

Aus dem Sankt Katharinen-Krankenhaus,
Medizinische Klinik I,
Frankfurt am Main

Leiter: Prof. Dr. med. H. Sievert

Neuaufreten von Vorhofflimmern nach Perkutanem Verschluss des
Persistierenden Foramen Ovale (PFO) bei 1349 Patienten

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

vorgelegt von
Stephan Staubach
aus Heilbronn

Frankfurt am Main, 2009

Dekan:	Prof. Dr. med. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. med. H. Sievert
Korreferent:	Prof. Dr. med. A. Moritz
Tag der mündlichen Prüfung:	15.07.2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
2. Methodik	8
2.1. Patienten	8
2.2. Diagnostik des persistierenden Foramen ovale	9
2.3. Verschlussysteme	10
2.4. Perkutaner Zugang und Verschlusstechnik	17
2.5. Nachsorge und Nachuntersuchungen	18
2.6. Klassifikation des Vorhofflimmerns	19
2.7. Statistik	19
3. Ergebnisse	21
3.1. Nachuntersuchungszeitraum	22
3.2. Inzidenz von Vorhofflimmern	23
3.3. Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern	24
3.4. Prädiktoren des Vorhofflimmerns	26
3.5. Vergleich der Verschlussysteme	27
3.6. Vergleich der Größe der Verschlussysteme	29
3.7. Therapie des Vorhofflimmerns	30
3.8. Komplikationen des Vorhofflimmerns	31
3.8.1. Thrombembolische Ereignisse	31
3.8.2. Thrombusbildung auf dem Okkluder	32
3.8.3. Andere Rhythmusstörungen	33

4. Diskussion	34
4.1. Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit ASD	46
4.2. Auftreten von Vorhofflimmern nach chirurgischem Verschluss des Defektes	48
4.3. Neuentwicklungen	48
5. Schlussfolgerung	51
6. Zusammenfassung	52
7. Summary	54
8. Literatur	56
9. Danksagung	67
10. Lebenslauf	68
11. Ehrenwörtliche Erklärung	75

1. Einleitung

Durch die Bildung, Fusionierung und anschließende Rückbildung des Septum primum, gefolgt vom Septum secundum, bildet sich in der vierten Schwangerschaftswoche ein Tunnel, welcher vom oberen (superioren) Anteil des Septum secundum rechtsatrial und unteren (inferioren) Anteil des Septum primum linksatrial geformt wird (1). Der Tunnel, das sogenannte persistierende Foramen ovale (PFO) stellt eine wichtige anatomische Struktur im embryonalen Kreislauf dar, da es einen Kurzschluss zwischen der inferioren Vena cava und systemischen Kreislauf erlaubt.

Unter der Geburt werden durch das Absinken des pulmonalen Widerstands und des Anstieges des linksatrialen Druckes die beiden Septa aneinandergespreßt. Dies führt zu einem funktionellen Verschluss des PFOs. Bei der Mehrheit der Fälle folgt innerhalb der ersten Wochen bis Monate, spätestens nach zwei Jahren ein vollständiger organischer Verschluss. Aus bisher ungeklärten Gründen bleibt jedoch die Verbindung nicht selten bestehen.

Bei 27% der Bevölkerung, wie sich durch eine Autopsie bei 965 Herzen herausstellte, lässt sich ein persistierendes Foramen ovale finden (2). Andere Autoren geben eine Prävalenz von 18% bis 38% an (1,3-6). Ein PFO kann Ursache für eine paradoxe Embolie sein und zum Beispiel zu einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) oder zu einem Schlaganfall führen. Insbesondere bei jüngeren Patienten, die meist keine Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie oder Adipositas vorweisen, ist dies eine häufige Ursache für einen Insult.

In den Vereinigten Staaten ereigneten sich laut Statistiken aus dem Jahre 2007 jedes Jahr ca. 700 000 zerebrovaskuläre Ereignisse, 87% davon sind ischämischen Ursprungs, bei 40% von denen ist die Ursache ungeklärt (7).

Der Ausdruck idiopathischer Schlaganfall (cryptogenic stroke) beschreibt ein ischämisches zerebrovaskuläres Ereignis, welches in der Abwesenheit eines relevanten Risikofaktors oder einer anderen eindeutigen Ursache auftritt. Obwohl es im Einzelfall Unsicherheiten bezüglich des Kausalzusammenhangs gibt, ist ein genereller Zusammenhang zwischen idiopathischem Schlaganfall, persistierendem Foramen ovale und paradoxer Embolie allgemein akzeptiert.

Es ist wichtig festzuhalten, dass das PFO keinen Risikofaktor an sich darstellt (8,9). Jedoch haben einige Studien gezeigt, dass das persistierende Foramen ovale häufiger bei Patienten diagnostiziert wurde, welche einen sogenannten idiopathischen, ischämischen Schlaganfall erlitten haben. Tatsächlich haben 45-54% der Patienten mit einem idiopathischen Schlaganfall ein PFO, im Vergleich zu 21-23% bei Patienten mit bekannter Ursache des Schlaganfalls (10,11). Ferner erhöht sich das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden mit der Zunahme der Größe des PFOs und des „Shunts“ zwischen rechtem und linkem Vorhof (6,11,12).

Konventionelle Therapien beinhalten die medikamentöse Prophylaxe mit Aspirin oder Aspirin und Clopidogrel, aber auch die Antikoagulation mit Marcumar. Obwohl die medikamentöse Therapie bezüglich der Rezidivprophylaxe effektiv zu sein scheint, hat sie signifikante Einschränkungen. Es wurde gezeigt, dass ein erheblicher Anteil (2-25%) an Patienten mit Schlaganfall einen erneuten Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) bis zu vier Jahre nach dem ersten Ereignis entwickelt hat (6,12-14). Da es um venöse Thromben geht, ist von einer Thrombozytenaggregationshemmung wenig Wirkung zu erwarten. Es ist bemerkenswert, dass die medikamentöse Therapie (Aspirin, Clopidogrel oder Marcumar) bisher in keiner prospektiven, randomisierten Studie untersucht wurde.

Der erste Bericht über einen perkutanen Verschluss mittels „Schirmchen“ bei einem Patienten mit Atriale Septum Defekt (ASD) wurde von Mills und King im Jahre 1976 veröffentlicht (15). Durch diese Arbeit wurde der Grundstein für den perkutanen Verschluss des persistierenden Foramen ovale gelegt. Seither stellt der interventionelle Verschluss mittels stets weiterentwickelter neuartiger Okklusionssysteme (16-30) neben dem chirurgischen Verschluss (31-35) eine Methode dar, um vor paradoxen Embolien und deren Folgen zu schützen. Andere Studien haben gezeigt, dass der perkutane Verschluss möglicherweise bei bestimmten Patienten auch vor Migräneattacken (36,37) schützt. Studien hierzu sind noch nicht vollständig abgeschlossen, weitere werden folgen.

Eine mögliche, jedoch bisher kaum untersuchte Komplikation nach perkutanem Verschluss des persistierenden Foramen ovale ist das Neuauftreten von Herzrhythmusstörungen, allen voran das Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

Diese retrospektive Studie mit insgesamt 1349 Patienten beschreibt die Inzidenz für das Neuauftreten von Vorhofflimmern bzw. -flattern nach perkutanem Verschluss des persistierenden Foramen ovale.

2. Methodik

2.1. Patienten

Von August 1994 bis zum Januar 2007 ist bei 1349 Patienten, von denen 750 (56%) männlich waren, ein interventioneller Verschluss des persistierenden Foramen ovale durchgeführt worden. Vor dem Eingriff hatten 610 Patienten eine transitorisch ischämische Attacke (TIA), 696 einen ischämischen Schlaganfall und 22 eine periphere Embolie, wie Darminfarkt oder Nierenembolie, erlitten. Bei 13 Patienten trat im Rahmen eines Tauchunfalls eine Dekompressionskrankheit auf, bei acht weiteren Patienten bestand eine langjährige, medikamentenrefraktäre Migräne. Bei einem dieser Patienten bestand zusätzlich ein großes Vorhofseptumaneurysma, ein weiterer hatte rezidivierende thromboembolische Ereignisse aus tiefen Beinvenenthrombosen erlitten, die zu symptomatischen Lungenembolien führten.

Eine Übersicht der Patienten einschließlich Alter, thromboembolische Ereignisse vor Verschluss, Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen zeigt Tabelle 1.

N	1349	
Mittleres Alter (Jahre)	50 ± 13	-
Männlich	750	55 %
Weiblich	599	45 %
PFO-Durchmesser (mm)	9,3 ± 3,6	-
TIA	610	45 %
Schlaganfall	696	51 %
Migräne	8	0,1 %
Periphere Embolie	22	1 %
Tiefe Beinvenenthrombose	108	8 %
Koronare Herzkrankheit	40	3 %
Arterielle Hypertonie	438	32 %
Diabetes mellitus	57	4 %

Tabelle 1. Demographische Angaben der Patienten

2.2. Diagnostik des persistierenden Foramen ovale

Das PFO kann mittels venöser Injektion von agitierter Kochsalzlösung während der transthorakalen Echokardiographie (TTE), transösophagealen Echokardiographie (TEE) oder transkraniellem Doppler (TCD) dargestellt bzw. nachgewiesen werden. Die Injektion des agitierten Kontrastmittels (mit Luftbläschen durchmischte Kochsalz-Lösung) wird zunächst ohne Provokationstest durchgeführt, anschließend während Valsalva-Manöver. Dabei wird der Patient aufgefordert, tief einzuatmen. Beim Eintreffen der ersten Kontrastmittelmengen im rechten Vorhof wird der Patient aufgefordert, maximal zu pressen. Sobald eine vollständige und kräftige Kontrastmittelfüllung des rechten Vorhofs erreicht ist, muss der Patient die Bauchpresse abrupt beenden. Das Kriterium für einen

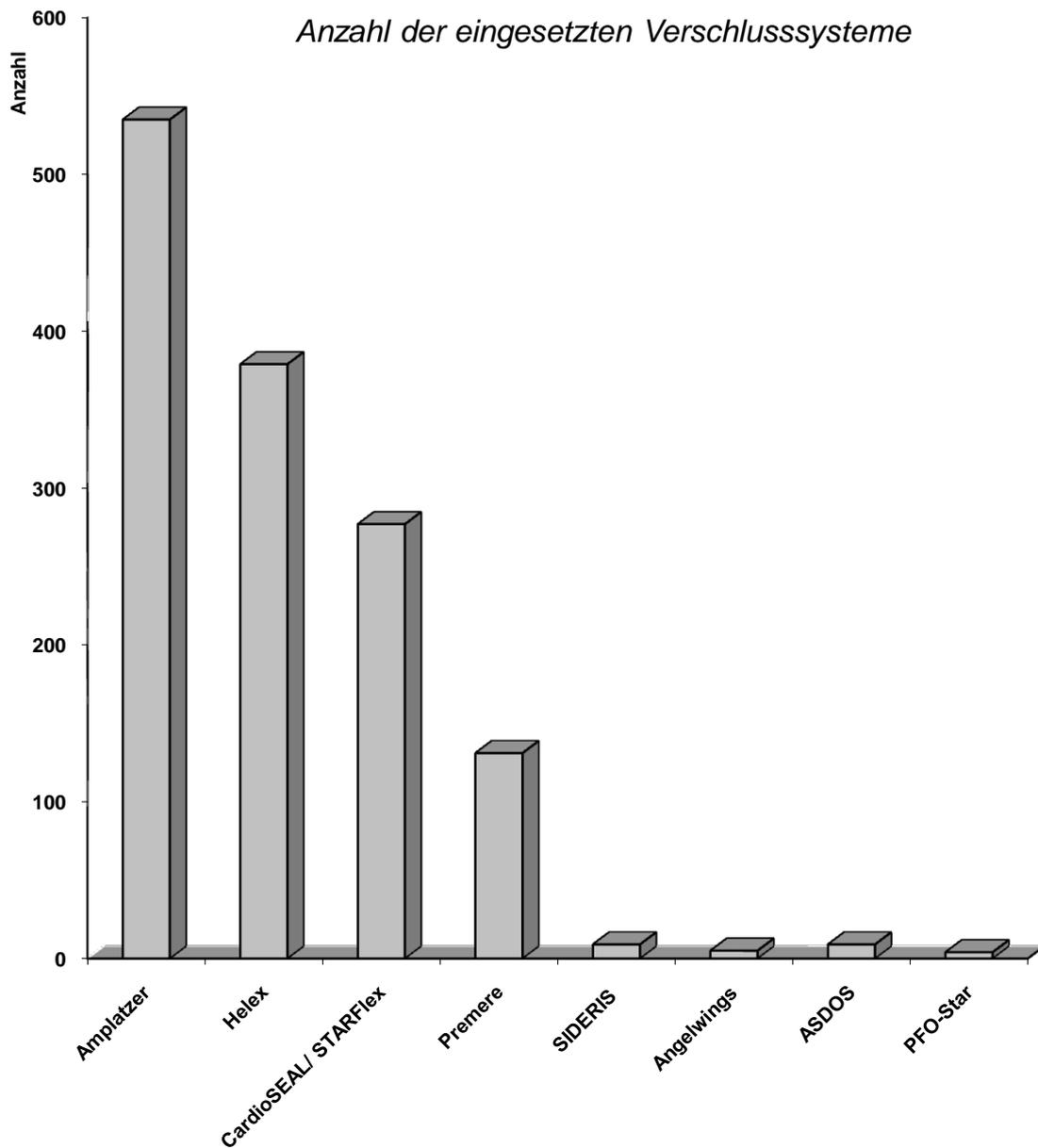
direkten Kontrastmittelübertritt liegt darin, dass die Kontrastmittelbläschen innerhalb der ersten drei Herzzyklen übertreten müssen.

Die Injektion des agitierten Kochsalzes über die Vena cava inferior von einer Femoralvene aus stellt dabei die genauere Variante dar, verglichen mit der Injektion über die Vena cubiti (Sensitivität 100% versus 75%, $P < 0,01$) während des Valsalva-Manövers (38). Die „Shunt“-Detektion mittels TCD beinhaltet die Injektion des Kontrastmittels und die Aufzeichnung der Luftbläschen in der Arteria cerebri media mittels Ultraschall (Hits), zunächst ohne, dann ebenfalls mit Valsalva-Manöver. Im Vergleich zu früheren Sonographiegeräten erlaubt die heute eingesetzte Technologie mit der ‚power motion-mode‘ eine gute Verstärkung des Kontrastmittels und damit die Detektion eines Rechts-Links-Shuntes. Spencer et al (39) berichteten eine Sensitivität von 98% mittels power motion-mode im TCD, im Vergleich hierzu die TEE mit einer Sensitivität von 91%. Die Anzahl der Hits korrelieren mit der Größe des Rechts-Links-Shunts und mit dem Risiko, erneut einen Schlaganfall zu erleiden (40). Jedoch ist der Nachweis von Hits für einen interatrialen Shunt nicht beweisend, möglicherweise kann auch ein intrapulmonaler Shunt vorliegen. Im TTE, welches eine noch geringere Sensitivität aufweist, kann lediglich die Hälfte aller vorhandenen PFOs erkannt werden (41).

Obwohl der transkranielle Doppler die höchste Sensitivität hat und nicht invasiv ist, gilt die TEE als der Goldstandard.

2.3. Verschlussysteme

Insgesamt wurden 9 verschiedene Verschlussysteme eingesetzt:



Das am häufigsten eingesetzte Verschlusssystem war der Amplatzer PFO Okkluder (AGA Medical Corp., Golden Valley, Minnesota). Er ist in den Größen 18mm, 25mm, 30mm und 35mm verfügbar. Er besteht aus einem feinen Geflecht aus Nitinol- (Nickel und Titan)drähten, die sehr eng verwoben sind und zwei zentral miteinander verbundene Scheiben formen. Innerhalb des Drahtgeflechtes befindet sich eine dünne

Polyesterschicht, welche die Endothelialisierung begünstigt. An der rechtsseitigen Scheibe findet sich ein Gewinde, durch welches das Schirmchen mit dem Führungsdraht verschraubt ist.



Bild 1: AMPLATZER® PFO-Okkluder

Der Helex Septal Okkluder (W. L. Gore and Associates, Flagstaff, Arizona), bei uns am zweithäufigsten eingesetzt, unterscheidet sich von den anderen Systemen insofern, dass er auf einem einzelnen, als Coil vorgeformten elastischen Drahtgerüst aus Nickeltitan (Nitinol, 0,012 in.) basiert, auf das eine Membran aus gerecktem Polytetrafluorethylen (ePTFE) mit einer hydrophilen Beschichtung fixiert ist. Das Einführsystem besteht aus drei koaxialen Komponenten: einem 9-F-Einführkatheter, einem 6-F Steuerkatheter und einem Dorn. Der Steuerkatheter besitzt eine Rückzugsschnur zum Umplatzieren und Zurückziehen des Okkluders. Der Okkluder wird über einen zentralen Mandrin gestreckt, in einen 9-F-Katheter eingezogen und transseptal vorgeführt. Die Entfaltung des linksatrialen Anteils erfolgt so, dass das System schrittweise vorgeführt wird, während der Mandrin zurückgezogen wird. Wenn die

Mittelmarkierung aus dem Katheter heraustritt, ist die linksatriale Seite freigesetzt, und das Gesamtsystem wird an das intraatriale Septum zurückgezogen. Durch weiteres Zurückziehen des Katheters wird die rechtsatriale Seite freigesetzt. Das Gesamtsystem wird dann wieder etwas vorgeschoben, und beide Scheiben nehmen ihre flache Form ein. Auch nach initialer Freisetzung ist das System über eine Sicherheitsschnur noch zu bergen und zu replatzieren. Der Gore Helex Septal Okkluder ist in den Größen 15mm, 20mm, 25mm, 30mm und 35mm erhältlich.



Bild 2: Helex® Septal-Okkluder

Der dritthäufigste ist der CardioSEAL- bzw. STARFlex-Okkluder (NMT Medical, Boston, Massachusetts). Das CardioSEAL-Implantat ist ebenfalls ein Doppelschirm. Die acht Arme sowie die Verbindung zwischen den Schirmen bestehen aus einer mit Polyester überzogenen Stahllegierung. Die Unterschiede zu seinem Vorläufermodell „clamshell device“ bestehen zum einen in einer neuen Metalllegierung und zum anderen in vier zusätzlichen Gelenken an den acht Beinen, so dass jedes Bein zwei Gelenke hat. Die verfügbaren Größen des CardioSEAL-

Okkluders liegen zwischen 17 bis 40 mm (17, 23, 28, 33, 40 mm). Beim STARFlex-Okkluder handelt es sich um eine modifizierte Doppelschirmprothese, entwickelt aus dem CardioSEAL-Okkluder. Der Doppelschirm besitzt ebenfalls acht gelenkige Arme, die in einen Zentralkörper münden, wodurch beide Schirmanteile miteinander verbunden werden. Für die Befestigung zwischen Okkluder und Schirm ist wie beim CardioSEAL-Okkluder in der Mitte des rechtsatrialen Anteils eine 3mm lange Nadel mit Endköpfchen angebracht. Die Besonderheit des STARFlex-Systems im Vergleich zu seinem Vorgängermodell ist der selbstzentrierende Mechanismus. Die Zentrierung wird durch Nitinolfäden, sogenannte Microsprings, erreicht, die alternierend an den Spitzen des rechten und linken Schirmes befestigt sind. Die Elastizität der Microsprings ermöglicht dabei eine zentrale Positionierung des Schirmes im Defekt, ohne das interatriale Septum zu verziehen oder es in seiner Bewegung zu beeinträchtigen.

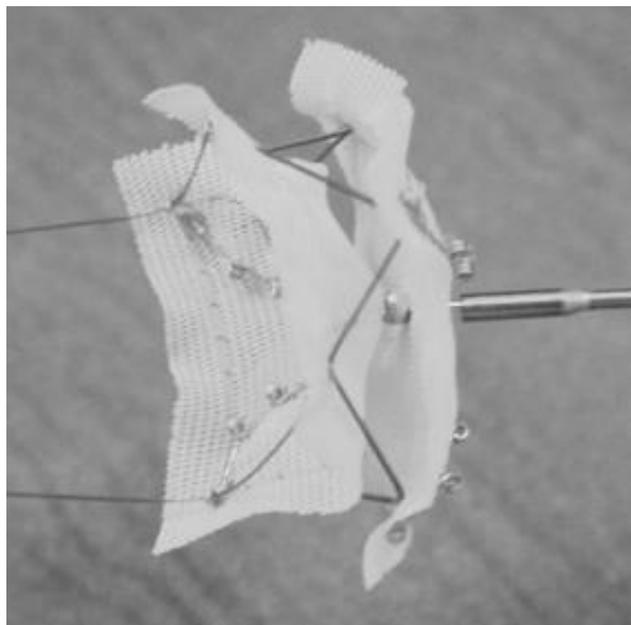


Bild 3: CardioSEAL/STARFlex®- Okkluder

Das Premere-Implantat (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) besteht aus zwei flexiblen, materialarmen "Ankern". Diese wurden zur Erleichterung der Positionierung und Implantation entwickelt. Der linke und der rechte Anker sind durch einen Faden verbunden. Die Leine des Fadens ist variabel. So kann der Schirm auch bei einem PFO mit langen Tunnel platziert werden. Das Implantat weist linksatrial besonders wenig Material auf, so dass es rasch endothelialisiert und das Risiko thrombembolischer Komplikationen minimal gehalten wird. Der Okkluder war in den Größen 15mm, 20mm und 25mm erhältlich. Heute ist der 15mm Okkluder nicht mehr vertreten.

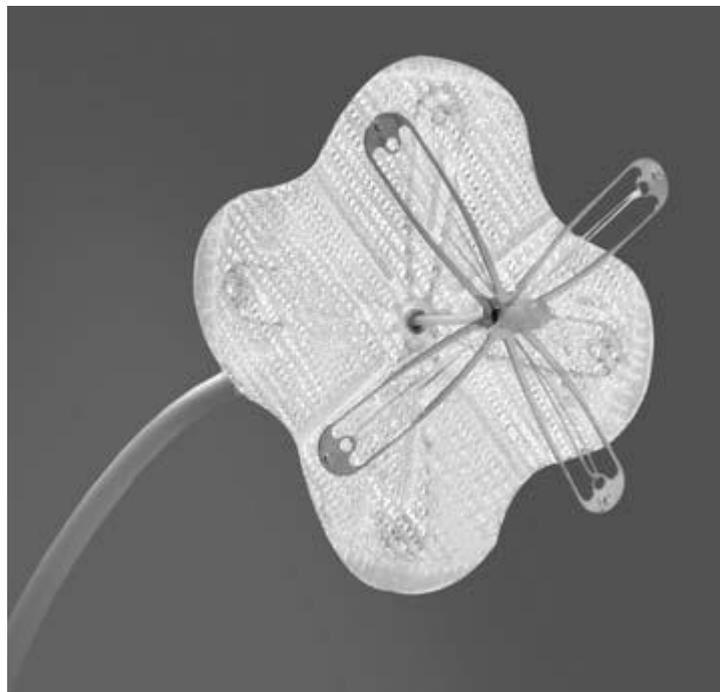


Bild 4: Premere PFO Closure-System ®

Weitere von uns heute nicht mehr eingesetzte Schirmchen sind der SIDERIS- (Custom Medical Devices, Athens, Greece), der ASDOS- (Dr.

Ing, Osypka Corp., Grenzach-Wyhlen, Germany), der AngelWings- (Das Angel Wings, Microvena Corp., Vadnais, Minnesota) und der PFO-Star- (Applied Biometrics Inc., Burnsville, Minnesota) Okkluder.

Der SIDERIS-Okkluder besteht aus einem linksatrialen quadratischen Okkluder aus Polyurethanschaum, der von einem Teflon-ummantelten Drahtskelett gestützt wird, und einem rechtsatrialen „Counter-Okkluder“, ebenfalls aus Polyurethanschaum. Im Zentrum des „Counter-Okkluders“ befindet sich eine Latexmembran für den „Button“-Mechanismus, bei dem zwei im Zentrum des Okkluders befindliche Drahtösen durch die Membran gezogen werden. Nach dem Einführen des Okkluders über eine venöse Schleuse wird dieser im linken Vorhof freigesetzt, gegen das Septum in Position gezogen, und mit Hilfe dieses rechtsatrialen Counter-Okkluders fixiert.

Der ASDOS-Okkluder besteht aus zwei fünfarmigen, mit Polyurethanfolie bespannten Schirmchen aus Nitinoldraht. Die Zentralkörper der Schirme bestehen aus einem Schraubmechanismus für die reversible Verbindung von rechts- und linksatrialem Schirm. Diese Technik erfordert eine arteriovenöse Drahtschiene von der Femoralvene durch den Defekt zur Femoralarterie. Auf dieser Schiene wurden durch eine Schleuse die beiden gefalteten Schirmchen eingeführt. Die Schirmchen wurden im linken bzw. rechten Vorhof freigesetzt, im Defekt zentriert und über den Schraubmechanismus miteinander verbunden. Falls die erreichte Position am Septum nicht suffizient erschien, bestand bei noch liegender Drahtschiene die Möglichkeit, das System nach Öffnen des Schraubmechanismus beliebig oft zu repositionieren.

Der AngelWings-Okkluder ist ein Doppelschirm, der aus einem Nitinol-Drahtgerüst besteht, das mit elastischem Dacron bespannt ist. Die vier Drähte befinden sich an den äußeren Enden der Schirme und bilden

dadurch eine Art Rahmen. Sie sind durch Ösen gelenkig an den Ecken der Schirme miteinander verbunden und haben, um die Beweglichkeit zu erhöhen, auch an den Mittelpunkten der Quadratseiten je ein Gelenk. In der Mitte der Quadrate ist das Dacron-Gewebe der beiden Schirme auf einer Fläche, deren Durchmesser etwa der halben Seitenlänge der Quadrate entspricht, miteinander vernäht. Dadurch soll sich die Vorrichtung von selbst in der Mitte des Defektes zentrieren.

Der PFO-Star-Okkluder besteht aus zwei symmetrischen Schirmen, die aus Polyvinylalkohol-Schaumstoff (Ivalon) hergestellt sind und jeweils durch vier Nitinoldrähte stabilisiert werden. Über einen Platin-Iridium-Stift (Zentralstift) mit 3-5 mm Länge sind rechts- und linksatrialer Schirmanteil miteinander verbunden. Am proximalen Ende des Zentralstiftes (rechtsatrial) befindet sich eine kugelförmige Verdickung, die in die Branchen der Einführungs- und Fixierzange (modifizierte Biopsiezange, Fehling) passt. Die Prothese ist mit Durchmessern von 18-30 mm, bezogen auf die diagonale Armlänge, verfügbar. Sie eignet sich für den Verschluss von offenen Foramina ovalia ≤ 20 mm. Zur Implantation werden je nach Schirmgröße Schleusen zwischen 10 F und 13 F, ein Dilator, eine 12 F Schleuse zum Vorladen des Okkluders, ein Laderöhrchen und ein Einführungsdraht mit Fixierzange benötigt.

2.4. Perkutaner Zugang und Verschluss Technik

Die Implantation der verschiedenen Okkluder erfolgte im Herzkatheterlabor. In Lokalanästhesie wurde in der Leistenregion die Vena femoralis punktiert. Mit einem Katheter wurde dann über die Vena femoralis das PFO sondiert. Anschließend erfolgte unter Sedierung (Propofol 1%) eine transösophageale Echokardiographie zur Darstellung des PFOs und Katheters. Anschließend wurde die Quantifizierung des

PFOs durch angiographische Messung eines im Foramen ovale entfalteten Ballons durchgeführt. Nach der Defektgrößenmessung fand die Wahl des Okkludertyps und dessen Größe statt. Über eine spezielle Schleuse wurde nun unter radiologischer und echokardiographischer Kontrolle der Okkluder im PFO positioniert, die richtige Lage verifiziert und dann der Okkluder vom Führungskatheter abgelöst. Auf eine Kontrastmittelgabe nach Verschluss verzichteten wir, da ein minimaler Durchtritt unmittelbar nach Implantation des Okkluders die Regel ist. Die Katheter wurden entfernt, die Punktionsstelle wurde für einige Stunden komprimiert. Nach dem Verschluss erfolgte eine Kontroll-Ultraschall-Echokardiographie (UKG) zum Ausschluss eines Perikardergusses und zur Überprüfung der Okkluderposition.

2.5. Nachsorge und Nachuntersuchungen

Die Nachsorge orientierte sich am jeweiligen Studienprotokoll der verschiedenen Verschlussysteme. Einheitlich waren die Zeitpunkte der Elektrokardiogramm- (EKG) und Ultraschall-Nachuntersuchungen. Nach einem, drei und sechs Monaten erfolgte eine Ultraschall-Echokardiographie (UKG) und jeweils ein Elektrokardiogramm (EKG). Die transösophageale Echokardiographie (TEE) wurde nach einem und nach sechs Monaten durchgeführt. Falls klinische Auffälligkeiten auftraten, wurden die erforderlichen Untersuchungen auch außerhalb des Studienprotokolls durchgeführt. Die Patienten mit einem ASDOS-Okkluder erhielten als Antikoagulans Marcumar, Patienten mit einem SIDERIS-, AngelWings-, CardioSEAL/STARflex-, Amplatzer-, Helex-, und Premere-Okkluder erhielten 100mg Aspirin für mindestens sechs Monate postinterventionell. Zusätzlich zu Aspirin wurde bei Patienten, bei denen ein PFO-Star-Okkluder eingesetzt wurde, ebenfalls für sechs Monate 75mg Clopidogrel verordnet. Seit Januar 2001 wurden alle Patienten mit

der Kombination aus Aspirin und Clopidogrel für mindestens sechs Monate behandelt. In unserem Patientenkollektiv betraf dies 1194 Patienten. Des Weiteren erfolgte bis zu fünf Jahren jährlich eine EKG- und UKG-Kontrolle, nach fünf Jahren alle zwei bis drei Jahre die Nachuntersuchung. Ebenfalls im Jahresrhythmus erhielt jeder Patient einen Fragebogen, welcher Aufschluss über die Nachuntersuchungen, Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall und TIA oder über sonstige Krankenhausaufenthalte geben sollte.

2.6. Klassifikation von Vorhofflimmern

Die Einteilung der verschiedenen Formen des Vorhofflimmerns erfolgte nach den „Guidelines“ internationaler kardiologischer Gesellschaften (42): zunächst wurde die Art des Auftretens von Vorhofflimmern unterschieden, symptomatisch oder zufällig während einer Routineuntersuchung. Trat Vorhofflimmern zweimal oder öfter auf, so wurde es als rezidivierend definiert. Falls das Vorhofflimmern spontan in den Sinusrhythmus konvertierte, bezeichnete man es als paroxysmal; dauerte es länger als sieben Tage an, als persistierend. Persistierendes Vorhofflimmern konnte sowohl medikamentös als auch elektrisch konvertiert werden. Langandauerndes Vorhofflimmern, welches weder medikamentös noch elektrisch behandelt werden konnte, wurde als permanentes Vorhofflimmern bezeichnet.

2.7. Statistik

Die Ergebnisse wurden als absolute Zahlen und relative Anteile (Prozentzahlen) dargestellt. Weiterhin wurde der Median oder der Durchschnitt (\pm Standardabweichung) berechnet. Um die Ergebnisse der

beiden Gruppen (Patienten mit und ohne Vorhofflimmern) zu vergleichen, wurden der Chi-square Test und der Fisher's Exact Test eingesetzt. Der Haldane-Dawson's Test wurde herangezogen, um zu schätzen, ob zwischen den verschiedenen Okklusionssystemen bezüglich des Neuauftretens von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss signifikante Unterschiede bestanden. Um Signifikanzen bezüglich des Alters der Patienten mit und ohne Neuauftreten von Vorhofflimmern herauszuarbeiten, wurde der Wilcoxon-Test angewendet.

Die Raten an Vorhofflimmern pro Patientenjahre für die verschiedenen Okklusionssysteme wurden mit Hilfe des Vergleichs von Poissonhäufigkeiten auf Signifikanz getestet. Grundsätzlich wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Bei 1347 von 1349 (99,8%) Patienten konnte während des ersten Eingriffes erfolgreich ein Okkluder implantiert werden, bei zwei Patienten war eine zweite Sitzung notwendig. 41 Patienten erhielten aufgrund eines noch nach sechs Monaten bestehenden „Restshunts“ einen zusätzlichen, zwei einen dritten Okkluder. Somit wurde bei insgesamt 49 Patienten ein zweiter, bei zwei von diesen ein dritter Eingriff durchgeführt.

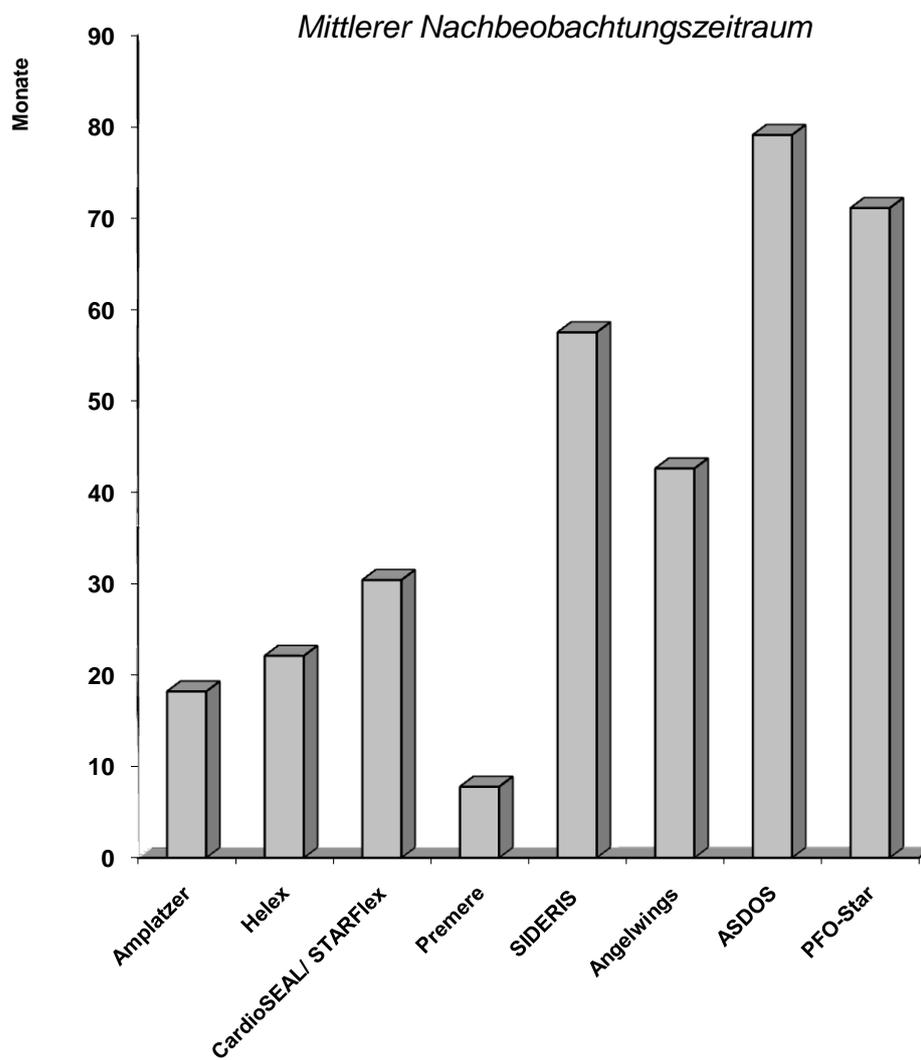
Von den insgesamt 1347 Patienten sind inzwischen 14 Patienten verstorben, wobei bei zwei Patienten die Implantation des Okkluders mit den Komplikationen in Zusammenhang stand.

Ein Patient verstarb zehn Tage nach Implantation eines ASDOS-Okkluders. Die Implantation verlief zunächst komplikationslos, der Patient entwickelte jedoch eine Endokarditis, darauffolgend eine Sepsis. Einen möglichen Sepsisherd stellte eine nasopharyngeale Infektion dar. Der Patient verstarb während der chirurgischen Entfernung des Okkluders. Dies ereignete sich während unserer ersten Eingriffe (Patient # 14), als noch keine antibiotische Prophylaxe bei vermuteten oder manifesten Infektionen durchgeführt wurde. Seit diesem Ereignis wurden die Studienprotokolle geändert, alle Patienten erhielten eine Endokarditis-Prophylaxe.

Ein zweiter Patient verstarb aufgrund einer Perikardtamponade fünf Wochen nach Implantation eines dritten Okkluders. Zwei weitere verstarben an einem Schlaganfall elf und 65 Monate nach dem PFO-Verschluss im Alter von 43 und 78 Jahren.

3.1. Nachuntersuchungszeitraum

Der mittlere Beobachtungszeitraum aller Patienten lag bei $38,1 \pm 28$ Monaten. Der mittlere Beobachtungszeitraum der einzelnen Okkluder ist in der Abbildung Mittlerer Nachbeobachtungszeitraum dargestellt:



- 99,9% (1347 von 1349 „fälligen“ Patienten) durchliefen die Nachuntersuchung nach einem Monat
- 99,3% (1324 von 1334) die Nachuntersuchung nach sechs Monaten
- 98,2% (1198 von 1220) die Nachuntersuchung nach einem Jahr
- 97,2% (993 von 1022) die Nachuntersuchung nach zwei Jahren
- 96% (747 von 778) die Nachuntersuchung nach drei Jahren
- 95,5% (530 von 555) die Nachuntersuchung nach vier Jahren
- 95,2% (374 von 393) die Nachuntersuchung nach fünf Jahren
- 95,3% (121 von 127) die Nachuntersuchung nach sieben Jahren
- 100% (21 von 21) die Nachuntersuchung nach zehn Jahren

3.2. Inzidenz von Vorhofflimmern

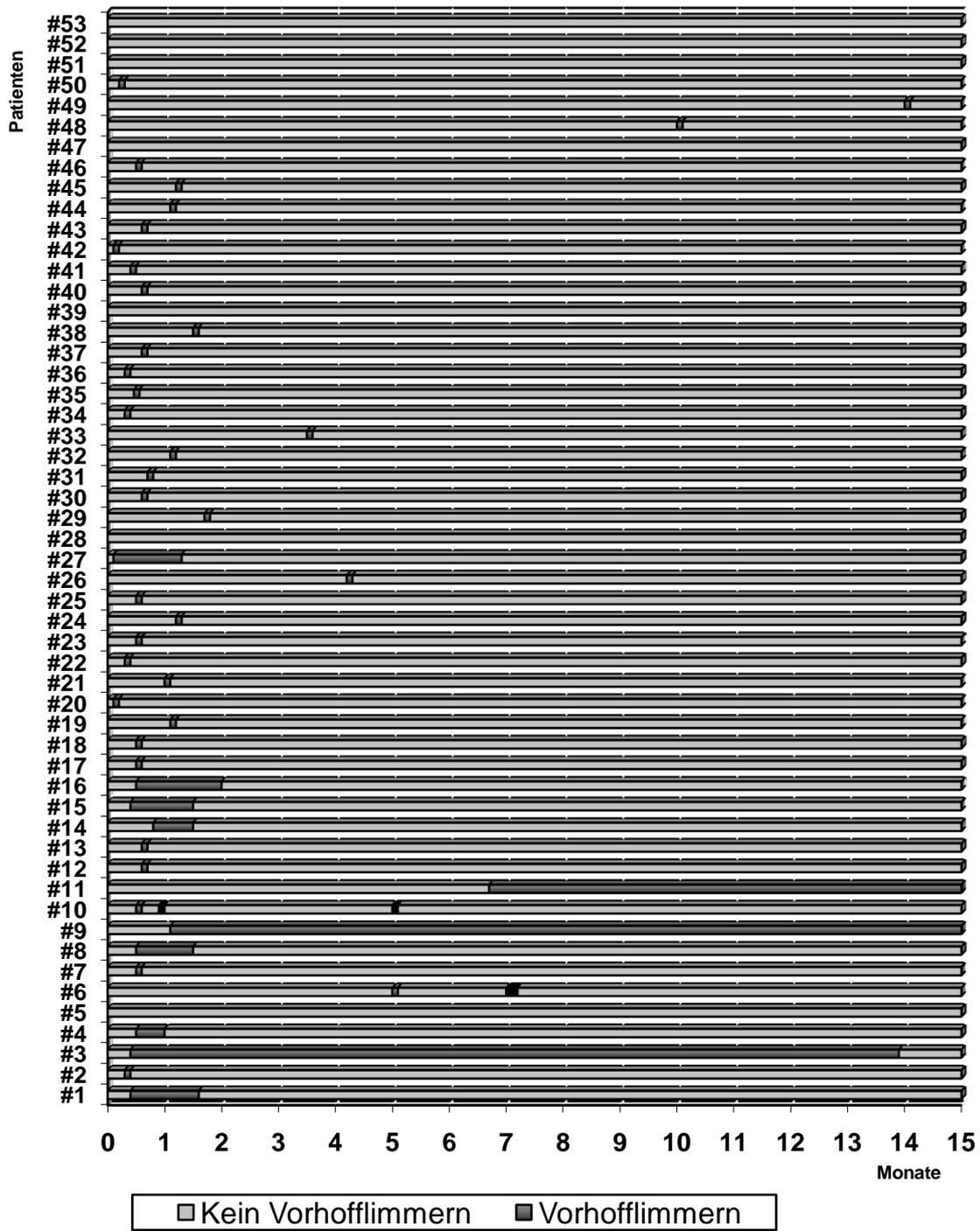
Von den insgesamt 1349 Patienten entwickelten 50 Patienten ohne Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte Vorhofflimmern. Bei zwei weiteren Patienten trat Vorhofflimmern und –flattern abwechselnd auf. Ein Patient litt ausschließlich an Vorhofflattern. Insgesamt waren es 53 von 1349 (3,9%) Patienten, bei denen erstmals nach dem Verschluss des PFOs eine Herzrhythmusstörung im EKG verifiziert werden konnte. Etwa die Hälfte der Patienten (43,4%) hatten nur eine Phase paroxysmales Vorhofflimmern, welche kürzer als 48 Stunden andauerte. Bei vier Patienten (7,5%) trat das Vorhofflimmern erneut auf. 28 Patienten (52,8%) entwickelten persistierendes, zwei Patienten (3,8%) permanentes Vorhofflimmern. Dreiviertel (75,5%) der Patienten (40 von 53) waren symptomatisch im Sinne von Palpitationen während des Neuauftretens von Vorhofflimmern. Bei den restlichen Patienten zeigte sich die Rhythmusstörung im Rahmen der Routinenachuntersuchung.

Vier der 53 Patienten beklagten Palpitationen bereits vor dem Verschluss des PFOs, eine Herzrhythmusstörung konnte jedoch nie dokumentiert werden.

Drei Patienten gaben einen exzessiven Alkoholgenuss unmittelbar vor dem Neuauftreten des Vorhofflimmerns an, fünf weitere Patienten waren starke Raucher, zehn weitere hatten eine leichte bis mittelschwere Mitralklappeninsuffizienz.

3.3. Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern

Bei 62% der Patienten (33 von 53) trat Vorhofflimmern im ersten Monat nach PFO-Verschluss auf, bei 15% (8 von 53) zwischen dem zweiten und sechsten Monat nach PFO-Verschluss, bei 23% (12 von 53) nach sechs Monaten (s. Tabelle 3). Nachfolgend eine Aufschlüsselung der verschiedenen Zeitpunkte, wann Vorhofflimmern bei den einzelnen Patienten aufgetreten ist.



Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern/-flattern. Vorhofflimmern ist hier dunkelgrau markiert, rezidivierende Episoden schwarz. Die hellgraue Markierung gibt an, dass der Patient im Sinusrhythmus ist. 9 Patienten erlitten nach 15 Monaten eine neue oder rezidivierende Episode Vorhofflimmern (hier aus Platzgründen nicht aufgeführt).

3.4. Prädiktoren des Vorhofflimmerns

Patienten mit Vorhofflimmern waren im Durchschnitt älter als Patienten ohne Vorhofflimmern ($p=0,0009042$). Bezüglich der anderen untersuchten Parameter bestanden zwischen den beiden Gruppen (Patienten mit und ohne Vorhofflimmern) keine Unterschiede.

	Patienten mit Vorhofflimmern	Patienten ohne Vorhofflimmern	Gesamt	P-Wert	Odds Ratio
N	53	1296	1349	-	-
Mittleres Alter (Jahre)	55,8 ± 10	49,8 ± 13.4	50	P<0,05	3,18
Männlich	32/53 (60%)	718/1296 (55%)	750 (55%)	NS	1,23
Weiblich	21/53 (40%)	578/1296 (45%)	599 (45%)	NS	0,82
PFO-Durchmesser (mm)	2,2-20 (9,5 ± 3,7)	2-30 (9,3 ± 3,6)	2-30 (9,3 ± 3,6)	NS	1,3
Koronare Herzkrankheit	3/53 (6%)	37/1296 (3%)	40	NS	2,04
Arterielle Hypertonie	23/53 (43%)	415/1296 (32%)	438	NS	1,63
Diabetes mellitus	3/53 (6%)	54/1296 (4%)	57	NS	1,38

Tabelle 2. Potentielle Risikofaktoren, Vorhofflimmern zu entwickeln.

3.5. Vergleich der Verschlusssysteme

Vergleicht man die verschiedenen Verschlusssysteme bezüglich der Inzidenz von Vorhofflimmern nach dem Eingriff untereinander, so stellt sich ein hochsignifikanter Unterschied heraus ($p < 0,0000001$). Im Einzelnen: der Unterschied zwischen dem STARFlex- versus Premere-Okkluder ($p = 0,003387$), dem STARFlex- versus Amplatzer-Okkluder ($p = 0,000056$) und dem STARFlex- versus Helex-Okkluder ($p = 0,000005$) war statistisch signifikant.

	N	Vofli < 1 Monat	Vofli >1 und <6 Monate	Vofli > 6 Monate	Vofli gesamt	Vofli gesamt (%)
STARFlex	270	18	5	4	27	10*
Amplatzer	535	11	1	4	16	2,9*
Premere	131	2	0	0	2	1,5*
SIDERIS	9	0	0	1	1	11
Helex	379	2	2	3	7	1,8*
CardioSEAL	7	0	0	0	0	0
AngelWings	5	0	0	0	0	0
ASDOS	9	0	0	0	0	0
PFO-Star	4	0	0	0	0	0
Gesamt	1349	33	8	12	53	3,9 (53/1349)

Tabelle 3. Inzidenz von Vorhofflimmern/Vorhofflattern bei den verschiedenen Okkludern

(Vofli= Vorhofflimmern, Vorhofflattern)

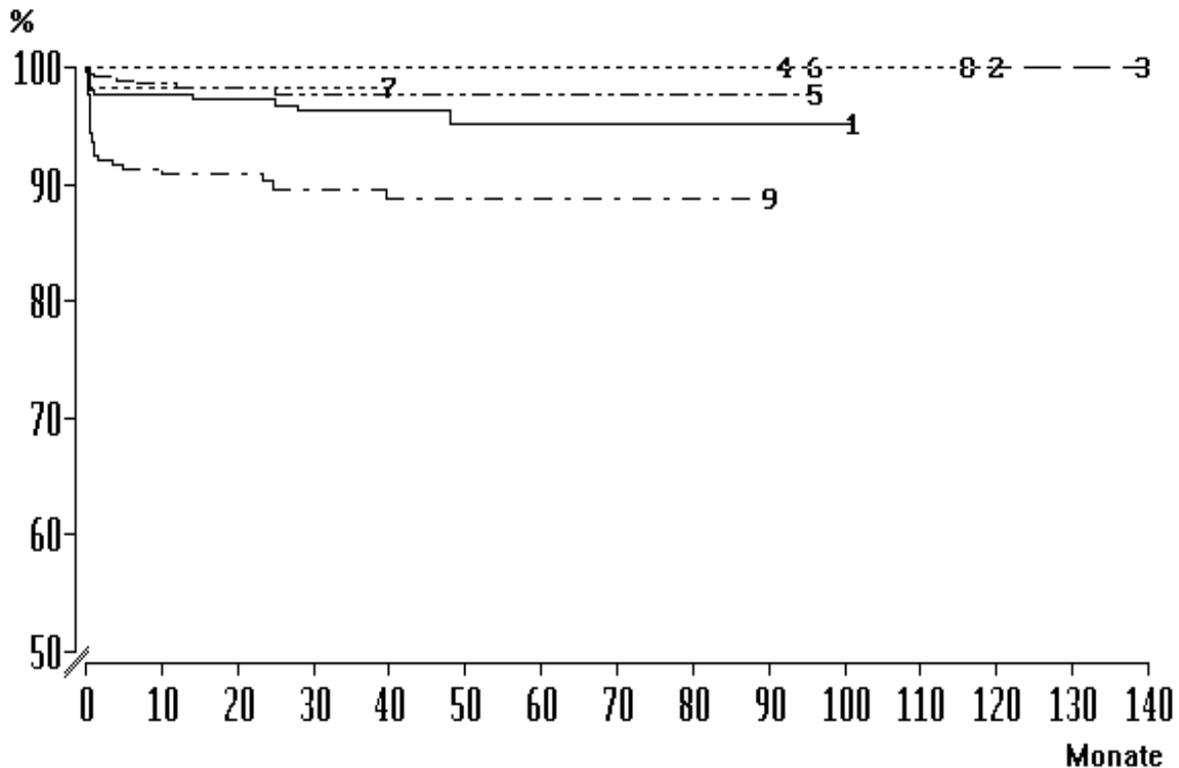
*Der Unterschied zwischen dem STARFlex- versus Amplatzer- ($p = 0,000056$), dem Premere- ($p = 0,003387$) und dem Helex-Okkluder ($p = 0,000005$) war statistisch signifikant.

Vergleicht man die Raten für das Neuauftreten von Vorhofflimmern pro Patientenjahr, ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen dem STARFlex- vs. Amplatzer-Okkluder und STARFlex- vs. Helex-Okkluder (s. Tabelle 4). Vergleich man den STARFlex-Okkluder mit dem Amplatzer- und Helex-Okkluder, stellte sich eine signifikant höhere Inzidenz für Vorhofflimmern beim STARFlex-Okkluder nach jeweils 781 Patientenjahre heraus.

	N	Patientenjahre	Vofli gesamt	Vofli-rate/ Patientenjahr
STARFlex	270	781	27	0,03*
Amplatzer	535	1092	16	0,01*
Premere	131	161	2	0,01
SIDERIS	9	65	1	0,02
Helex	379	948	7	0,007*
CardioSEAL	7	40	0	0
AngelWings	5	34	0	0
ASDOS	9	67	0	0
PFO-Star	4	24	0	0
Gesamt	1349	3212	53	0,077

Tabelle 4. *P-Wert < 0,01. Signifikante Unterschiede der Vorhofflimmernrate zwischen dem STARFlex- vs. Amplatzer-Okkluder und STARFlex- vs. Helex-Okkluder bezogen auf jeweils 781 Patientenjahre. Die anderen Okkluder wurden aufgrund der geringeren Patientenjahre nicht berücksichtigt.

Die Kaplan-Meier-Graphik zeigt anschaulich die Zeitpunkte des Auftretens von Vorhofflimmern bei den neun verschiedenen Okklusionssystemen:



Kaplan-Meier-Schätzer: Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern bei den verschiedenen Okklusionssystemen. Die Abszisse gibt den Nachbeobachtungszeitraum an (Monate), die Ordinate die Freiheit von Vorhofflimmern (%). (1=Amplatzer, 2=AngelWings, 3=ASDOS, 4=CardioSEAL, 5=Helex, 6=PFO-Star, 7=Premere, 8=SIDERIS, 9=CardioSEAL-STARFlex).

3.6. Vergleich der Größe der Verschlussysteme

Der Durchmesser der einzelnen Okkluder reichte von 10mm bis 40mm. Dabei wurde beim Amplatzer-, STARFlex-, Helex- und Premere-Okkluder jeweils der Teil des Okkluders berücksichtigt, der im linken Vorhof platziert wurde (=linksatriale Scheibe). Betrachtete man nun die am häufigsten eingesetzten Okkluder, so stellte sich heraus, dass das Auftreten von Vorhofflimmern nicht signifikant von der Okkludergröße abhängig war (Tabelle 5). Jedoch zeigte sich beim Amplatzer-, Helex-

und STARFlex-Okkluder jeweils eine Tendenz zu einer höheren Inzidenz von Vorhofflimmern mit Zunahme der Größe des Okkluders.

	Amplatzer			Helex			STARFlex			Premere		
Größe (mm)	18	25	35	15	25	30	23	28	33	15	20	25
Vofli	2	13	1	1	4	2	21	4	2	0	1	0
Kein Vofli	103	405	9	137	151	66	194	41	8	31	82	17
Ge-samt (%)	2/105 (1,9)	13/418 (3,1)	1/10 (10)	1/138 (0,7)	4/155 (2,6)	2/68 (2,9)	21/215 (9,8)	4/45 (8,9)	2/10 (20)	0/31 (0)	1/83 (1,2)	0/17 (0)

Tabelle 5. Inzidenz von Vorhofflimmern bei verschiedenen Okkludergrößen. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Okkludern. (Vofli=Vorhofflimmern)

Wie bereits eingangs erwähnt, erhielten 41 Patienten einen zweiten Okkluder, zwei Patienten einen dritten. Zwei der Patienten mit jeweils zwei Schirmen haben Vorhofflimmern bereits nach der Implantation des ersten Okkluders entwickelt. Nach Implantation eines zweiten oder gar dritten Okkluders hat kein Patient Vorhofflimmern entwickelt.

3.7. Therapie des Vorhofflimmerns

Bei sieben Patienten verschwand das Vorhofflimmern spontan. 22 Patienten konnten mit Hilfe von Antiarrhythmika in den Sinusrhythmus konvertiert werden, vier per elektrischer Kardioversion. 20 Patienten erhielten zeitweise Antiarrhythmika. Bei zwei Patienten war eine mehrmals durchgeführte Kardioversion sowohl medikamentös als auch

elektrisch erfolglos. Als Antikoagulans erhielten 42% der Patienten Marcumar. Bei der jeweils letzten Nachuntersuchung waren alle bis auf vier der 53 Patienten im Sinusrhythmus.

3.8. Komplikationen des Vorhofflimmerns

3.8.1. Thrombembolische Ereignisse

Folgende Komplikationen traten in einem möglichen Zusammenhang mit Vorhofflimmern auf:

Ein Patient erlitt eine TIA (vorübergehende Schwäche im linken Arm) unmittelbar nach Verschluss des PFOs mit einem Helex Okkluder. Vier Tage nach dem Ereignis wurde erstmals paroxysmales Vorhofflimmern aufgezeichnet. Im EKG und Magnetresonanztomograph (MRT) zeigten sich unmittelbar nach dem Ereignis und den darauffolgenden Tagen keine pathologischen Befunde. Nach Einleiten der antiarrhythmischen Therapie stellte sich ein Sinusrhythmus ein. Der Patient zeigte keine Residuen.

Ein weiterer Patient entwickelte 21 Monaten postinterventionell (23mm-großer STARFlex-Okkluder) einen ischämischen Schlaganfall. Im TEE nach sechs Monaten bestand ein kompletter Verschluss des PFOs, wodurch eine paradoxe Embolie ausgeschlossen werden konnte. Symptomatisch wurde er durch eine linksseitige motorische Parese, welche einige Monate persistierte. Im EKG zeigte sich drei Wochen nach der Okkluder-Implantation paroxysmales Vorhofflimmern. Seit dieser Episode zeigten Kontroll-Langzeitelektrokardiogramme lediglich supraventrikuläre Tachykardien, jedoch kein Vorhofflimmern.

Ein dritter Patient erlitt ebenfalls einen Schlaganfall zwei Wochen nach Implantation eines 33mm-großen STARFlex-Okkluders. Die Symptome waren anhaltender Schwindel und Doppelbilder. Im MRT konnten jedoch keine Ischämien nachgewiesen werden. Im UKG wurde kein Nachweis für einen Thrombus oder „Restshunt“ gefunden, im TEE zwei Wochen nach dem Ereignis waren ebenfalls keine Auffälligkeiten. Im Langzeit-

EKG bestand intermittierendes Vorhofflimmern. Der Patient erhielt prophylaktisch Marcumar für sechs Monate. Bei erneuten EKG-Kontrollen konnte kein Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

3.8.2. Thrombusbildung auf dem Okkluder

Bei drei der 53 Patienten, bei denen Vorhofflimmern neu aufgetreten war, konnte im TEE ein Thrombus nachgewiesen werden.

Beim ersten Patienten, der zusätzlich an einem Antiphospholipidsyndrom litt, wurde zeitgleich im TEE ein Thrombus linksatrial auf dem Okkluder und im EKG Vorhofflimmern vier Wochen nach Verschluss des PFOs mit einem STARFlex-Okkluder festgestellt. Trotz oraler Antikoagulation mit Marcumar und Heparinisierung bildete sich der Thrombus nicht zurück. Daher wurde der Okkluder mit dem Thrombus chirurgisch entfernt, der entstandene Defekt mit einem Perikardpatch verschlossen und das Vorhofflimmern mit einem Betablocker in den Sinusrhythmus konvertiert.

Beim zweiten Patienten, der einen SIDERIS-Okkluder erhalten hatte, wurde zufällig bei einer Routine-Nachuntersuchung nach 9,5 Jahren ein Thrombus einhergehend mit Vorhofflimmern entdeckt. Unter oraler Antikoagulation bildete sich der Thrombus zurück. Unter medikamentöser Therapie konnte eine Konversion in den Sinusrhythmus erreicht werden.

Beim dritten Patienten (Amplatzer-Okkluder) zeigte das TEE eine Woche nach Diagnose des Vorhofflimmerns einen Thrombus. Zu dieser Zeit bestand Sinusrhythmus, der Patient hatte jedoch zeitweise Palpitationen verspürt. Nach therapeutischer Heparinisierung bildete sich der Thrombus fast vollständig zurück. Zur Vermeidung rezidivierender Arrhythmien wurde ein Betablocker eingesetzt.

Ein Prozent (13/1296) der Patienten, die mindestens die Nachuntersuchung nach sechs Monaten durchgeführt haben und kein Neuauftreten von Vorhofflimmern nach dem Verschluss des PFOs aufwiesen, zeigten einen Thrombus auf dem Okkluder. Bei zwei weiteren

Patienten wurde ein Thrombus im linken Vorhofohr entdeckt. Herzrhythmusstörungen oder andere Ursachen, die zu einem Thrombus geführt haben könnten, wurden ausgeschlossen.

Patienten, die neu aufgetretenes Vorhofflimmern erlitten (3/53, 5,7%), hatten ein statistisch signifikant erhöhtes Auftreten von Thromben auf dem Okkluder ($p < 0,05$), verglichen mit Patienten, die kein Vorhofflimmern hatten (13/1296, 1%).

3.8.3. Andere Rhythmusstörungen

Bei zwei Patienten wurde wegen eines Sick-Sinus-Syndroms ein Schrittmacher implantiert. Einer von ihnen hatte rezidivierendes Vorhofflimmern erstmals 15 Tage nach PFO-Verschluss. Der Schrittmacher wurde 20 Monate später implantiert. Drei Tage später entwickelte er eine weitere Episode von Vorhofflimmern. Beim anderen Patienten wurde Vorhofflimmern erstmals zwei Jahre postinterventionell diagnostiziert, anschließend traten mehrere Brady- als auch Tachykardie-Episoden auf. Einen Monat später wurde ein Schrittmacher implantiert.

4. Diskussion

Vor Einführung der Echokardiographie lagen nur wenige Berichte über paradoxe Embolien vor (43,44,45). Erst die Echokardiographie mittels Kontrastmitteluntersuchung ermöglichte die Diagnose eines persistierenden Foramen ovale. Dadurch erhielt die Untersuchung des Herzens mittels Echokardiographie bei Patienten, die einen Schlaganfall ohne erkennbare Ursache erlitten haben, eine neue Bedeutung. Patienten, bei denen keine Ursache für den Schlaganfall ausfindig gemacht werden konnte, machten einen Anteil von über 40% aus (46). Die Echokardiographie wurde Teil der Standarduntersuchungen solcher Patienten. Echokardiographische Studien bei Patienten mit zerebralem Insult zeigten, dass ein PFO bei jungen Patienten mit Schlaganfall unklarer Ursache in 47% bis 56% gefunden wurde, jedoch nur in 4-18% bei Patienten aus der Kontrollgruppe (1,2,4,5,8). Eine Metaanalyse zeigte, dass das PFO das relative Risiko einen zweiten Schlaganfall zu erleiden, um den Faktor 1,83 (95% Konfidenzintervall, 1,25-2,66) erhöhte. Bei Patienten, die jünger als 55 Jahre waren, lag das relative Risiko bei 3,10 (95% Konfidenzintervall, 2,39-4,21) (9).

Der statistische Zusammenhang zwischen Schlaganfall und PFO muss nicht kausal sein. Erst Berichte über Thromben, welche in der TEE gesehen wurden, bestätigten grundsätzlich, dass dies ein Mechanismus für die Entstehung eines Insultes sein könnte. Wann im Einzelfall dieser Mechanismus, eine paradoxe Embolie, Ursache des Insultes war, ist oft schwer zu entscheiden. Verschiedene Bedingungen müssen gegeben sein, damit eine Embolie durch das PFO auftreten kann. Zunächst muss eine (klinisch inapparente) venöse Thrombose vorliegen. Dann muss sich der Thrombus lösen, embolisieren und während er das Herz passiert, muss ein erhöhter rechtsatrialer Druck herrschen, wie er beispielsweise durch das Valsalva-Manöver erzielt werden kann, damit der Thrombus durch das PFO von der rechtsatrialen auf die linksatriale Seite und damit

in den systemischen Kreislauf gelangen kann. Weiter muss er über die Aorta in ein zerebrales Blutgefäß geschwemmt werden und dann eine ausreichend große Arterie okkludieren, so dass es zu einem klinisch manifesten Schlaganfall kommen kann.

Jeder Teilschritt dieses Szenarios mag ein relativ unwahrscheinliches Ereignis darstellen, wodurch das Ergebnis, ein klinisch relevanter Schlaganfall, noch unwahrscheinlicher erscheint.

Die Quelle des Thrombus bei Patienten mit PFO, bei denen eine paradoxe Embolie vermutet wird, ist ungewiss. Eine tiefe Beinvenenthrombose wurde nur bei der Minderheit der Patienten gefunden (47), sogar Magnetresonanzaufnahmen der Venen zeigten keine venösen Thromben bei einer Vielzahl der Patienten (48). Andererseits liegen Daten über Patienten mit klinisch stummer Beinvenenthrombose vor. Diese könnten leicht übersehen werden und möglicherweise zu einem zerebralen Insult führen (49,50).

Andere mögliche Ursachen der Embolie beinhalten eine Thrombusformation innerhalb eines atrialen Septumaneurysmas (ASA) oder innerhalb des PFO-Tunnels.

Verschiedene Faktoren und Risiken für einen Schlaganfall oder einen wiederkehrenden Schlaganfall bei Patienten mit einem PFO wurden beschrieben. In der Metaanalyse von Overell et al hatten junge Patienten mit PFO ein deutlich höheres Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis eines PFO. Das relative Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten, die jünger als 55 waren, lag bei 6 (95% KI, 3,72-9,68) und 2,26 (95% KI, 0,96-5,31) bei denen, die älter als 55 waren (9). Diese Ergebnisse basieren auf drei Studien, die Patienten beinhalteten, die älter als 55 Jahre waren. In einer der drei Studien wurde auch ein Zusammenhang zwischen PFO und Schlaganfall bei älteren Patienten gefunden.

Die Studie von Negrao et al bestätigte den Zusammenhang zwischen PFO und paradoxer Embolie bei jungen Patienten (51).

Homma et al (52) untersuchten das Risiko eines erneuten Schlaganfalls bei PFO-Patienten in der „PFO in Cryptogenic Stroke Study“ (PICSS), eine Substudie der „Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study“ (WARSS). Ein Zusammenhang zwischen PFO und Schlaganfall wurde nur bei Patienten älter als 65 Jahre gefunden, ein erhöhtes Risiko für jüngere Patienten lag nicht vor. Die Ursache hierfür ist jedoch ungeklärt. Signifikante Unterschiede in der Population, Kriterien für die PFO-Diagnostik könnten eine entscheidende Rolle spielen. In allen Studien war die Gruppe der PFO-Patienten stets sehr klein. Beispielsweise in der Studie von Homma et al hatten nur 29 Patienten, die älter als 65 Jahre waren, ein PFO, wodurch keine generellen Aussagen gemacht werden können.

Ein weiterer Risikofaktor ist das atriale Septumaneurysma. In einer Studie mit 100 konsekutiven Patienten mit Schlaganfall, die jünger als 55 Jahre waren, ging die Kombination aus atrialem Septumaneurysma und PFO mit einer odds ratio für einen Schlaganfall von 33,3 einher, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Schlaganfall (8). In der zuvor erwähnten Metaanalyse war das atriale Septumaneurysma mit beiden, Schlaganfall an sich und Schlaganfall unklarer Ursache assoziiert, die Kombination aus PFO und atrialem Septumaneurysma jedoch erhöhte das Risiko erheblich. Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall war die odds ratio 3,16 (95% KI, 2,30 – 4,35) für das PFO, 3,65 (95% KI, 1,34 – 9,97) für das atriale Septumaneurysma, und 23,26 (95% KI, 5,24 – 103,2) für PFO *und* atriales Septumaneurysma (9).

Andere potentielle Risikofaktoren beinhalten die Größe des PFOs, der Grad des Rechts-Links-Shunts, und der Grad des Rechts-Links-Shunts in Ruhe. Die Größe des PFOs variiert von 1mm bis >15mm. In vielen

Studien richtet sich die Größe des PFOs eher nach der Anzahl der Bläschen („Bubbles“), die das PFO durchqueren, als nach der Größe, welche der Defekt tatsächlich hat. Die Größe des Rechts-Links-Shunts, welche mit einem transkraniellen Doppler gemessen werden kann, wurde mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall in Verbindung gebracht (53). Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall zeigten meist ein größeres PFO als diejenigen mit identifizierbarer Ursache des Schlaganfalls oder etwa der Kontrollgruppe (19,54).

In der Studie von De Castro et al (Patienten mit kryptogenem Schlaganfall) trat ein Rechts-Links-Shunt in Ruhe signifikant häufiger auf bei Patienten mit PFO und Schlaganfall als bei der Kontrollgruppe mit PFO, aber ohne Schlaganfall in der Anamnese (55). Die Kontrollgruppe bestand hier aus 13 Patienten. Die Therapie der PFO-Patienten erfolgte nach dem Ermessen des jeweiligen Arztes. Andere Studien beschrieben weitere Einflüsse, die das Risiko für einen Schlaganfall zusätzlich erhöhten: Gerinnungsstörungen, wie Prothrombinogenmutationen und Faktor V Leiden (56-58).

Bezüglich des therapeutischen Vorgehens berichtete die Lausanne-Studie über eine jährliche Schlaganfallrate mit konventioneller Therapie (66% Aspirin, 26% Antikoagulation, 8% PFO-Verschluss) von 1,9%. Die Rate für Schlaganfall und Todesfall lag bei 2,4%. Cujec et al analysierten eine Kohorte von 90 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall (<60 Jahre), wovon bei mehr als der Hälfte ein PFO diagnostiziert wurde, und sie berichteten weiter von einer Überlegenheit von Marcumar gegenüber Thrombozytenaggregationshemmern bezüglich der Sekundärprävention (59). PICSS, wie bereits oben angeführt, bietet bisher den einzigen randomisierten Vergleich zwischen Marcumar und Aspirin bei Patienten mit PFO. Da PICSS jedoch eine Substudie der WARSS-Studie war, wurde diese Studie ursprünglich nicht entworfen, um den Stellenwert

eines Thrombozytenaggregationshemmers bei Patienten mit Schlaganfall und PFO zu evaluieren. In der PICSS-Studie zeigten 203 Patienten ein PFO im TEE, 98 davon erlitten einen Schlaganfall und wurden entweder zu Aspirin 325mg oder Warfarin (Ziel-INR 1,4-2,8) randomisiert. Somit handelte es sich hierbei um eine Subgruppenanalyse einer Substudie der WARSS-Studie. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug zwei Jahre. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Raten an erneutem Schlaganfall oder Tod. Die Ereignisraten für kryptogenen Schlaganfall und PFO bei Aspirin (17,9%, n=56) und Marcumar (9,5%, n=42) waren statistisch nicht signifikant (HR, 0,52; 95% KI, 0,16 - 1,67; P=0,28) und ähnlich zu den Patienten mit Schlaganfall, aber ohne vorhandenem PFO (HR, 0,50; 95% KI, 0,19 - 1,31; P=0,16).

Es liegen widersprüchliche Berichte über die Sicherheit und Effektivität nach chirurgischem PFO-Verschluss vor. Nach einem Beobachtungszeitraum von 19 Monaten trat bei 32 jungen Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall oder TIA keine größere Komplikation oder ein erneutes vaskuläres Ereignis auf (34). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer anderen Studie mit 30 Patienten angegeben (33). Eine weitere Studie beschrieb eine Rezidivrate von 19,5% nach chirurgischem Verschluss innerhalb von 13 Monaten postoperativ (60).

In den Leitlinien der American Heart Association (AHA) und American Stroke Association (ASA) wird für Schlaganfallpatienten mit PFO empfohlen (61), dass für Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder TIA und PFO eine antiaggregatorische Therapie angemessen sei, um ein Rezidivereignis zu verhindern. Marcumar kann bei Hochrisiko-Patienten eingesetzt werden. Weiterhin könne der PFO-Verschluss bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die unter wiederkehrenden Schlaganfällen leiden trotz optimaler medikamentöser Therapie.

Die Empfehlungen der Gesellschaften sind schwer vermittelbar, weil keine randomisierten Studien zur medikamentösen Therapie vorliegen.

Nicht randomisierte Studien geben eine etwas höhere jährliche Rezidivrate an thrombembolischen Ereignissen bei medikamentöser Therapie an, im Vergleich zum interventionellen Verschluss, einschließlich Nebenwirkungsprofile. In der Praxis gestaltet es sich schwierig dem Patienten mitzuteilen, dass ein PFO-Verschluss mittels Okkluder erst dann gerechtfertigt sei, nachdem rezidivierende embolische Ereignisse, also eine TIA oder schlimmstenfalls ein Schlaganfall mit möglicherweise lebenslangen Einschränkungen im Alltag, aufgetreten sind.

Drei solche randomisierte Studien, die die medikamentöse Prophylaxe mittels Aspirin, Marcumar oder beides mit dem perkutanen PFO-Verschluss vergleichen, werden derzeit durchgeführt: die „the Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment (RESPECT)“ –Studie, die „CLOSURE I“ –Studie und die „PC-Trial“-Studie (62-64). In der RESPECT-Studie wurden bisher bis Ende 2007 359 Patienten von 500 geplanten eingeschlossen. In der CLOSURE I-Studie wurden bereits insgesamt 900 Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und einen kryptogen Schlaganfall erlitten haben, einhergehend mit einem PFO, randomisiert. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt voraussichtlich im Jahre 2010. In der Studie „PC-Trial“, welche ebenfalls die medikamentöse Prophylaxe mit dem interventionellen PFO-Verschluss vergleicht, sind von insgesamt 450 Patienten bereits 314 eingeschlossen worden (64).

13% der erwachsenen Bevölkerung leiden an Migräne (65). Patienten, die an einer Migräne mit vorausgehender Aura leiden, welche neurologische Symptome wie Sehstörungen und Gefühlsstörungen sowie Sprachstörungen beinhaltet, zeigen häufiger ein PFO im Vergleich zu Patienten, die unter einer Migräne ohne Aura leiden (66). Schwerzmann

et al (67) berichteten, dass bei Patienten, die an einer Migräne mit Aura litten, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit der gleichen Geschlechtsverteilung und gleichem mittlerem Alter, häufiger ein PFO vorhanden war (47% versus 17%). Ein großer Rechts-Links-Shunt wurde bei 57% der Patienten mit Migräne und bei 16% der Kontrollpatienten gefunden. Die odds ratio Migräne zu haben, einhergehend mit einem PFO mit mäßigem bis großem Rechts-Links-Shunt, lag bei 7,78 (95% KI, 2,53 – 29,3, $P < 0,001$), so dass gefolgert wird, dass eine interatriale Kommunikation die Migräne auslösen könnte.

In der vorliegenden Studie wurde die Inzidenz von Vorhofflimmern und Vorhofflattern nach interventionellem Verschluss des persistierenden Foramen ovale untersucht.

Bei 1349 Patienten, die mit neun verschiedenen Verschlussystemen behandelt wurden und einen Beobachtungszeitraum von 4099 Patientenjahren aufwiesen, betrug die Rate an neu aufgetretenem Vorhofflimmern 3,9%.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben über die Inzidenz von Vorhofflimmern angegeben, wie in Tabelle 6 zusammengefasst ist. Alaeddini et al (68) geben eine Inzidenz von 7% für das Neuauftreten von Vorhofflimmern bei 71 Patienten an. 67 hatten einen CardioSEAL-, vier einen Amplatzer-Okkluder erhalten. Einer der Patienten war bereits vor der Implantation der Okkluder mit Vorhofflimmern aufgefallen. Die Inzidenz von Vorhofflimmern beim CardioSEAL-Okkluder entsprach unseren Ergebnissen beim STARFlex-Okkluder (8,9% versus 10%), war jedoch unterschiedlich zu unseren Patienten, die einen CardioSEAL erhielten (8,9% versus 0%). Des Weiteren beschrieben die Autoren eine höhere Inzidenz bei Patienten mit größeren Okkludern (33mm) als mit kleineren (28mm). Wir setzten im Vergleich hierzu insgesamt vier 17mm-,

einen 23mm- und zwei 28mm-CardioSEAL-Okkluder ein, wobei keiner der Patienten Vorhofflimmern entwickelte. Häufiger eingesetzte Okkluder, wie Tabelle 5 zeigt, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Größe des jeweiligen Okkluders, hier Amplatzer-, Helex-, STARFlex- und Premere-Okkluder, und Neuauftreten von Vorhofflimmern.

In einer anderen Studie beschrieben die Autoren eine Inzidenz von Vorhoffarrhythmien, wie supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardien, Bigeminus und Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss von 19% für den CardioSEAL-Okkluder. 3% entwickelten Vorhofflimmern, hauptsächlich innerhalb der ersten vier Wochen nach der Okkluder-Implantation (23). In unserer Studie hatten 62,3% der Patienten Vorhofflimmern innerhalb der ersten Wochen nach dem Eingriff. In einer weiteren Studie mit 307 Patienten (177 PFO-Star-, 69 Amplatzer- und 61 CardioSEAL/STARFlex-Okkluder), einem mittleren Alter von 43 Jahren und einer mittleren Beobachtungszeit von 24 Monaten entwickelten zwei Patienten (0,7%) eine Episode von Tachyarrhythmien. Ferner zeigten 70% der Patienten, bei denen ein Langzeit-EKG sechs Monate nach PFO-Verschluss aufgezeichnet wurde, keine Herzrhythmusstörungen (18).

Martin et al (17) berichteten über Ergebnisse bei 110 Patienten (77 Patienten erhielten ein SIDERIS-, 33 Patienten einen CardioSEAL-Okkluder), wobei einer von 110 (1%) Patienten Vorhofflimmern während des Eingriffes entwickelte, ein weiterer eine supraventrikuläre Tachykardie.

In einer weiteren Studie (13) mit 129 Amplatzer-, 73 CardioSEAL-, 36 STARFlex- und 13 Rashkind-Okkluder hatten 14 der Patienten (5,6%) Arrhythmien wie supraventrikuläre Tachykardien oder Vorhofflimmern und -flattern erlitten. Bei acht Patienten sistierte das Vorhofflimmern spontan,

bei sechs Patienten konnte die Rhythmusstörung mittels Antiarrhythmika und elektrischer Kardioversion konvertiert werden.

Bailey et al (26) beschrieben in ihrer Studie mit 20 Patienten (mittleres Alter 57,5 Jahre) eine Inzidenz von 10% (2 von 20 Patienten). 19 erhielten ein CardioSEAL-Okkluder, mehrheitlich mit einer Größe von 28mm.

In einer weiteren Studie (24) wird eine Rate von 3,6% (2 von 55 Patienten) bei Amplatzer-Okkludern angegeben.

Bezüglich neuerer Okkluder gibt es bisher nur wenige Daten. Büscheck et. al (22) berichteten von einer Inzidenz von 1,5% (1 von 67 Patienten) bei Patienten, bei denen ein Premere-Okkluder implantiert wurde.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Burow et al (69) verglich die Inzidenz zwischen Patienten mit einem persistierenden Foramen ovale, die einen Schlaganfall erlitten haben (n=40), mit der Kontrollgruppe, also Patienten ohne PFO, die ebenfalls ein Schlaganfall erlitten haben (n=70). Vorhofflimmern wurde mit einem 7-Tage „event loop recorder“ detektiert. Aufgezeichnet wurde drei und sechs Monate nach PFO-Verschluss bzw. Schlaganfall in der Kontrollgruppe. Die Rate lag bei 15% bei der PFO-Gruppe, 17% bei der Kontrollgruppe. Somit war der implantierte Okkluder kein unabhängiger Faktor für Vorhofflimmern. Die circa dreifach erhöhte Inzidenz verglichen mit unseren Ergebnissen kann daher resultieren, dass durch die siebentägige Aufzeichnung vermehrt asymptotische Patienten detektiert wurden.

Zusammenfassend findet man in der Literatur eine unterschiedliche Inzidenz für das Neuauftreten von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss. Diese variiert von 0,7% bis 19% (s. Tabelle 6). Diese Raten sollten jedoch vorsichtig betrachtet werden, zum einen aufgrund der meist niedrigen Fallzahl, zum anderen aufgrund der Implantation unterschiedlicher

Okkluder. Von entscheidender Bedeutung sind auch die diagnostischen Methoden (Ruhe-EKG, Anzahl der Langzeit-EKGs).

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Okkluder (n)</i>	<i>Mittleres Follow-up (Monate)</i>	<i>Follow-up Regime</i>	<i>Inzidenz von HRST</i>
<i>Alaeddini et al</i>	71	CardioSEAL (67), Amplatzer (4)	20,7 ± 19,1	EKG 1, 6, 12 Monate, anschl. Jährlich	7 %
<i>Kiblawi et al</i>	456	CardioSEAL (456)	17,8 ± 11,1	EKG 1 und 6 Monate, anschl. Fragebogen	19 %
<i>Braun et al</i>	307	PFO-Star (177), Amplatzer (69), CardioSEAL/STAR -Flex (61)	24	EKG 1, 6, 12 Monate; LZ-EKG in den meisten Fällen	0,7 %
<i>Martin et al</i>	110	CardioSEAL (33), SIDERIS (77)	27,6	EKG 1, 6, 12 Monate, anschl. Jährlich	2 %
<i>Beitzke et al</i>	251	Amplatzer (129), CardioSEAL/STAR -Flex (122)	24,6 ± 14,2	†	5,6 %
<i>Bailey et al</i>	20	CardioSEAL (19), Amplatzer (1)	8	†	10 %
<i>Chatterjee et al</i>	55	Amplatzer (55)	19	EKG 3 und 6 Monate, anschl. Fragebogen	3,6 %
<i>Büschek et al</i>	67	Premere (67)	6	EKG 0,5, 3 und 6 Monate	1,5 %
<i>Bijl et al</i>	40	Amplatzer (40)	11 ± 7	EKG 3 und 12 Monate	2,5%
<i>Burow et al</i>	40	Amplatzer (40)	6	7-Tage event loop recorder, 3 und 6 Monate	15 %

Tabelle 6. Studien mit verschiedenen Inzidenzen von Herzrhythmusstörungen nach PFO-Verschluss. † Keine genaueren Angaben. HRST=Herzrhythmusstörungen

Wir konnten zeigen, dass signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Okkludertypen bestanden. Vorhofflimmern trat beim STARFlex-Okkluder signifikant häufiger auf ($p < 0,05$). Die Inzidenz beim STARFlex-Okkluder lag bei 10%. Bei den neueren Systemen wie dem Premere-Okkluder mit der niedrigsten Inzidenz, dem Helex- und Amplatzer-Okkluder trat Vorhofflimmern seltener auf verglichen mit älteren Okkludern. Dies mag an der geringeren Größe und damit geringerem Fremdmaterial, welches die Erregungsleitung im Herzen ungünstig beeinflussen kann, liegen.

Eine Studie von Nugent et al über ASD-Verschluss beschrieb bei 14,3% (6 von 42 Patienten) Arrhythmien oder Palpitationen nach Implantation eines STARFlex-Okkluders (70). In anderen Studien ließ sich keine vergleichbar hohe Inzidenzrate finden (18,30,72) verglichen mit Nugents (70) oder unserer Studie.

In unserer Studie erlitten 77% (41 der 53 Patienten) Vorhofflimmern in den ersten sechs Monaten nach der Intervention, nur zwölf zu einem späteren Zeitpunkt. Dies stützt die Annahme, dass der Okkluder möglicherweise als ein lokales Irritans am Herzgewebe agiert.

Die von uns eingesetzten verschiedenen Implantate haben jeweils einen unterschiedlichen mittleren Nachbeobachtungszeitraum. Beispielsweise betrug er beim ASDOS-Okkluder im Mittel 104 Monate, beim Premere-Okkluder 18 Monate. Dies liegt hauptsächlich daran, dass ältere Okkluder, welche heute nicht mehr implantiert werden, eine entsprechend lange Nachbeobachtung haben. Neuere Okkluder werden zunehmend häufiger eingesetzt, so dass deren mittlere Nachbeobachtungszeit durchschnittlich kürzer ist.

Ein Langzeit-EKG war nicht Teil des planmäßigen Nachuntersuchungsregimes, somit konnte nur symptomatisches oder persistierendes bzw.

permanentes Vorhofflimmern aufgedeckt oder zufälligerweise bei den Nachuntersuchungen gefunden werden.

4.1. Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit ASD

In Studien über den interventionellen Verschluss des atrialen Septum Defekts (ASD) wurde ebenfalls über Neuauftreten von Vorhofflimmern nach Intervention mit verschiedenen Okkludern berichtet (71-76).

Silversides et al (71) führten in einer Studie mit 132 konsekutiven Patienten mit einem mittleren Alter von 44 Jahren, bei denen in 80% ein Amplatzer-, in 20% ein CardioSEAL-Okkluder implantiert wurde, an, dass während des Eingriffs kein Patient Herzrhythmusstörungen erlitten habe, jedoch bei der ersten Nachuntersuchung 26% der Patienten über Palpitationen klagten. Bei 13% (15/132) der Patienten konnte eine Arrhythmie diagnostiziert werden. Bei der späteren Nachuntersuchung (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 17 Monate) beklagten 11% der Patienten eine Arrhythmie. Von 14 Patienten, welche schon vor Verschluss an paroxysmalem Vorhofflimmern litten, zeigten fünf Patienten Vorhofflimmern nach Verschluss. Zwei von Ihnen entwickelten persistierendes Vorhofflimmern. Ferner fanden sie heraus, dass der ASD-Verschluss besonders bei Patienten, die jünger als 55 Jahre sind, vor dem ersten Auftreten einer Herzrhythmusstörung protektiv sein könne. Des Weiteren kann die Rate an paroxysmalem Vorhofflimmern durch einen frühzeitigen ASD-Verschluss gesenkt werden.

In der Arbeit von Post et al (76) mit 65 Patienten und mittlerem Alter von 46 Jahren wurden unterschiedliche Werte für die Rate an Vorhofflimmern für die einzelnen Okkluder angegeben. So lag die Inzidenz beim ASDOS-Okkluder bei 0% (3 Okkluder eingesetzt), beim Amplatzer-Okkluder bei

11,1% (3 von 36 Patienten) und beim CardioSEAL/STARFlex-Okkluder bei 16,7% (4 von 26 Patienten). Die mittlere Rate betrug 13%.

Patel et al (73) verglichen die Intensität der Palpitationen der Patienten vor und nach dem Verschluss des atrialen Septum Defekts. Vor dem Verschluss des ASDs waren 40% der 112 Patienten, die einen Amplatzer-Okkluder erhielten, auffällig im Sinne von Palpitationen. Nach der Implantation des Okkluders beklagten 32 Patienten (29%) Palpitationen, wovon 81% eine Besserung der Symptomatik angaben, wogegen bei 16% keine Änderung eintrat. Bei 3% der Patienten verschlimmerten sich die Palpitationen.

Giardini et al (75) arbeiteten in einer kürzlich publizierte Studie bei 134 Patienten die Rate an Vorhofflimmern vor und nach ASD-Verschluss (mittleres Alter 39 (\pm 16) Jahre) heraus. 13% der Patienten hatten dokumentiertes Vorhofflimmern schon vor Verschluss (6 davon paroxysmales, 7 persistierendes Vorhofflimmern). Nur einer der sechs Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern zeigte eine Episode von Vorhofflimmern nach ASD-Verschluss, die anderen blieben im Sinusrhythmus. Von den sieben Patienten, die an persistierendem Vorhofflimmern litten, blieben drei im persistierenden Vorhofflimmern, zwei konnten erfolgreich kardiovertiert werden, bei den anderen beiden war die elektrische Kardioversion erfolglos. Weiterhin wurde auch hier in dieser Arbeit erwähnt, dass der ASD-Verschluss bei Patienten ohne signifikante Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte, protektiv sein könnte. Bei Patienten, die weniger als ein Jahr an persistierendem Vorhofflimmern litten, kann mittels ASD-Verschluss und eventuell elektrischer Kardioversion ein andauernder Sinusrhythmus erzielt werden.

4.2. Auftreten von Vorhofflimmern nach chirurgischem Verschluss des Defektes

Betrachtet man die Inzidenz nach chirurgischem Verschluss des PFOs, so reicht diese von 0% bis 11% (31,33,34). Gatzoulis et al beschrieben, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 40 Jahre waren, weniger gefährdet waren als jüngere (5 von 67 Patienten versus 0 von 106 Patienten, $p=0,008$) (32).

Neben dem Alter konnte kein signifikanter Prädiktor herausgearbeitet werden (Tabelle 2). Das bedeutet, dass die Implantation eines Okkluders eine erhöhte Rate an Herzrhythmusstörung ausgelöst haben könnte, besonders bei denjenigen Patienten, die unmittelbar nach der Intervention während der Endothelialisierung des Okkluders ins Gewebe symptomatisch geworden sind. Eine andere Ursache für die Rhythmusstörungen kann bei drei weiteren Patienten auch exzessiver Alkoholkonsum unmittelbar vor dem Auftreten von Vorhofflimmern gewesen sein. Fünf weitere Patienten waren Raucher, zehn weitere Patienten hatten eine leichte bis mittelschwere Mitralsuffizienz. Risikofaktoren wie Alkoholkonsum, Nikotinabusus oder Klappeninsuffizienz können zu Herzrhythmusstörungen und somit zu Vorhofflimmern führen.

4.3. Neuentwicklungen

Seit der perkutanen Implantation des ersten Okkluders bei einem Atrialen Septum Defekt (15) sind mittlerweile viele verschiedene Okklusionssysteme entwickelt und in klinischen Studien erprobt worden (77-82). Wahrscheinlich ist, dass wohl kein universeller Okkluder geschaffen werden kann, da die Wahl des Okkluders von vielen verschiedenen Faktoren abhängt, wie beispielsweise der Größe des

PFOs, der Länge des PFO-Tunnels oder der anatomischen Beschaffenheit. Mit der wachsenden Erfahrung scheinen sich aber einige Konzepte herauszukristallisieren. Erstens sollte der Okkluder vollständig zurückgezogen werden können, bevor die endgültige Position gefunden worden ist. Zweitens sollte der Okkluder an die anatomische Beschaffenheit des PFOs anpassungsfähig sein, besonders an die Länge und Richtung des PFO-Tunnels. Diese Eigenschaft ist besonders zu beachten, da eine gute Position vor einer Embolisation des Okkluders und einem fortdauernden Restshunt durch das PFO schützt. Drittens geht der Trend deutlich dahin, dass versucht wird, die Menge an Fremdmaterial so zu minimieren, dass zum einen die Gefahr, Thromben auf dem Okkluder zu entwickeln, möglichst klein gehalten wird, zum anderen eine Irritation des Endokards durch Fremdmaterial ausbleibt.

Ein solcher Okkluder, der sich derzeit in der klinischen Erprobung befindet, ist der Coherex FlatStent™-Okkluder (81). Er besteht aus einem flachen, sich selbst expandierenden Stent. Er wurde so hergestellt, dass er im PFO-Tunnel zum Liegen kommt. Die Masse des Okkluders und damit der Anteil an Fremdmaterial ist sehr gering, wodurch infolgedessen die Rate an Komplikationen, die durch den Okkluder ausgelöst werden, wie Herzrhythmusstörungen oder Thrombusbildung auf dem Okkluder, minimiert werden kann.

Wir konnten zeigen, dass die Okkluder signifikant unterschiedliche Raten an Vorhofflimmern aufweisen. Daher können Neuentwicklungen, wie der FlatStent™-Okkluder möglicherweise dazu beitragen, die Prävalenz deutlich zu senken.

Mittlerweile sind auch Verschlussysteme in klinischen Studien in Erprobung (78,79), die das PFO völlig ohne Okkluder, sondern mit Radiofrequenz verschließen (79). Langzeitergebnisse hierzu stehen noch aus.

Mullen et al (83,84) gaben in der Studie über einen partiell bioresorbierbaren Okkluder mit insgesamt 58 ASD- und PFO-Patienten (28-68 Jahre) eine Rate für vorübergehende Vorhoffarrhythmien von 8,6% an (5 von 58 Patienten). Vier der Patienten, die im Mittel älter als die restlichen Patienten waren, wurden elektrisch, einer medikamentös kardiovertiert. Drei von Ihnen zeigten ein atriales Septumaneurysma, welches ebenfalls das Risiko erhöhen kann, eine Herzrhythmusstörung zu entwickeln (26,85).

5. Schlussfolgerung

Vorhofflimmern bzw. -flattern ist eine seltene, aber ernstzunehmende Komplikation nach interventionellem, aber auch chirurgischem Verschluss (31-34) des persistierenden Foramen ovale. In unserer Population war die Rate bei Patienten mit einem STARFlex-Okkluder signifikant höher im Vergleich zu den anderen Okkludern. Es scheint wichtig zu sein, Vorhofflimmern frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln, da bei Patienten mit Neuauftreten von Vorhofflimmern ein signifikant erhöhtes Risiko besteht, Thromben auf dem Okkluder zu entwickeln. Diese können zu einer Verschleppung des Thrombus und konsekutiv zu einem Schlaganfall oder einer peripheren Embolie führen. Bei früher Diagnosestellung und entsprechender Therapie ist die Prognose gut.

Neuere Entwicklungen, wie bioresorbierbare Okklusionssysteme, In-Tunnel-Okkluder oder der Verschluss des PFOs mittels Radiofrequenz könnten die Rate an Vorhofflimmern in der Zukunft signifikant senken.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Bisher gibt es nur wenige Daten bezüglich des Neuauftretens von Vorhofflimmern nach dem Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO).

Methodik: In der Zeit von 1994 bis Januar 2007 wurde bei 1349 Patienten, im Alter von 17 bis 85 Jahren (mittleres Alter 50 Jahre), ein PFO kathetertechnisch verschlossen. Vor der Intervention erlitten 696 einen ischämischen Schlaganfall, 610 eine transitorisch Ischämische Attacke (TIA), 22 eine periphere Embolie, 8 Migräneattacken und 13 Patienten eine Dekompressionskrankheit. Es wurden 535 Amplatzer-, 379 Helex-, 270 STARFlex-, 131 Premere-, 9 SIDERIS-, 9 ASDOS-, 7 CardioSEAL-, 5 AngelWings- und 4 PFO-Star-Okkluder implantiert. Die Nachuntersuchungen beinhalteten ein EKG nach einem, drei und sechs Monaten. Jedes Jahr wurde ein EKG wiederholt und Fragebögen an die Patienten verschickt.

Ergebnisse: Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel $38,1 \pm 28$ Monate. 1324 von 1334 (99.3%) nahmen an der 6-Monats-Nachuntersuchung, 1198 von 1220 (98.2%) an der 1-Jahres-Nachuntersuchung -, 747 von 778 (96%) an der 3-, 374 von 393 (95.2%) an der 5- und 21 von 21 (100%) an der 10-Jahres-Nachuntersuchung teil. Vorhofflimmern trat bei 50 Patienten, kombiniert mit Vorhofflattern bei zwei weiteren, nur Vorhofflattern bei einem Patient auf (insgesamt 53 von 1349, 3,9%). Bei 33 Patienten wurde das Vorhofflimmern innerhalb der ersten vier Wochen diagnostiziert, bei 8 Patienten innerhalb sechs Monaten, bei 12 Patienten noch später. 23 Patienten entwickelten paroxysmales, 4 von ihnen rezidivierend, 28 persistierendes und 2 permanentes Vorhofflimmern. Die Inzidenz beim Amplatzer-Okkluder betrug 3% (16/535), 1,8% (7/379) beim Helex-, 10% (27/270) beim

STARFlex-, 1,5% (2/131) beim Premere-, 11% (1/9) beim SIDERIS-, 0/9 beim ASDOS-, 0/7 beim CardioSEAL-, 0/5 beim AngelWings- und 0/4 beim PFO-Star-Okkluder. Der Unterschied zwischen dem STARFlex-versus Premere- (+), Amplatzer- (+) und Helex- (+) Okkluder war statistisch signifikant (jedes $p < 0,05$). Bei 13 Patienten wurde Vorhofflimmern während einer Routinenachuntersuchung entdeckt, die anderen 40 Patienten waren symptomatisch. Bei 22 Patienten wurde der Sinusrhythmus mittels medikamentöser Konversion erreicht, bei 7 Patienten mittels elektrischer Kardioversion. 20 Patienten erhielten eine medikamentöse Prophylaxe, 22 zusätzlich Marcumar. 1 Patient erlitt eine TIA, 2 Patienten einen Schlaganfall (1 während einer Episode von Vorhofflimmern). Das Alter war ein positiver Prädiktor für Vorhofflimmern ($p = 0,0009$). Bei 3 Patienten wurde ein Thrombus auf dem Okkluder diagnostiziert. Bei 1 von 3 Patienten wurde Vorhofflimmern eine Woche vor Diagnosestellung des Thrombus entdeckt, bei 2 von 3 Patienten wurde Vorhofflimmern und Thrombus zeitgleich diagnostiziert. Patienten mit Vorhofflimmern (3/53) haben eine signifikant höhere Inzidenz ($p = 0,02$) Thromben zu entwickeln, verglichen mit Patienten ohne Vorhofflimmern (13/1296).

Schlussfolgerung: Permanentes oder symptomatisches Vorhofflimmern ist eine seltene Komplikation nach PFO-Verschluss. Es trat häufiger beim STARFlex-Okkluder auf. Für gewöhnlich war es vorübergehend, es kann jedoch zur Thrombusbildung auf dem Okkluder führen. Eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung sind wichtig.

7. Summary

Background: There is limited information available about the incidence of atrial fibrillation after transcatheter PFO-closure.

Methods: 1349 patients, age 17 to 85 years (mean 50), underwent PFO-closure at our center with one of the in Europe approved devices from August 1994 through January 2007. Before intervention 610 patients had a TIA, 696 a stroke, 22 a peripheral embolism, 8 migraine, 13 a decompression illness. 535 Amplatzer, 379 Helex, 270 STARFlex, 131 Premere, 9 SIDERIS, 9 ASDOS, 7 CardioSEAL, 5 AngelWings and 4 PFO-Star have been implanted. Follow-up included history and ECG after 1, 3 and 6 months, questionnaires yearly thereafter.

Results: Mean follow-up of all patients was 38.1 ± 28 months. 1324 of 1334 (99.3%) underwent 6 months-, 1198/1220 (98.2%) 1 year-, 747/778 (96%) 3 year-, 374/393 (95.2%) 5 year- and 21/21 (100%) 10 year follow-up. Atrial fibrillation was diagnosed in 50 out of 1349, atrial fibrillation combined with atrial flutter in 2, only atrial flutter in one (totally 53/1349, 3.9%). In 33 patients it was diagnosed within four weeks after PFO-closure, in 8 patients within 6 months, in 12 patients later on. Twenty-three patients developed paroxysmal, 4 of them recurrent, 28 persistent and 2 permanent atrial fibrillation. The incidence of atrial fibrillation was 3% (16/535) in the Amplatzer, 1.8% (7/379) in the Helex, 10% (27/270) in the STARFlex, 1.5% (2/131) in the Premere, 11% (1/9) in the SIDERIS, 0/9 in the ASDOS, 0/7 in the CardioSEAL, 0/5 in the AngelWings and 0/4 in the PFO-Star device. The difference between STARFlex vs. Premere (+), Amplatzer (+) and Helex (+) was statistically significant (each $p < 0.05$) in patients who had at least the 6 months follow-up. In 13 patients atrial fibrillation or flutter was detected during routine follow-up examination, 40 patients were symptomatic. In 22 patients sinus rhythm was achieved by

medical conversion, in 7 by electroshock. Twenty received medical prophylaxis, 22 additionally coumadin. One patient developed a TIA, 2 patients a stroke (1 during an episode of atrial fibrillation). The age may be a possible predictor to develop atrial fibrillation ($p=0.0009$). In 3 patients thrombi were detected during follow-up. In 1/3 atrial fibrillation was diagnosed one week before the thrombi was detected, in 2/3 thrombi and atrial fibrillation were diagnosed at the same time. Patients with atrial fibrillation had a statistically significant ($p=0.02$) higher incidence of thrombi on the device (3/53) than patients without atrial fibrillation (13/1296).

Conclusion: Permanent or symptomatic atrial fibrillation is a rare complication of PFO-closure. It was more frequent in STARFlex. It is usually transient, but it may cause thrombus formation on the device. Early diagnosis and treatment are important.

8. Literatur

1. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–52.
2. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17–20.
3. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11–12.
4. Konstadt SN, Louie EK, Black S, Rao TL, Scanlon P. *Anesthesiology*. 1991 Feb;74(2):212-6. Intraoperative detection of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography.
5. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668–72.
6. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461–5.
7. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, Rosen SE, Goldman ME. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients: a contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107: 1504–9.
8. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update American Heart Association Web site.
<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA>.
Circulation. 2007;115:e69-e171
9. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors

for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865–73.

10. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–9.
11. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G et al. for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740–46.
12. Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. A propos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 15–21.
13. Beitzke A, Schuchlenz H, Gamillscheg A, Stein JI, Wendelin G. Catheter closure of the persistent foramen ovale: mid-term results in 162 patients. *J Interv Cardiol.* 2001 Apr;14(2):223-9.
14. Sievert H, Horvath K, Zadan E, Krumdorf U, Fach A, Merle H, Scherer D, Schrader R, Spies H, Nowak B, Lissmann-Jensen H. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke. *J Interv Cardiol.* 2001 Apr;14(2):261-6.
15. King TD, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery.* 1974 Mar;75(3):383-8.
16. Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, Dao C, Krivokapich J, Liebeskind DS. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol.* 2007 May 1;99(9):1316-20.
17. Martin F, Sanchez 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. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation.* 2002 Aug 27;106(9):1121-6.

18. Braun M, Gliech V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, Haass M, Schraeder R, Strasser RH. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(5):361-2.
19. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; 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*. 2002 Jun 4;105(22):2625-31.
20. Bruch L, Parsi A, Grad MO, Rux S, Burmeister T, Krebs H, Kleber FX. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. *Circulation*. 2002 Jun 18;105(24):2845-8.
21. Guérin P, Lambert V, Godart F, Legendre A, Petit J, Bourlon F, De Geeter B, Petit A, Monrozier B, Rossignol AM, Jimenez M, Crochet D, Choussat A, Rey C, Losay J. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005 Mar-Apr;28(2):164-8.
22. Buscheck F, Sievert H, Kleber F, Tiefenbacher C, Krumsdorf U, Windecker S, Uhlemann F, Wahr DW. Patent foramen ovale using the Premere device: the results of the CLOSEUP trial. *J Interv Cardiol*. 2006 Aug;19(4):328-33.
23. Kiblawi FM, Sommer RJ, Levchuck SG. Transcatheter closure of patent foramen ovale in older adults. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Jul;68(1):136-42; discussion 143-4.
24. Chatterjee T, Petzsch M, Ince H, Rehders TC, Korber T, Weber F, Schneider H, Auf der Maur C, Nienaber CA. Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients

- with paradoxical cerebral embolism. *J Interv Cardiol.* 2005 Jun;18(3):173-9.
25. Bijl JM, Ruygrok PN, Hornung TS, Wilson NJ, West T. Percutaneous closure of patent foramen ovale. *Intern Med J.* 2005 Dec;35(12):706-10.
 26. Bailey CE, Allaqaband S, Bajwa TK. Current management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: our experience and review of the literature. *WMJ.* 2004;103(4):32-6.
 27. Alameddine F, Block PC. Transcatheter patent foramen ovale closure for secondary prevention of paradoxical embolic events: Acute results from the FORECAST registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004 Aug;62(4):512.
 28. Onorato E, Melzi G, Casilli F, Pedon L, Rigatelli G, Carrozza A, Maiolino P, Zanchetta M, Morandi E, Angeli S, Anzola GP. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol.* 2003 Feb;16(1):43-50.
 29. Schwerzmann M, Windecker S, Wahl A, Mehta H, Nedeltchev K, Mattle H, Seiler C, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale: impact of device design on safety and efficacy. *Heart.* 2004 Feb;90(2):186-90.
 30. Carminati M, Giusti S, Hausdorf G, Qureshi S, Tynan M, Witsenburg M, Hess J, Piechaud JF, Bonhoeffer P, Donti A, Ovaert C, Sievert H, Elzenga N, Talsma M, van Oort A, Ernst J, Gewillig M, De Geeter B. A European multicentric experience using the CardioSEAL and Starflex double umbrella devices to close interatrial communications holes within the oval fossa. *Cardiol Young.* 2000 Sep;10(5):519-26.
 31. Klotz S, Tjan TD, Berendes E, Droste DW, Scheld HH, Schmid C. Surgical closure of combined symptomatic patent foramen ovale and atrial septum aneurysm for prevention of recurrent cerebral emboli. *J Card Surg.* 2005 Jul-Aug;20(4):370-4.

32. Gasiavelis N, Grinnemo KH, Lindblom D, Dellgren G. Surgical closure of patent foramen ovale in patients with suspected paradoxical embolism: long-term results. *Scand Cardiovasc J*. 2004 Dec;38(6):375-9.
33. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, Puga FJ, Orszulak TA, Anderson BJ, Brown RD, Schaff HV. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II171-5.
34. Ruchat P, Bogousslavsky J, Hurni M, Fischer AP, Jeanrenaud X, von Segesser LK. Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism. Early results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 May;11(5):824-7.
35. Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, Webb GD, Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med*. 1999 Mar 18;340(11):839-46.
36. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1397-404.
37. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007 Feb 1;69(2):277-84.
38. Hamann GF et al. (1998) Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 50:1423–1428.

39. Spencer MP et al. (2004) Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 14:342–349.
40. Serena J et al. (1998) The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 29: 1322–1328.
41. Di Tullio M et al. (1993) Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 24: 1020–1024.
42. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL; ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):854-906.
43. Paradoxical embolism. Johnson BI. *J Clin Pathol*. 1951 Aug;4(3):316-32.
44. Fruhling L, Marcoux F. *Arch Mal Coeur Vaiss*. Paradoxical embolism; comment on 6 personal observations. 1953 Nov;46(11):1013-23.
45. Shapiro MW. Paradoxical embolism in congenital heart disease. Report of two cases. *Med Ann Dist Columbia*. 1968 Sep;37(9):469-71.

46. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989 Apr;25(4):382-90.
47. Stollberger 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– 465.
48. 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.
49. Tiganas D, Durant R, Raschilas F, Blain H, Tigoulet F, Mitermite N, Hemmi P, Jeandel C. Diagnostic value of the clinical probability score of deep venous thrombosis in the elderly. *Rev Med Interne*. 2005 Dec;26(12):931-7.
50. Balbarini A, Rugolotto M, Buttitta F, Mariotti R, Strata G, Mariani M. Deep venous thrombosis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects. *Cardiologia*. 1998 Jun;43(6):605-15.
51. Negrão EM, Brandi IV, Nunes SV, Távora DG, Nakayama M, Beraldo S. Patent foramen ovale and ischemic stroke in young people: statistical association or causal relation? *Arq Bras Cardiol*. 2007 May;88(5):514-20.
52. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, et al. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke*. 2004;35:2145–2149.
53. Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, et al. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol*. 2003;10:129 –135.
54. 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;109:456–462.
55. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol*. 2000;86:51G–52G.

56. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:261–268.
57. Lichy C, Reuner KH, Buggle F, et al. Prothrombin g20210a mutation, but not factor V Leiden, is a risk factor in patients with persistent foramen ovale and otherwise unexplained cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:83– 87.
58. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2003;34:28 –33.
59. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol*. 1999;15:57– 64.
60. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke*. 1997;28:2376 –2381.
61. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T; American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006 Mar 14;113(10):e409-49.

62. Felberg RA. Cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale should be closed only in the setting of a randomized control trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Jan;69(1):4-5.
63. Wechsler LR. PFO and stroke: what are the data? *Cardiol Rev.* 2008 Jan-Feb;16(1):53-7.
64. The Internet Stroke Center – stroke trials registry.
<http://www.strokecenter.org/trials>
65. Lipton RB et al. (2002) Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 58: 885–894.
66. Del Sette M et al. (1998) Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 8: 327–330.
67. Schwerzmann M et al. (2005) Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 65: 1415–1418.
68. Alaeddini J, Wood MA, Lee BP, Ellenbogen KA. Frequency of atrial tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Invasive Cardiol.* 2006 Aug;18(8):365-8.
69. Burow A, Schwerzmann M, Wallmann D, Tanner H, Sakata T, Windecker S, Meier B, Delacretaz E. Atrial Fibrillation following Device Closure of Patent Foramen Ovale. *Cardiology.* 2008 Feb 1;111(1):47-50.
70. Nugent AW, Britt A, Gauvreau K, Piercey GE, Lock JE, Jenkins KJ. Device closure rates of simple atrial septal defects optimized by the STARFlex device. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 1;48(3):538-44.
71. Silversides CK, Siu SC, McLaughlin PR, Haberler KL, Webb GD, Benson L, Harris L. Symptomatic atrial arrhythmias and transcatheter closure of atrial septal defects in adult patients. *Heart.* 2004 Oct;90(10):1194-8.
72. Carminati M, Chessa M, Butera G, Bini RM, Giusti S, Festa P, Spadoni I, Redaelli S, Hausdorf G. Transcatheter closure of atrial

- septal defects with the STARFlex device: early results and follow-up. *J Interv Cardiol.* 2001 Jun;14(3):319-24.
73. Patel A, Lopez K, Banerjee A, Joseph A, Cao QL, Hijazi ZM. Transcatheter closure of atrial septal defects in adults > or =40 years of age: immediate and follow-up results. *J Interv Cardiol.* 2007 Feb;20(1):82-8.
74. Wilson NJ, Smith J, Prommete B, O'Donnell C, Gentles TL, Ruygrok PN. Transcatheter Closure of Secundum Atrial Septal Defects with the Amplatzer Septal Occluder in Adults and Children-Follow-up Closure Rates, Degree of Mitral Regurgitation and Evolution of Arrhythmias. *Heart Lung Circ.* 2008 Apr 11.
75. Giardini A, Donti A, Sciarra F, Bronzetti G, Mariucci E, Picchio FM. Long-term incidence of atrial fibrillation and flutter after transcatheter atrial septal defect closure in adults. *Int J Cardiol.* 2008 Apr 5.
76. Post MC, Suttorp MJ, Jaarsma W, Plokker HW. Comparison of outcome and complications using different types of devices for percutaneous closure of a secundum atrial septal defect in adults: a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Mar;67(3):438-43.
77. Steinberg DH, Pichard AD, Satler LF, Slack MC, Wunderlich N, Majunke N, Sievert H. Patent foramen ovale closure: past, present and future. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007 Sep;5(5):881-91.
78. Ruiz CE, Kipshidze N, Chiam PT, Gogorishvili I. Feasibility of patent foramen ovale closure with no-device left behind: first-in-man percutaneous suture closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jun 1;71(7):921-6.
79. Sievert H, Fischer E, Heinisch C, Majunke N, Roemer A, Wunderlich N. Transcatheter closure of patent foramen ovale without an implant: initial clinical experience. *Circulation.* 2007 Oct 9;116(15):1701-6.

80. Butera G, Romagnoli E, Sangiorgi G, Caputi L, Chessa M, Carminati M. Patent foramen ovale percutaneous closure: the no-implant approach. *Expert Rev Med Devices*. 2008 May;5(3):317-21.
81. Reiffenstein I, Majunke N, Wunderlich N, Carter P, Jones R, Sievert H. Percutaneous closure of patent foramen ovale with a novel FlatStenttrade mark. *Expert Rev Med Devices*. 2008 Jul;5(4):419-425.
82. Luermans JG, Post MC, Schröder R, Sluysmans T, Vydt T, Vermeersch P, Chessa M, Onorato E, Goy JJ, Budts WI. Outcome after percutaneous closure of a patent foramen ovale using the Intrasept device: a multi-centre study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 May 1;71(6):822-8.
83. Mullen MJ, Hildick-Smith D, De Giovanni JV, Duke C, Hillis WS, Morrison WL, Jux C. BioSTAR Evaluation Study (BEST): a prospective, multicenter, phase I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the BioSTAR bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts. *Circulation*. 2006 Oct 31;114(18):1962-7.
84. Mullen MJ, Devellian CA, Jux C. BioSTAR bioabsorbable septal repair implant. *Expert Rev Med Devices*. 2007 Nov;4(6):781-92.
85. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000;31:398–403.

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Neuaufreten von Vorhofflimmern nach Perkutanem Verschluss des Persistierenden Foramen Ovale (PFO) bei 1349 Patienten“

in der Medizinischen Klinik I des Sankt Katharinen-Krankenhauses Frankfurt am Main unter Leitung von Prof. Dr. med. Horst Sievert ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.