der höheren Sensitivität und der Einfachheit der Durchführung immer komplementär durchgeführt werden. Alternativ bzw. additiv zur „funktionellen“ Quantifizierung des PFO mittels Kontraststudie (siehe Tab. 3) erlaubt die TEE die exakte Beurteilung der anatomischen Größe des PFO (maximale Separation von Septum primum und Septum secundum sowie die Länge der Überlappung, welche dem PFO-Kanal entspricht) [23, 28] (Abb. 4, 6).

Tabelle 3: cTTE/TEE-PFO-Graduierung

Grad	Bläschen („Bubbles“)	PC-Trial	RESPECT-Studie	REDUCE-Studie	CLOSE-Studie	DEFENSE-Studie
Kein PFO	0	0	0	0	0	
Kleines PFO	1–10	1–5	1–5	1–5	/	
Mittelgroßes PFO	10–20	6–10	6–20	6–25	/	
Großes PFO	> 20	> 20	> 20	> 25	> 30	2D-Diameter > 2 mm

Tabelle 4: 2D-TEE-PFO-Graduierung Septum-primum-secundum-Separation

Grad	Diameter (mm)	PC-Trial	RESPECT-Studie	REDUCE-Studie	CLOSE-Studie	DEFENSE-Studie
Kein PFO	0	/	0	0	0	
Kleines PFO	< 2	/	/	/	/	
Mittelgroßes PFO	2–4	/	/	/	/	
Großes PFO	> 4	/	/	/	/	> 2

Diese Messung korreliert sehr gut mit der invasiven Ballonmessung. Außerdem zeigt die anatomische Messung eine geringere Inter-/Intraobservervariabilität [27]. Ein PFO > 2 mm stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen Rezidivinsult dar [29]. Die Wertigkeit der 2D-Messung des PFO wurde in einer prospektiven Untersuchung bestätigt [30], in der DEFENSE-Studie angewandt und der Bubble-Quantifizierung vorgezogen [8] (Tab. 4).

Bei einer standardisierten TEE-Untersuchung [25] beginnt die Evaluierung des interatrialen Septums optimalerweise in der transversalen Ebene mittösophageal. Man startet bei 0° im Vierkammerblick und adaptiert die TEE-Bildgebungsebene in 5°-Schritten bis ca. 20° zur vollständigen Evaluierung des Vorhofseptums. Parallel zur 2D-Bildgebung sollte der Farbdoppler mit einer niedrigen Farbdoppler-Skala 35–40 cm/sec (Nyquist-Limit) zum Einsatz kommen, um den Fluss durch das PFO oder mögliche zusätzliche Defekte im Vorhofseptum zu identifizieren. In der kurzen Achse zwischen 30° und 50° sollte, falls vorhanden, das PFO neben der Aorta sichtbar gemacht werden. Die Rotation der Abbildungsebene in 15°-Schritten sollte die Abbildungsebene mit dem Pfad oder Tunnel des PFO verbinden. Aus diesem Blickwinkel kann die Länge des PFO-Tunnels beurteilt werden. In dieser Einstellung kann auch die Dicke des Septum secundum beurteilt werden. Eine gute Darstellung des PFO gelingt auch häufig im bikavalen Schnitt in einer Abbildungsebene zwischen 90° und 120° (Abb. 6a und b).

Sedierte Patienten können Schwierigkeiten haben, ein adäquates Valsalva-Manöver durchzuführen (deshalb sollte immer

primär eine cTTE oder cTCD komplementär durchgeführt werden). Wichtige anatomische Details des Vorhofseptums, die ausgewertet werden müssen, weil sie die Indikation und unter anderem die Verschlussdevicewahl beeinflussen können, sind die exakte Lage eines PFO (z. B. vornehmlich im vorderen oder oberen Teil der Fossa ovalis), Dicke und Ausmaß des Septum secundum, Gesamtlänge des Vorhofseptums, Länge des PFO-Tunnels, Größe des PFO (Separationsdistanz von Septum primum und secundum), der Shunt im Farbdoppler und/ mittels Kontraststudie, Distanz des PFO von den Vena cavae, Vorhandensein von Vorhofseptumaneurysmen oder einer Valvula Eustachii [14]. Die Valvula Eustachii kann für eine falsche negative Kontraststudie verantwortlich sein [15]. Da das PFO aber eine komplexe dynamische, dreidimensionale Struktur darstellt, ist es nicht verwunderlich, dass der Einsatz der Echtzeit-3D- (RT3D-) TEE im Vergleich zur 2D-TEE (Schnittbildtechnik) diese kardiale Struktur besser definiert [31].

Die neue 3D-Technologie erlaubt den direkten Blick auf das PFO und simultan auf das gesamte Vorhofseptum mit seinen Variationen und angrenzenden Strukturen.

Es muss jedoch angemerkt werden, dass die bisherigen Interventionsstudien mittels 2D-TEE durchgeführt wurden!

■ 5. PFO und paradoxe Embolie als potentielle Schlaganfallätiologie (Abb. 7)

Retrospektive Studien haben schon lange gezeigt, dass es eine signifikante Assoziation zwischen dem PFO und ESUS gibt

**Abbildung 7: TEE-Studie mit Thrombus „in transit“**

Tabelle 5: Kennzahlen bisheriger randomisierter Interventionsstudien

Studie (Patienten) Publikationsjahr	Mittleres Alter (gerundet)	Risiko-PFO	ASA	Großes PFO oder ASA als Einschlusskriterium gefordert	Device	Komplette Verschlussrate	Kontrollgruppe OAK:TFH %	Mittleres FU (Jahre)	IS/J Device %	IS/J Med %	RR %	AR/J %	D	M	VHFA %
CLOSURE I (909) 2012 [43]	46 ± 9	17 %	37 %	N	STARFlex	86 %	34:66		1,5	1,79	15	0,27	5,7	0,7	
PC-Trial (414) 2013 [45]	44 ± 10	19 %	24 %	N	Amplatzer-PFO-Occluder	96 %	30(21):79	4,1	0,12	0,84	86	0,72	2,9	1,0	
RESPECT (980) 2017 [7]	46 ± 10	50 %	36 %	N	Amplatzer-PFO-Occluder	94 %	22:78	5,9	0,58	1,07	46	0,49	4,4	1,9	
REDUCE (664) 2017 [6]	45 ± 9	81 %	20 %	N	Helix / ab 2012 => Cardioform Occluder	75 %	0:100	3,2	0,39	1,71	77	1,32	6,6	0,4	
CLOSE (663) 2017 [5]	43 ± 10	93 %	33 %	J	Amplatz STARFlex, Helix	93 %	0:100	5,3	0	1,15	100	1,15	4,6	0,9	
DEFENSE (120) 2018 [8]	54 ± 12	100 % PFO > 2mm	10 %	J	Amplatzer-PFO-Occluder	94 %	22:78	2,8	0	5,2	100	5,2	3,3	0,0	

PFO: offenes Foramen ovale, ASA: Vorhofseptumaneurysma, OAK: orale Antikoagulation, TFH: Thrombozytenfunktionshemmer, FU: Follow-up, IS/J: Insultrezidiv pro Jahr; RR: relative Risikoreduktion; AR: absolute Risikoreduktion, VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie, D: Devicegruppe, M: Medikationsgruppe

[4, 29, 30, 32–35]. Mehrere randomisierte Studien haben nun bewiesen, dass der Verschluss mehr embolische Rezidive verhindert als die medikamentöse Therapie mit Plättchenaggregationshemmern [5–8].

Von Julius Cohnheim wurde bereits 1877 auf der Grundlage von postmortalen Studien über diesen potenziellen Mechanismus einer paradoxen Embolie berichtet. Im Jahr 1988 wurde erstmals mittels cTTE in Fall-Kontrollstudien eine erhöhte Prävalenz von PFO bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall < 55 Jahren dokumentiert [32, 33].

Im Jahre 2007 bestätigte eine weitere Studie eine erhöhte Prävalenz von PFO bei kryptogenen Schlaganfallpatienten unabhängig vom Patientenalter [36].

Weiters wurden in etlichen retrospektiven und prospektiven Studien spezifische PFO-Merkmale beschrieben, welche mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko verbunden sind. So wurden u. a. die PFO-Größe, Rechts-Links-Shunt [37–39] bzw. der 2D-Diameter [29, 30] als unabhängige Risikofaktoren für ischämische Ereignisse, besonders für ein Schlaganfallrezidiv, dokumentiert.

Zusätzlich wurden die Rechts-Links-Shunt-Größe im Ruhezustand und nach einem Valsalva-Manöver sowie das Vorhandensein eines mobilen Septums (aber insbesondere ASA) mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [38–42].

Die ersten randomisierte kontrollierten Studien (RCTs) – CLOSURE I (STARFlex Occluder), RESPECT (Amplatzer-PFO-Occluder) und PC-Trial (Amplatzer-PFO-Occluder) [43–45] – konnten zwar einen Trend, aber keine signifikante Überlegenheit des PFO-Verschlusses gegenüber antithrombotischer Therapie (Antithrombozyten-Therapie oder Antikoagulantien) zur Vermeidung von Schlaganfallrezidiven beweisen. Kritisiert wurden diese ersten Studien unter anderem wegen ihrer Patientenselektion [43], der Devicewahl [43] sowie der kurzen Beobachtungsdauer [43, 44]. Meta-Analysen dieser ersten RCTs zeigten aber schon im Jahr 2013 eine signifikante Reduktion von Schlaganfallrezidiven, wenn der Amplatzer-Occluder als PFO-Verschluss-Device bei großen Shunts verwendet wurde [46, 47]. Die 4 kürzlich publizierten RCTs Langzeitanalyse der RESPECT-Studie [7], REDUCE [6], CLOSE [5] und DEFENSE-PFO [8] dokumentierten konsistent eine signifikant niedrigere Inzidenz von Schlaganfallrezidiven bei den in die PFO-Verschlussgruppe randomisierten Patienten im Vergleich zur medikamentösen Gruppe (Tab. 5).

Zusammenfassend gibt es jetzt für Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO eine ausreichende Evidenz, die zeigt, dass der interventionelle PFO-Verschluss der antithrombotischen Therapie hinsichtlich des Risikos eines Schlaganfallrezidives im Langzeit-Follow-up überlegen ist. Dementsprechend gibt es eine klare Empfehlung diverser europäischer Fachgesellschaften (Joint Task Force of European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI], European Stroke Organisation [ESO], European Heart Rhythm Association [EHRA], European Association for Cardiovascular Imaging [EACVI], Association for European Paediatric

and Congenital Cardiology [AEPC], ESC Working Group on GUCH, ESC Working Group on Thrombosis, European Haematological Society [EHA], European Underwater and Baromedical Society [EUBS]), ein PFO nach einer paradoxen Embolie zu verschließen [48].

Die 5-Jahres-Insultrezidivrate betrug 6 % bei den medikamentös behandelten Patienten vs. 1,8 % im Kollektiv mit interventionell verschlossenem PFO. Bei einer relativ niedrigen Schlaganfallrezidivrate von 1,2 % pro Jahr im medikamentösen konservativen Patientenkollektiv lag die „Number needed to treat“ (NNT) bei 24, um einen Schlaganfall mittels perkutanem Verschluss in 5 Jahren zu verhindern. Wenn man nur Patienten mit größeren PFO selektionierte, lag die NNT bei 18, wenn zusätzlich ein ASA vorlag, verringerte sich die NNT auf 13 [9, 49].

Um einen Insult oder eine TIA mittels PFO-Verschluss zu verhindern, lag die NNT bei 10,5 [50].

■ 6. Beurteilung der Kausalität

Ist es möglich, die Kausalität eines PFO-assoziierten Schlaganfalles zu bestimmen?

6.1. Alter

Die meisten Daten gibt es für Patienten < 55 Jahren, typischerweise findet sich eine signifikante Assoziation bei jungen Patienten ohne Komorbidität [51], allerdings liegen auch Publikationen vor, die bei Patienten > 55 Jahren eine signifikante Assoziation von PFO und Insult dokumentieren [36, 52, 53]. In der DEFENSE-Studie gab es keine Alterslimitation für den Einschluss, der älteste Patient war 66 Jahre [8].

6.2. Tiefe Beinvenenthrombose/pulmonale Embolie (TVT/PAE)

Venenthrombosen sind bei Erwachsenen relativ häufig. Stumme Thrombusbildungen im tiefen und oberflächlichen Venensystem sollen in einem Normalkollektiv mit einer Rate von ca. 4 %, in 10 % während jedes Langstreckenfluges und in 30 % perioperativ vorkommen [54, 55]. Diese Venenthromben können zahlreiche migrierende Embolien erzeugen und im Falle eines Rechts-Links-Shunts eine gekreuzte, systemische Embolie und einen Schlaganfall verursachen [56]. Der mittlere PFO-Durchmesser beträgt 4,9 mm [1]. Dies ist mehr als ausreichend, um den Durchtritt von Emboli zu ermöglichen, die groß genug sind, um eine Arteria cerebri media (mittlerer Durchmesser ca. 3 mm) bzw. die großen Hirnkortexäste (DM ca. 1 mm) zu verschließen [57].

Die pathophysiologische Grundlage stellt eine (meist klinische stumme) Thrombose der Bein-/Beckenvenen mit Verschleppung eines Thrombus über das PFO (gekreuzte Embolie) in den Systemkreislauf dar. Eine gleichzeitige tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT) und eine Pulmonalarterienembolie (PAE) sind aber oft nicht dokumentierbar [58–63].

Ein (häufig) negativer Befund (TVT oder PAE) schließt allerdings eine Thrombose/Embolie nicht aus, da auch ca. 30 % der Venographien bei dokumentierter symptomatischer PAE negativ sind [64, 65].

Tabelle 6: Anatomische/funktionelle Risikofaktoren für eine paradoxe Embolie/Größe eines PFO

- 2D-Durchmesser > 2 mm in der TEE
- Rechts-Links-Shunt > 20 Bubbles
- PFO kombiniert mit ASA (> 10 mm Undulationen), mobiles Vorhofseptum
- Eustachische Klappe, erhöhter RA-Druck

Eine negative Venographie oder auch ein negativer D-Dimer-Test können vor allem kleine Thromboembolien nicht ausschließen [66, 67], da mit den herkömmlichen Methoden 2–3 mm große Thromboembolien nicht detektierbar sind, die jedoch ausreichen, um eine Arteria cerebri media zu verschließen und einen schweren Insult zu verursachen [57–55, 58–79]. Klinisch sind somit alle Umstände, die mit einem Thromboserisiko verbunden sind (Immobilisation, Infektion, Gips an den UE, Langstreckenflug, perioperativ, Dehydration), in die kausale Risikostratifizierung mit einzubeziehen.

Der **RoPE-Score** (Risk of Paradoxical Embolism-Score) wurde in Zeiten unklarer Evidenz als Hilfe für die Wahrscheinlichkeit eines PFO-assoziierten Insultes entwickelt [80]. Dieser Score wurde aber in keiner randomisierten Studie evaluiert bzw. validiert. Der Score versucht (sinnvollerweise), primär ältere Patienten mit kardio-zerebrovaskulären Risikofaktoren v. a. mit atherosklerotischen Ursachen auszuschließen. Allerdings inkludiert er nicht die nunmehr in randomisierten Studien anerkannten morphologischen und funktionellen PFO- und VH-Septumrisikoparameter [80].

6.3. Hochrisiko-PFO

Risikostratifizierung eines gefundenen PFO: Hochrisiko-PFO = PFO mit höherer Rezidivrate (Tab. 6).

Patienten mit einem assoziierten ASA oder einem großen PFO (> 2 mm) bzw. Shunt (vor allem > 20 Bubbles) profitieren deutlicher von einem PFO-Verschluss [5–9]. Die Subgruppenanalyse der RESPECT-Studie zeigte keinen Vorteil des PFO-Verschlusses im Vergleich zur medikamentösen Sekundärprävention, wenn nur ein geringer Shunt dokumentiert wurde [7]. In der Gore-Reduce-Studie kam es bei den 120 Patienten mit einem geringen Shunt nur in 3 Fällen zu einem Rezidiv [6].

ASA

Einige Studien haben ein ASA mit einem ESUS in Verbindung gebracht, tatsächlich ist es aber eher ein Surrogatmarker für ein großes PFO [13]. In Meta-Analysen wird das ASA als eigenständiger Risikofaktor für einen Insult kontroversiell diskutiert [46–50].

6.4. CT-/MRT-Bildgebung

Typischerweise werden kortikale Insulte als embolisch angesehen, während die subkortikal liegenden lakunären Insulte meist die Folge von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie bedingter mikroangiopathischer Veränderung sind [20, 80–85]. Allerdings wird in einer rezenten Meta-Analyse der Verdacht geäußert, dass auch nicht-kortikale Infarkte embolischer Natur sein können [86] (Tab. 5).

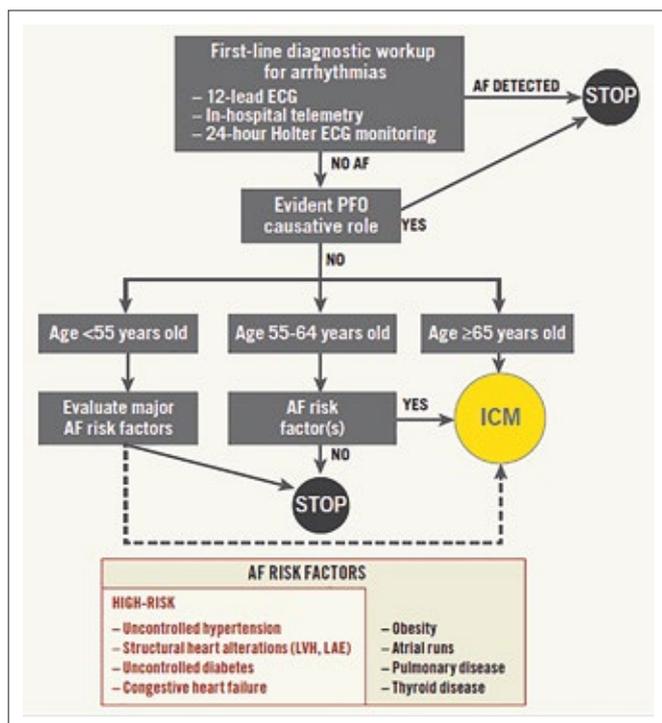


Abbildung 8: Empfohlener Abklärungsalgorithmus für VHFA. Nachdruck aus [48] mit Genehmigung der Oxford University Press.

7. Screening auf Vorhofflimmern

Jeder Patient mit ESUS sollte routinemäßig ein 12-Kanal-EKG sowie ein 24-h-EKG erhalten. Bezüglich weiterer Risikostratifizierung verweisen wir auf die Algorithmen der Joint Task Force of European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Stroke Organisation (ESO), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), ESC Working Group on GUCH, ESC Working Group on Thrombosis, European Haematological Society (EHA), European Underwater and Baromedical Society (EUBS) [48] (Abb. 8).

8. Mögliche Komplikationen eines PFO-Verschlusses (Tab. 7)

Die häufigste Device-assoziierte Komplikation ist eine VHFA (0,39–3,2 %) [5–7, 9, 43, 87–91]. Allerdings tritt diese, wenn überhaupt, vor allem periinterventionell auf und ist in der Regel selbstlimitierend. Wenn man in den Meta-Analysen die (nicht

Tabelle 7: Potentielle Komplikationen des interventionellen PFO-Verschlusses

VHFA 0,5–3 % (davon 76 % periinterventionell ohne Rezidiv)
Device-Thrombose (< 0,01 %)
Device-Embolisation (während der aktuellen randomisierten Studien 0 %, kann eher bei ASD-Verschlüssen vorkommen)
Endokarditis (< 0,01 %)
Restshunt 10–20 %
Perikardtamponade (< 0,01 %)
Hämatom/Pseudoaneurysma (Punktionsstelle)
Nickelallergie (< 0,001 %)
Luftembolisation (< 0,001 %)

mehr verfügbaren) Cardio Seal Occluder exkludiert, dann zeigt sich ein nur mehr nicht-signifikant erhöhtes periinterventionelles VHFA-Risiko für den Amplatzer-Occluder von 0,39 % vs. 0,26 % pro Jahr gegenüber der konservativen Gruppe (HR, 1,50; 95%-CI: 0,77–2,93; p = 0,24) [9, 47–50]. Der Gore-Cardioform-Septal-Occluder zeigte im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Sekundärprävention ein signifikant höheres (meist passageres) VHFA-Risiko (6,6 vs. 0,4 %; p > 0,001) [6].

Die „Number needed to harm“ (NNH) für eine interventionsassoziierte VHFA liegt laut einer rezenten Meta-Analyse bei 25, wobei nach 45 Tagen kein postinterventionelles VHFA-Risiko mehr vorhanden war. Die NNH nimmt somit nach dem Verschluss in den ersten Wochen zu, während die NNT über die Jahre abnimmt [47–50]. Retrospektive Studien dokumentierten, dass nur 3,8 % der Device-assoziierten atrialen Rhythmusstörungen in einer permanenten VHFA enden [88]. Als relevanter klinischer Endpunkt wurde in den randomisierten Studien ein Schlaganfallrezidiv durch eine vermutlich Device-assoziierte VHFA bei 0,1 % der Verschlusspatienten dokumentiert [87–93].

In der CLOSE-Studie wurde bei 11 von 238 (4,6 %) Verschlusspatienten eine paroxysmales passageres VHFA detektiert, welches innerhalb des ersten Monats nach dem Eingriff auftrat und danach in 24h-EKG-Kontrollen nicht mehr nachweisbar war. Im Mittel wurde bei diesen Patienten nach 6 Monaten eine orale Antikoagulation beendet [5]. Für die optimale Therapie der periinterventionell auftretenden VHFA liegen keine Daten vor. Die Patienten sollten nach Meinung der Autoren primär kardiovertiert und für ca. 3 Monate einer oralen Antikoagulation unterzogen werden, das weitere Management sollte nach mehreren 24h-EKG-Kontrollen festgelegt werden. Alternativ könnte die Implantation eines Loop-Recorders zur exakten Dokumentation von VHFA-Episoden bzw. der Absenz derselben und damit eine Beendigung der Antikoagulation in Erwägung gezogen werden [48].

8.1. Nickelallergie

Eine Nickelallergie ist allgemein sehr verbreitet, sie tritt in ca. 15–20 % der Bevölkerung auf und ist eine über die Haut vermittelte Typ-IV-Allergie. Sie stellt somit kein Modell für Implantations-assoziierte Beschwerdesymptomatiken dar, wie sie zum Beispiel bei der Implantation von Endoprothesen selten vorkommen können. Im Vergleich zur Oberfläche und Invasivität des Eingriffes stellen die PFO-Devices eine nahezu vernachlässigbare Größe dar. Sowohl der Amplatzer- als auch Gore-Septal-Occluder beinhalten Nickel, aufgrund der Struktur ist der Nickelgehalt und dessen Freisetzung beim Amplatzer-Occluder höher und dauert länger. Soweit aus der bisherigen Datenlage zu erheben ist, treten bei Patienten mit einer bekannten Nickelallergie und interventionellem PFO-Verschluss Hypersensitivitätsreaktionen, die eine chirurgische Explantation erfordern, extrem selten auf. Unspezifische thorakale Beschwerden werden bei diesen Patienten, wenn auch ganz selten, dennoch häufiger beschrieben. Eine Nickelallergie stellt keine absolute Kontraindikation für den PFO-Verschluss dar, in ausgewählten Fällen mag eine Austestung (<https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/allergie/typ-iv-allergien.html>) sowie die Wahl eines Gore-Occluders sinnvoll sein [94–100].

■ 9. Subgruppenanalysen

Obwohl man schon lange vermutet, dass der kryptogene Schlaganfall bei PFO eine Konsequenz einer kleinen venösen Thrombose mit paradoxer Embolie ist, und es eine klare Evidenz gibt, dass eine OAK den TFH in der Therapie und Prävention von venösen Thromboembolien überlegen ist, wurde bisher in den neurologischen Standards weiterhin ein TFH als Sekundärprävention bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO empfohlen [101–103].

Argumentiert wurde diese Empfehlung mit den Ergebnissen der PICCS- (PFO in Cryptogenic Stroke-) Studie, einer Substudie der WARSS (Warfarin versus Aspirin Stroke Study) [104]. In dieser Studie wurde keine Assoziation zwischen PFO, ASA und kryptogenem Schlaganfall gefunden, weiteres gab es keinen signifikanten Unterschied in der Schlaganfallrezidivrate bei Patienten unter OAK oder TFH. Diese Studie zeigte aber zahlreiche Limitationen: Die Patientenzahl war gering (98 Patienten wurden in einen TFH- und OAK-Arm randomisiert, Ziel-INR war zwischen 1,4 und 2,8 (30 % waren nicht im Ziel-INR), mittleres Alter 59 ± 12 Jahre, Patienten zeigten eine hohe Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren (somit wurden auch arteriosklerotische und lakunäre Insulte inkludiert), das Vorhandensein eines PFO wurde retrospektiv von einem Untersucher anhand von Videoaufnahmen (monoplane TEE) analysiert. Bei allen bisher randomisierten Interventionsstudien, die den PFO-Verschluss mit alleiniger Medikation (TFH und/oder oralen Antikoagulation) verglichen, kristallisierte sich vor allem beim Vergleich mit TFH ein signifikant deutlicherer Unterschied heraus (HR, 0,19; 95%-CI: 0,06–0,56; $p = 0,003$) [5, 7, 9, 48–50].

In der RESPECT-Studie zeigte sich in einer Sub-Analyse kein Vorteil für den interventionellen PFO-Verschluss, wenn die Kontrollgruppe unter OAK stand [7].

Ebenso zeigte sich in der CLOSE-Studie nur ein signifikanter Benefit, wenn die Kontrollgruppe mit TFH therapiert wurde, nicht aber im Vergleich zur OAK (HR, 1, 32; 95%-CI: 0,43–4,03) [5].

In der REDUCE-Studie (die nur TFH in der Kontrollgruppe zuließ) zeigte sich im Vergleich zu den anderen Studien mit OAK in der Kontrollgruppe ein deutlich größerer Benefit für den PFO-Verschluss [6].

In einer Meta-Analyse, welche die Data der NAVIGATE-ESUS-Studie mit denen der PICCS- und CLOSE-Studie kombinierte, zeigte sich für Patienten mit ESUS und PFO ein signifikanter Vorteil für eine orale Antikoagulation im Vergleich zu TFH, Odds ratio 0,48 (95%-CI: 0,24–0,96; $p = 0,04$) [105].

In weiteren Meta-Analysen zeigte sich ebenso, dass bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall der interventionelle PFO-Verschluss der OAK ebenbürtig

und die OAK der TFH überlegen ist [107] (Abb. 9). Der Vorteil des Verschlusses reduzierte sich, wenn die Anzahl der oral antikoagulierten Patienten in der Kontrollgruppe anstieg. Das Risiko einer schweren Blutung war allerdings in der OAK-Gruppe höher als in der Verschlussgruppe [106, 107].

Ebenso zeigt die im europäischen PFO-Positionspapier präsentierte Meta-Analyse die Überlegenheit der OAK über die TFH [48]. Da die Rezidive am häufigsten früh nach dem Indexereignis auftreten, sollten Patienten bis zum Verschluss oral antikoaguliert, bzw. einer Therapie mit niedermolekularen Heparinen unterzogen werden [107].

■ 10. Management der Patienten mit PFO-assoziierten Insulten

Es wird empfohlen, dass sich ein Brain-Heart-Team (Neurologen und Kardiologen) und Patienten an einer gemeinsamen Entscheidungsfindung beteiligen und dabei Nutzen und Risiken der Therapieoptionen diskutieren [48].

10.1. Eingriff und Implantationstechnik

Geschichte

Der erste minimal-invasiv perkutane Verschluss eines PFO wurde 1987 publiziert [108]. Lock et al. hatten den „Rashkind PDA Occluder“ verwendet, welcher primär für den interventionellen Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus (Botalli) entwickelt wurde. Das Ursprungsmodell des CardioSEAL – und später des STARFlex-Verschlussystems – war das 1989 erschienene Clamshell, welches bereits mit 2 Schirmchen (linksatrial und rechtsatrial) ausgestattet war [109]. Allerdings fielen dieses Modell und der CardioSEAL durch eine erhöhte Komplikationsrate (Thrombosierung des Implantats, Fraktur des Verbindungsstegs) auf, weshalb die Weiterentwicklung zum STARFlex erfolgte [110, 111] (Abb. 10). Dieser wurde 1999 auf den Markt gebracht. Seit der publizierten CLOSURE-I-Studie [43] wurde auch dieses System (erhöhte Thrombogenität und VHFA-Rate) vom Markt genommen [112–115].

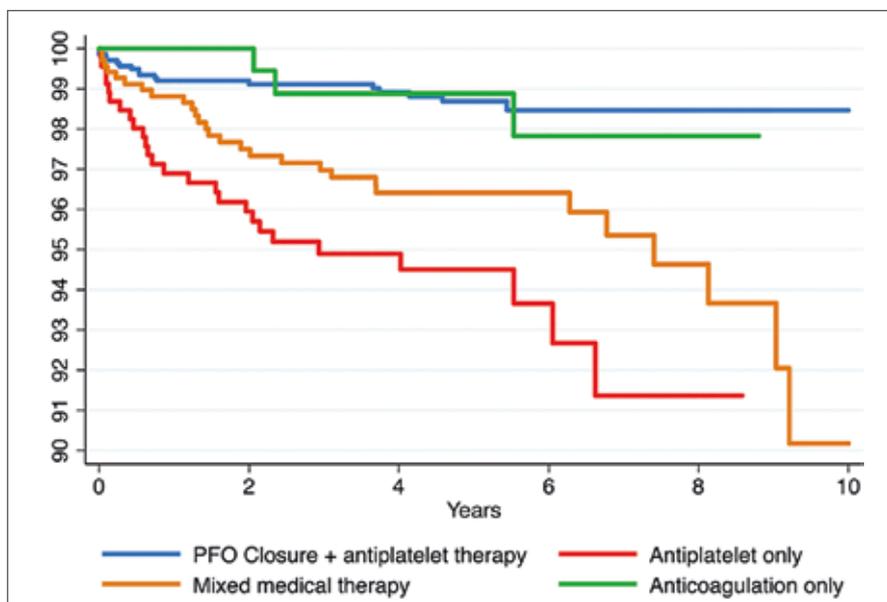


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Rezidive unter verschiedenen Sekundärpräventionen, Meta-Analyse. Nachdruck aus [107] mit Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.



Abbildung 10: STARflex CardioSEAL®-Occluder (NMT Medical, Boston, MA, USA; Firma wurde 2011 aufgelassen.)

Der Helix-Occluder erhielt im Juli 1999 nach 4-jähriger Entwicklung die Zulassung für die Verwendung am Menschen [116–118].

Der Amplatzer-Occluder wurde für das PFO modifiziert und das erste Mal von B. Meier am 10. September 1997 im Beisein von Kurt Amplatz implantiert [119]. Im randomisierten Vergleich von 3 verschiedenen Devices (CardioSEAL-STARflex-Occluder [C]; Amplatzer-PFO-Occluder [A] und Gore-Helix-Occluder [H]) zeigten sich bei C mehr Devicethrombosen als bei A und H (C: 5,0 %; A: 0 %; H: 0,5 %), sowie mehr VHFA (C: 12,3 %; A: 3,6 %; H: 2,3 %). Damit wurden die Erkenntnisse einer 2004 publizierten retrospektiven Studie bestätigt [120–122].

Technik

Hier wird auf die beiden derzeit am häufigsten verwendeten Devices eingegangen, welche auch in den randomisierten Studien verwendet wurden (Amplatzer-PFO-Occluder und Gore-Helix- bzw. Cardioform-Occluder).

Das Vorgehen ist bei beiden Devices grundsätzlich ähnlich, weicht aber je nach Hersteller etwas ab. Während beim Gore-Cardioform-System das gesamte Verschlussystem mit montiertem Schirm zusammen geliefert wird, werden beim Amplatzer-PFO-Occluder das notwendige Schließensystem (8–9 Fr), der Steuerdraht (man muss das gewählte Schirmchen selbst an dem Steuerdraht montieren), die Ladeschleuse und das Y-Verbindungsstück gesondert vom Occluder geliefert.

Periinterventionell ist eine Antibiotikaphylaxe mit z. B. Cefuroxim 1,5 g i. v. indiziert. Nach Legen der Schleuse in die Femoralvene werden 70–100 IE/kg/KG unfraktioniertes Heparin verabreicht. Die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT) sollte bei ca. 200–250 Sekunden liegen. In der Routine hat sich bei Normalgewichtigen eine Bolusgabe von 5000 IE UFH etabliert, ACT-Messungen und zusätzliche Heparinboli sind nur bei

prolongierter Intervention angezeigt. Meist ist der Eingriff spätestens nach einer halben Stunde beendet. Ein 6F-Multi-Purpose-Katheter wird unter Durchleuchtung mittels eines 0,035 J-Führungsdraht über die IVC in den rechten Vorhof platziert, und über das PFO in den linken Vorhof bis in die obere linke Lungenvene vorgeschoben. Dies gelingt in der Regel problemlos, da der Verlauf der Vena cava inferior (bzw. ihr Blutstrom) direkt in die Region der Fossa ovalis führt. Das interatriale Septum liegt wie ein Schrägdach über der IVC-Einmündung (Abb. 2b). Nur bei anatomischen Besonderheiten (z. B. ASA) kann zur Sondierung des PFO ein hydrophiler Führungsdraht notwendig sein.

Nach erfolgreicher Lagekontrolle (Oxymetrie, Angiographie) erfolgte der Austausch des Multi-Purpose-Katheters gegen einen 0,035 Zoll starken Führungsdraht. Über diesen Führungsdraht wird dann die Amplatzer-Schleuse mit Dilatator oder das Cardioform-System (nachdem hier das Schirmchen luftfrei im Wasserbad in die Schleuse zurückgezogen wurde) geführt. Beim Amplatzer-System wird dann das entsprechende Device auf den Führungsdraht geschraubt und im Wasserbad unter Vermeidung von Luftbläschen in das Ladesystem gezogen und danach in eine zumindest 8- oder 9-French-Schleuse geschoben, nachdem der Dilatator entfernt wurde. Die Schließenspitze soll maximal am Eingang der linken oberen Lungenvene zu liegen kommen. Der PFO-Occluder wird dann bis zur Schließenspitze vorgeschoben.

Die korrekte Lage des Systems wird unter Durchleuchtung und gegebenenfalls simultan unter laufender 2D- oder 3D-TEE-Untersuchung oder intrakardialer Echokardiographie (ICE) kontrolliert. Durch langsames Vorschieben des Steuerdrahts wird die linksatriale Scheibe des Systems aus der Schleuse geschoben und dann das gesamte System zurückgezogen, bis sich die linksatriale Scheibe an das Septum anlagert. Danach erfolgt die Freigabe der rechten Scheibe durch weiteren Rückzug der Schleuse.

Zur weiteren Lagekontrolle dienen die kontinuierlich laufende TEE-Untersuchung sowie die Durchleuchtung. Es gibt erfahrene Zentren, die auf eine TEE bzw. ICE verzichten [122]. Bis zu diesem Punkt können alle vorangegangenen Schritte rückgängig gemacht und ggf. eine Neupositionierung des Systems vorgenommen werden. Anschließend erfolgt beim Amplatzer-System durch Lösen der Schraubverbindung zwischen Steuerdraht und rechter Scheibe die komplette Freigabe des Verschlussystems. Beim Cardioform-System erfolgt nun das Lösen der Arretierung. Danach besteht theoretisch noch die Möglichkeit, bei Bedarf das System mit dem Rückholfaden zu bergen. Nach Entfernung der Schleuse wird ein leichter Druckverband für die Dauer von ca. 3–6 Stunden angelegt.

Verschlussdevices

Amplatzer-PFO-Occluder

Der Amplatzer-PFO-Occluder (Abb. 11) (verfügbar in den Größen 18, 25, 30, 35) besteht aus 2 selbstexpandierenden Scheiben (mit Polyester aufgefülltes Nitinolgeflecht), die über einen flexiblen Steg von 3 mm Durchmesser und 8 mm Länge miteinander verbunden sind. Den 25-mm- und 35-mm-Occluder gibt es mit einer kleineren linksatrialen Scheibe (18



Abbildung 11: Amplatzer® PFO-Occluder. Amplatzer is a trademark of Abbott or its related companies. Reproduced with permission of Abbott, ©2019. All rights reserved.

und 25 mm). Beim 18-mm- und 30-mm-Occluder sind beide Scheiben immer gleich groß, den 25-mm- und den 35-mm-Occluder gibt es auch fakultativ mit identer rechts- und linksatrialer Scheibengröße (diese werden als Amplatzer „Cribriform“ bezeichnet). Bei vollständiger Entfaltung nimmt der Verschluss die Konfiguration einer Doppelscheibe an, die den Blutaustausch zwischen rechtem und linkem Atrium verhindert. Der Abstand vom PFO zur Aortenwurzel sollte mittels TEE im Bereich 0° – 45° , der Abstand von der PFO zur Öffnung der oberen Hohlvene (SVC) im bikavalen Schnitt (Bereich 80° – 125° , um die Verkürzung der SVC zu minimieren) kontrolliert werden (Abb. 6). Das PFO liegt aber typischerweise an der antero-superioren Begrenzung des interatrialen Septums und damit im Bereich der Aortenwurzel. Laut Produktbeschreibung der Firma sollte der Abstand zur Aortenwurzel mindestens 9 mm betragen, um ein 18-mm-Device zu implantieren. Laut einer Autopsiestudie der Mayo Klinik würden nur 34 % aller PFO-Patienten diese Kriterien erfüllen [123]. Die Devicegröße für den PFO-Verschluss kann man selektionieren, indem man die taillierte Ballontaille („Stop-Flow“-Technik, Durchleuchtung, TEE) verdoppelt, die durch einen steifen Führungsdraht gespreizte Distanz zwischen Septum primum und Septum secundum (TEE, ICE) oder am häufigsten nach TEE-Messungen wählt.

In der RESPECT-Studie erhielten 80 % der intervenierten Patienten einen 25er-Amplatzer-Occluder. Eine Erosion nach einem Amplatzer-PFO-Verschluss ist ein extrem seltenes Ereignis. In der RESPECT-Studie kam es zu keiner einzigen nachgewiesenen Erosion [7].

Bei nicht-klinischen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Amplatzer-Implantate MR-kompatibel sind. Patienten mit Amplatzer-Implantaten können sich laut Hersteller unmittelbar nach dem Eingriff unter den folgenden Umständen sicher einem MRT-Scan unterziehen: statisches Magnetfeld mit einer

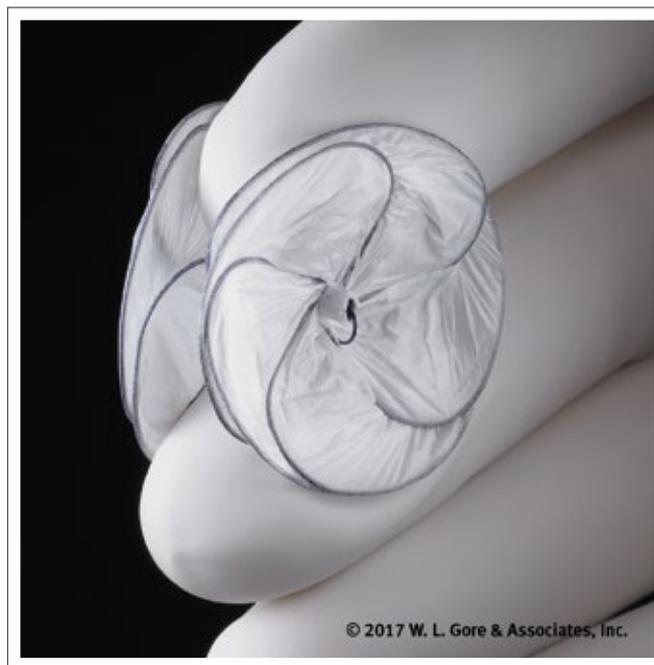


Abbildung 12: Gore®-Cardioform-Occluder (GSO). Nachdruck mit Genehmigung der W. L. Gore & Associates GmbH.

Feldstärke von maximal 3 Tesla, Raumgradient-Feldstärke von maximal 720 G/cm.

Gore-Cardioform-Occluder (GSO)

Der Gore-Cardioform-Septumverschluss (Abb. 12) (eine Weiterentwicklung des Helex-Occluders) besteht aus dem implantierbaren Verschlusssystem und einem Einführsystem. Das Schirmchen besteht aus einem platingefüllten Drahtgerüst aus Nickel-Titan (Nitinol), das mit expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) bespannt ist. Die Oberfläche des ePTFE ist hydrophil behandelt. Bei vollständiger Entfaltung nimmt der Verschluss die Konfiguration einer Doppelscheibe an, die den Blutaustausch zwischen rechtem und linkem Atrium verhindert. Das Einführsystem besteht aus einem Einführungskatheter mit einer Arbeitslänge von 75 cm und einem Außendurchmesser von 10 Fr, der mit einem Griff verbunden ist. Der Griff unterstützt das Laden, Entfalten und Arretieren des Devices. Bei Bedarf erlaubt der Griff außerdem eine Neupositionierung und die Rückholung des Verschlusses mithilfe des Rückholfadens.

Der Verschluss ist in Durchmessern von 15, 20, 25 und 30 mm erhältlich. Der Verschluss wird unter Anwendung konventioneller Kathetereinführtechniken und gegebenenfalls mithilfe eines Führungsdrahts mit einem Durchmesser von 0,035 oder 0,025 durchgeführt. Bei Verwendung eines Führungsdrahtes ist zumindest eine 11-F-Einführschleuse notwendig.

Der Hersteller, der nicht zwischen ASD und PFO differenziert (ein spezielles ASD-Device ist in Entwicklung/Erprobung) empfiehlt in der Gebrauchsanweisung, den „Septumdefekt“ unter Durchleuchtung oder Ultraschall mittels „Stop-Flow“-Ballontechnik auszumessen (ein mit Kontrastmittel gefüllter, elastischer Ballon wird in den Defekt eingeführt und vorsichtig mit Kontrastmittelmischung [1:3 oder 1:4] gefüllt, bis kein Blutfluss mehr durch den Defekt stattfindet [Kontrolle in der TEE FD]).

Der Durchmesser des Ballons kann dann entweder mittels TEE oder mittels kalibrierter Durchleuchtung gemessen werden. Die geeignete Verschlussgröße sollte unter Berücksichtigung der folgenden Empfehlungen für den Defekt gewählt werden: Das Größenverhältnis Verschluss zu Defekt sollte mindestens 1,75:1 betragen. Der maximale Ballondurchmesser des Defekts (Taille des Ballons unter „Stop-Flow“-Technik) darf 17 mm nicht überschreiten. Um sicherzustellen, dass in den Atrien genügend Platz für die Scheiben vorhanden ist, sollte der ausgewählte Verschlussdurchmesser maximal 90 % der gemessenen Septumlänge betragen.

Es gibt für dieses Device bisher noch keine dokumentierte Erosion (wobei es für dieses Device nicht so lange dokumentierte Langzeitbeobachtungen gibt und im Vergleich zum Amplatzer weniger implantiert wurden). Die Ränder des Septumgewebes rund um den Defekt müssen ausreichend groß und zusammenhängend sein, um einen Vorfall der Scheiben durch den Defekt und eine embolische Verschleppung des Verschlusses zu verhindern.

In nicht-klinischen Prüfungen hat sich der Gore-Cardioform-Septumverschluss als bedingt MRT-kompatibel erwiesen. Es kann unmittelbar nach der Platzierung ohne Bedenken eine MRT unter den folgenden Bedingungen durchgeführt werden: statisches Magnetfeld 3 bzw. 1,5 Tesla, Raumgradient-Feldstärke: maximal 720 Gauss/cm.

10.2. Eingriff in Sedoanalgesie mit TEE, TTE oder ICE?

Während der interventionelle ASD-Verschluss meist mittels TEE kontrolliert wird und damit in der Regel eine Allgemeinanästhesie durchgeführt wird, gibt es beim interventionellen PFO-Verschluss kein einheitliches Vorgehen, wiewohl der TEE-Einsatz von den Deviceherstellern empfohlen wird. Der Eingriff kann natürlich auch mittels ICE ohne notwendige Narkose durchgeführt werden. Viele Zentren führen den Eingriff erfolgreich auch nur unter Durchleuchtung ohne ICE oder TEE durch [123].

Es gibt keinen Konsens betreffend den Empfehlungen für das anästhesiologische Management von Patienten während interventioneller PFO-Verschlüsse. Die anästhesiologische Vorgehensweise variiert stark zwischen den einzelnen Zentren [124, 125]. Mehrere Überlegungen sind bei der Auswahl des geeigneten Verfahrens zu berücksichtigen:

- 1.) Patientenkomfort-bezogene Überlegungen: Angst, Stress und Schmerzvermeidung, Toleranz gegenüber der eventuellen transösophagealen Echokardiographie (vermeiden von Husten und Würgen).
- 2.) Operator- und interventionsbezogene Überlegungen: ausreichend ruhige Bedingungen während der Intervention, Rückenlage, notwendige Bildgebung (Fluoroskopie und Echokardiographie entweder transthorakal, transösophageal oder selten intrakardial).
- 3.) Patientensicherheit-bezogene Überlegungen: Atemwegsprobleme, Aspirationsrisiko, Detektion und Management von Komplikationen: u. a. Arrhythmien, Blutung an der Einstichstelle, Herzbeutelamponade, Luftembolien, Insult, Device-Migration.

- 4.) Mitarbeiter-bezogene Überlegungen: vor allem Nähe und Expositionszeit gegenüber Röntgenstrahlung.
- 5.) Ökonomische Überlegungen: Material- und Medikamentenkosten, Umlagerungszeiten.

Die Bandbreite der beschriebenen Verfahren reicht von leichtem Dämmer Schlaf („conscious sedation“) mit lediglich anästhesiologischem Back-up bei Komplikationen über tiefe Analgosedierung bis zu Allgemeinanästhesie mit Intubation.

Die jetzige Datenlage rechtfertigt es nicht, eines dieser Verfahren gegenüber den anderen zu empfehlen. Fällt die Entscheidung zugunsten einer Analgosedierung, kann diese mittlerweile durch publizierte Studien untermauert werden. Für das praktische anästhesiologische Vorgehen relevant sind vor allem das Atemwegsmanagement bei liegender TEE-Sonde und die dabei für den Eingriff notwendige Rückenlage. Lipiec et al. haben in ihrer Studie an 122 Patienten gezeigt, dass ein perkutaner PFO- bzw. ASD-Verschluss mit 2D/3D-TEE-Bildgebung in Analgosedierung (Fentanyl-/Midazolam-Bolusgabe), aber ohne Allgemeinanästhesie möglich und sehr erfolgreich ist [124]. Desai et al. haben bei 43 Patienten die erfolgreiche Analgosedierung bei interventionellen ASD-Verschlüssen und TEE-Guidance mit Dexmedetomidin beschrieben [126]. Wichtig ist in diesem Fall dennoch, die personellen und ausstattungs-mäßigen Voraussetzungen für eine Konversion zur Allgemeinanästhesie und Intubation bereitzuhalten und den Patienten hierüber ausreichend aufzuklären.

Die Vorteile der Allgemeinanästhesie sind unter anderem: gesicherter Atemweg, in der Regel wenig Notwendigkeit einer Manipulation am Atemweg während der Intervention und damit größerer Abstand des Personals zum Strahlengang bei Durchleuchtung. Die Vorteile der Analgosedierung sind unter anderem: raschere Erholung des Patienten, frühere Erkennung von v. a. neurologischen Komplikationen (Insult, TIA), Vermeidung von Husten und Pressen im Rahmen der Extubation, welches zu einer frühen Device-Migration führen könnte, weniger postinterventionelle anästhesiologische Komplikationen, kürzere Eingriffsdauer, schnellere Umlagerungszeiten und geringere Kosten.

Voraussetzungen für jedes Verfahren sind eine strukturierte präinterventionelle Abklärung und Risikostratifizierung des Patienten mittels Anamnese, klinischer und daraus eventuell abgeleiteter notwendiger technischer Untersuchung [127] sowie eine ausführliche Aufklärung des Patienten. Eine entsprechende Nüchternheit der Patienten und ein adäquates Monitoring (EKG, Pulsoxymetrie, in der Regel nicht-invasive Blutdruckmessung, Kapnographie [auch orientierend in der Ausatemluft bei Analgosedierung]) müssen gewährleistet sein. Zumindest ein sicherer venöser Zugang, der unabhängig von der Intervention ist (nicht Interventionsschleuse), ist nötig. Die räumlichen Voraussetzungen sowie ausgebildetes Personal sind notwendig, um die Patienten postinterventionell bis zum ausreichenden Abklingen der sedierenden Medikamente zu überwachen, sowie allgemeine postanästhesiologische und spezielle interventionsabhängige Komplikationen (Nachblutungen an der Einstichstelle, Herzrhythmusstörungen etc.) zu erkennen.

10.3. Follow-up

Für 6 Monate ist eine Endokarditisprophylaxe indiziert. Nach 3–6 Monaten sollte eine TTE- (bei Bedarf TEE-) Kontrolle durchgeführt werden.

Die Patienten sollten standardmäßig am Tag der Entlassung eine TTE und eine 12-Kanal-EKG erhalten, dann je nach Komorbidität jährlich bzw. alle 2–3 Jahre eine klinische Kontrolle inkl. 12-Kanal-EKG und TTE. Nach 12 Monaten wird in ca. 10 % der intervenierten Patienten ein Restshunt entdeckt [128, 129]. Seltener wird ein Restshunt beim Amplatzer-Occluder gefunden, häufiger bei den Gore-Helix/Cardioform-Occludern. In der Regel haben diese Restshunts keine klinische Konsequenz, da sie in bisherigen Studien nicht mit der Rezidivrate korrelierten [129].

In der RESPECT-Studie wurde postinterventionell eine duale Plättchenhemmung mit ASS (80–325 mg) und Clopidogrel 75 mg für 1 Monat gefolgt von einer Monotherapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure für mindestens 5 Monate empfohlen. In der CLOSE-Studie erhielten die Patienten postinterventionell für 3 Monate eine duale Therapie und danach eine Monotherapie entweder mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel. In der REDUCE-Studie wurde im Studienprotokoll nur Clopidogrel für 3 Tage vorgeschrieben, danach wurde die weitere Therapie (Monotherapie oder duale-TFH-Therapie) und Dauer derselben den jeweiligen Zentren überlassen.

Die duale Plättchenhemmung wurde 2002 empirisch begonnen, da unter Monotherapie mit Acetylsalicylsäure und dem CardioSEAL-Occluder vermehrt Thromben auf dem Verschlussdevice dokumentiert wurden [130]. In vielen Zentren wurden mit den neuen Devices unter Acetylsalicylsäure-Monotherapie keine thromboembolischen Komplikationen beobachtet.

Überdies wird die Sinnhaftigkeit der dualen Plättchenhemmung mit den aktuellen PFO-Verschlussdevices zunehmend in Frage gestellt [131, 132]. Wir empfehlen (aufgrund der Datenlage) eine duale TFH-Therapie (Clopidogrel 75 mg und Acetylsalicylsäure 100 mg) für mindestens 1 Monat, danach für mindestens weitere 5 Monate Acetylsalicylsäure 100 mg Monotherapie, bei älteren Patienten mit dokumentierter Arteriosklerose im Konsens mit der Neurologie lebenslang.

Transseptale Punktionen zum linksatrialen Zugang sind bei Bedarf (linksatriale elektrophysiologische Untersuchung/Ablation) auch nach Implantation eines PFO-Verschlussdevices möglich [133–136].

Empfehlungen für körperliche Aktivitäten nach PFO-Verschluss: aufgrund der relativ dicken Schleuse kein Sport für 1 Woche, danach keine Einschränkungen.

11. Fazit

Die Ergebnisse rezenter prospektiv randomisierter Studien haben den interventionellen PFO-Verschluss von einem diskutierten Verfahren zu einer effektiven evidenzbasierten Therapie für die Sekundärprävention von paradoxen embolischen Insulten gemacht.

Interessenkonflikt

H. Schuchlenz: Proctor für Abbott, Vortragshonorare bzw. Kongressunterstützung von Abbott, Gore, Bayer, Pfizer
C. Pachler: Vortragshonorare/Kongressunterstützung von Abbott, Gore und Bayer

R. Binder: Educational grants/Vortragshonorare von Abbott, Pfizer, Daiichi-Sankyo, BMS und Bayer

J. Mair: Es besteht kein Interessenkonflikt

G. G. Toth: Vortrags-/Consultanthonorare von Abbott

H. Gabriel: Consultant für Abbott und Gore

Literatur:

- 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.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382–90.
- Hart RG, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.
- Khairy P, O'Donnell PC, Landberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 753–60.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1011–21.
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033–42.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1022–32.
- Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2335–42.
- Saver JL, Mattle HP, Thaler D. PFO closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke. A topical review. *Stroke* 2018; 49: 1541–8.
- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1223–9.
- Mugge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients: a multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 19: 2785–92.
- Olivares-Reyes A, Chan A, Lazar EJ, et al. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 644–56.
- Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and recurrent stroke. *N Engl J Med* 2002; 346: 1331–2.
- Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 231–3.
- Schuchlenz HW, Weihs W, Hackl E, Rehak P. A large Eustachian valve is a confounder of contrast but not of color Doppler transesophageal echocardiography in detecting a right-to-left shunt across a patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2006; 109: 375–80.
- Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography* 2014; 31: 1036–48.
- Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a metaanalysis. *Echocardiography* 2014; 31: 752–8.
- Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate metaanalysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 236–50.
- Albers GW, Amarencu P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 483S–512S.
- Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? *Heart* 2004; 90: 1245–7.
- Tobe J, Bogiatzi C, Munoz C, et al. Transcranial doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale. *Can J Cardiol* 2016; 32: e9–16.
- Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, et al. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke* 2002; 33: 293–6.
- Attaran RR, Ata I, Kudithipudi V, et al. Protocol for optimal detection and exclusion of a patent foramen ovale using transthoracic echocardiography with agitated saline microbubbles. *Echocardiography* 2006; 23: 616–22.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 910–58.
- Freeman JA, Woods TD. Use of saline contrast echo timing to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3- to 5-beat rule. *Echocardiography* 2008; 25: 1127–30.
- Schuchlenz HW. Contrast ultrasound techniques in the detection and quantification of patent foramen ovale: myth versus reality. *Stroke* 2004; 35: 2755.
- Lao AY, Sharma VK, Tsigoulis G, et al. Detection of right-to-left shunts: Comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale Criteria. *J Neuroimaging* 2008; 18: 402–6.

29. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, et al. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109: 456–62.
30. Lee JY, Song JK, Song JM, et al. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2010; 106: 129–34.
31. Tanaka J, Izumo M, Fukuoka Y, et al. Comparison of two-dimensional versus real-time three-dimensional transesophageal echocardiography for evaluation of patent foramen ovale morphology. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1052–6.
32. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–52.
33. Webster MWJ, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11–12.
34. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, et al. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993; 24: 31–4.
35. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients: a contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107: 1504–9.
36. Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2262–8.
37. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Neurology* 1996; 46: 1301–5.
38. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biphasic transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582–6.
39. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, et al. Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2257–61.
40. Overall JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–9.
41. Force M, Massabau P, Larrue V. Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 779–83.
42. Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, et al. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 15–22.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Khan AR, Bin Abdulhak AA, et al. Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1316–23.
47. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013; 34: 3342–52.
48. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 2018; [Epub ahead of print].
49. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack: updated systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49: 412–8.
50. Smer A, Salih M, Mahfood Haddad T, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on patent foramen ovale closure versus medical therapy for secondary prevention of cryptogenic stroke. *Am J Cardiol* 2018; 121: 1393–9.
51. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: Incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40: 2349–55.
52. Scacciatella P, Meynet I, Presbitero P, et al. Recurrent cerebral ischemia after patent foramen ovale percutaneous closure in older patients: A two-center registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: 508–14.
53. Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM, Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17: 609–17.
54. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485–9.
55. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, et al. Acute infection as a trigger for incident venous thrombo-embolism: Results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 85–92.
56. Nicholls SC, O'Brian JK, Sutton MG. Venous thromboembolism: detection by duplex scanning. *J Vasc Surg* 1996; 23: 511–6.
57. Muller HR, Brunholz C, Radu EW, et al. Sex and side differences of cerebral arterial caliber. *Neuroradiology* 1991; 33: 212–6.
58. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 1–5.
59. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 464–74.
60. Stöllberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461–5.
61. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the paradoxical emboli from large veins in ischemic stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46–50.
62. Ozcan Ozdemir A, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: Clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci* 2008; 275: 121–7.
63. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, et al. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale. A prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009; 40: 3758–62.
64. Stein PD, Matta F, Musani MH, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 426–31.
65. Tanislav C, Puille M, Papst W, et al. High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2011; 42: 822–4.
66. Osgood M, Budman E, Carandang R, et al. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 216–23.
67. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol* 2015; 74: 69–72.
68. Hirsch J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990; 65: 45C–49C.
69. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891–9.
70. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, et al; ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 345–8.
71. De Monyé W, Sanson BJ, Büller HR, et al; ANTELOPE Study Group. The performance of two rapid quantitative D-dimer assays in 287 patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2002; 107: 283–6.
72. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 464–74.
73. Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1197–8.
74. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, et al. MCA diameter during simulated orthostasis with MRI stroke. 2000; 31: 1672–8.
75. Jain KK. Some observations on the anatomy of the middle cerebral artery. *Canad J Surg* 1964; 7: 134–9.
76. Schreiter SW, Phillips JH. Thromboembolism traversing a patent foramen ovale: resolution with anticoagulation. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 659–62.
77. Thanigaraj S, Zajarías A, Valika A, et al. Caught in the act: serial, real time images of a thrombus traversing from the right to left atrium across a patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 179–81.
78. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol* 2015; 74: 69–72.
79. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773–9.
80. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81: 619–25.
81. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944–8.
82. Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke* 2013; 44: 3350–6.
83. Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke* 2013; 44: 675–80.
84. Huang YY, Shao B, Ni X Da, et al. Differential lesion patterns on T2-weighted magnetic resonance imaging and fluid-attenuated inversion recovery sequences in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1690–5.
85. Boutet C, Rouffange-Leclair L, Garnier P, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in cryptogenic stroke patients under 60 years with patent foramen ovale. *Eur J Radiol* 2014; 83: 824–8.
86. Jauss M, Wessels T, Trittmacher S, et al. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke* 2006; 37: 2159–61.
87. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: Pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 907–17.
88. Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W, et al. New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 889–95.
89. Ando T, Holmes AA, Pahuja M, et al. Meta-analysis comparing patent foramen ovale closure versus medical therapy to prevent recurrent cryptogenic stroke. *Am J Cardiol* 2018; 121: 649–55.
90. Mojaddidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1035–43.
91. Elgendy AY, Elgendy IY, Mojaddidi MK, et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2019; 14: 1788–90.
92. Zhang XL, Kang LN, Wang L, et al. Percutaneous closure versus medical therapy for stroke with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 45.
93. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–86.
94. Ries MW, Kampmann C, Rupprecht HJ, et al. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. *Am Heart J* 2003; 145: 737–41.
95. Wertman B, Azarbal B, Riedl M, et al. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1226–7.
96. Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan, M et al. Nickel allergy in interatrial shunt device-based closure patients. *Congenit Heart Dis* 2007; 2: 416–20.
97. Reddy BT, Patel JB, Powell DL, et al. Interatrial shunt closure devices in patients with nickel allergy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 647–51.
98. Verma SK, Tobis JM. Explanation of patent foramen ovale closure devices: a multicenter survey. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 579–85.
99. Verma DR, Khan MF, Tandar A, et al. Nickel elution properties of contemporary interatrial shunt closure devices. *J Invasive Cardiol* 2015; 27: 99–104.
100. Spina R, Muller DW, Jansz P, et al. Nickel hypersensitivity reaction following Amplatzer atrial septal defect occluder device deployment successfully treated by explanation of the device. *Int J Cardiol* 2016; 223: 242–3.
101. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42: 227–76.

102. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 87: 815–82.
103. Kerman WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
104. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625–31.
105. Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 1053–60.
106. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 777–89.
107. Mir H, Siemieniuk RAC, Ge LC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open* 2018; 8: e023761.
108. Lock JE, Cockerham JT, Keane JF, et al. Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects. *Circulation* 1987; 75: 593–9.
109. King TD, Thompson SL, Steiner C, et al. Secundum atrial septal defect. Non-operative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976; 235: 2506–9.
110. Mills NL, King TD, Thompson SL. Umbrella catheter for nonoperative closure of atrial septal defects. *Med Instrum* 1978; 12: 65–9.
111. Das GS, Voss G, Jarvis G, et al. Experimental atrial septal defect closure with a new, transcatheter, self-centering device. *Circulation* 1993; 88: 1754–64.
112. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–9.
113. Kreutzer J, Ryan CA, Wright JA, et al. Acute animal studies of the STARFlex system: a new self-centering cardioSEAL septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 225–33.
114. Carminati M, Chessa M, Butera G, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects with the STARFlex device: early results and follow-up. *J Interv Cardiol* 2001; 14: 319–24.
115. Tobis J. Long-term follow-up of the Starflex device for closure of secundum atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 196.
116. Zahn EM, Wilson N, Cutright W, et al. Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation* 2001; 104: 711–6.
117. Smith BG, Wilson N, Richens T, et al. Midterm follow-up of percutaneous closure of secundum atrial septal defect with Helex Septal Occluder. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 363–8.
118. Investigators MP, Sot HSO. Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2215–21.
119. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005; 91: 444–8.
120. Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2013; 34: 3362–9.
121. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–9.
122. Wahl A, McKenzie JA, Edwards WD, et al. Anatomy of the patent foramen ovale for the interventionalist. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 821–6.
123. Wahl A, Praz F, Stinimann J, et al. Safety and feasibility of percutaneous closure of patent foramen ovale without intra-procedural echocardiography in 825 patients. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 567–72.
124. Lipiec P, Miśkowiec D, Peruga JZ, et al. Conscious sedation for transcatheter implantation of atrial septal occluders with the 2D and 3D transesophageal echocardiography guidance – the feasibility and safety study *Kardiol Pol* 2018; 76: 406–12.
125. Calvert PA, Klein AA. Anaesthesia for percutaneous closure of atrial septal defect. *Conti Educ Anaesth Cris Care Pain* 2008; 8: 16–20.
126. Desai PM, Umbarkar SR, Sarkar MS, et al. Conscious sedation using dexmedetomidine for percutaneous transcatheter closure of atrial septal defects: A single center experience. *Ann Card Anaesth* 2016; 19: 463–7.
127. Österreichische Quelleitlinie zur präoperativen Patientenevaluierung. https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/quelleitlinie_praeoperative_patientinnenevaluierung_queltigkeitaufrecht_3.pdf (zuletzt gesehen: 23.04.2019)
128. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, et al. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really “shut the door?” A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke* 2004; 35: 2140–4.
129. Hammerstingl C, Bauriedel B, Stusser C, et al. Risk and fate of residual interatrial shunting after transcatheter closure of patent foramen ovale: a long term follow up study. *Eur J Med Res* 2011; 16: 13–9.
130. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2019–25.
131. Polzin A, Dannenberg L, Sophia Popp V, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after interventional patent foramen ovale/atrium septum defect closure. *Platelets* 2016; 27: 317–21.
132. Dannenberg L, Mourikis P, Naguib D, et al. Antiplatelet effects of aspirin and clopidogrel after left atrial appendage (LAA) occluder implantation. *Int J Cardiol* 2019; 275: 95–100.
133. Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD, et al. Transseptal access and atrial fibrillation ablation guided by intracardiac echocardiography in patients with atrial septal closure devices. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1669–75.
134. Li X, Wissner E, Kamioka M, et al. Safety and feasibility of transseptal puncture for atrial fibrillation ablation in patients with atrial septal defect closure devices. *Heart Rhythm* 2014; 11: 330–5.
135. Bellman B, Muntean, BG, Kasner M, et al. Transseptale Punktion nach PFO-Verschluss. Geht das? *Herzschr Elektrophys* 2016; 27: 67.
136. Sang CH, Dong JZ, Long DY, et al. Transseptal puncture and catheter ablation of atrial fibrillation in patients with atrial septal occluder: initial experience of a single centre. *Europace* 2018; 20: 1468–74.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)