

**Diplomarbeit**

**PFO Okklusion: Indikationen, Okkluder,  
Verfahrensmerkmale und Outcome**

eingereicht von

**Paul Christoph Hochegger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

Research Prof. Dr. Dr.med. PhD. Gabor Toth-Gayor

Priv.-Doz. Dr.med. Albrecht Schmidt

Graz, 25. März 2023

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25. März 2023

Paul Christoph Hochegger eh.

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Research Prof. Dr. Dr.med. PhD. Gabor Toth-Gayor der mir dieses interessante Thema für meine Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat, und der mich durch seine Begeisterung und Freude an der Wissenschaft und seine herausragende fachliche Kompetenz, nicht nur in meiner Arbeit bestärkt hat, sondern mir auch die Veröffentlichung eines Teilbereiches dieser Arbeit als Studie ermöglichte, wodurch ich das Procedere des Erstellens von wissenschaftlichen Studien kennenlernen durfte. Ich danke ihm für die wertvollen Ratschläge und dafür, dass ich mich mit meinen Fragen jederzeit an ihn wenden konnte.

Für mich war es eine besondere Ehre am ÖKG Kongress in Salzburg unsere Studie als Poster präsentieren zu dürfen und dafür möchte ich Herrn Research Prof. Dr. Dr.med. PhD. Gabor Toth-Gayor sowie den an unserer Studie beteiligten Ärzt\*innen der Abteilung für Kardiologie des LKH-Universitätsklinikum Graz, die mir mit ihrer großartigen fachlichen Kompetenz und großem Zeitaufwand unterstützend zur Seite gestanden sind, meinen großen Dank aussprechen.

Weiters möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Herrn Priv.-Doz. Dr.med. Albrecht Schmidt recht herzlich bedanken.

Vor allem möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern danken. Sie haben mir durch ihre uneingeschränkte Unterstützung, ihr Vertrauen, ihr Verständnis und ihre Zuversicht mein Studium erst ermöglicht. Sie unterstützten mich in meinen Entscheidungen, motivierten mich meine Ziele zu verfolgen und gaben mir Kraft diese zu erreichen.

Bei meiner Schwester Verena, möchte ich mich für die fachliche Unterstützung sowie den Rückhalt den ich immer bei ihr hatte von ganzem Herzen bedanken.

Meinem Bruder Thomas danke ich für die unzähligen wissenschaftlichen Diskussionen, die lustige und schöne Zeit die er mit mir teilte.

Danke an meine Freunde\*innen, Kolleg\*innen, mit denen ich gemeinsam durch Höhen und Tiefen gegangen bin, die mich immer motivierten, und durch die ich eine einzigartige, schöne und unvergessliche Studienzeit erlebt habe.

## Zusammenfassung

**Hintergrund und Zielsetzung:** Der interventionelle PFO-Verschluss mittels diverser Okkluder hat sich zu einem effizienten evidenzbasierten Verfahren, sowohl für die Primärprävention als auch für die Sekundärprävention paradoxer embolischer Ereignisse etabliert. Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der verschiedenen PFO-Okkluder, um festzustellen, ob das periprozedurale, klinische und echokardiographische Outcome Okkluder-unabhängig ist. Weiters galt es zu evaluieren, ob bei einem, im tagesklinischen Setting durchgeführten, rein durchleuchtungsgeführten Verfahren mit abschließender TEE-Kontrolle das peri,- und postprozedurale mittelfristige Outcome, verglichen mit dem einer kontinuierlich TEE-gesteuerten PFO-Okklusion, ähnlich gut ist.

**Methoden:** In diese retrospektive Studie wurden alle 291 Patient\*innen bei denen ein PFO-Verschluss zwischen 2010 und Ende 2022 durchgeführt wurde, aufgenommen. Es erfolgte eine Einteilung der Patient\*innen in drei verschiedene Okkludergruppen, sowie in eine bis Juni 2019 TEE-geführte Gruppe, und in eine ab Juni 2019 durchleuchtungsgeführte Gruppe mit finaler TEE-Kontrolle.

**Ergebnisse:** Die periprozeduralen Analysen, das klinische 6-Monats-Follow-up, und das echokardiographische Outcome der Okkluder ergaben während und nach der Intervention keinen signifikanten Unterschied. Das rein durchleuchtungsgeführte PFO-Verschlussverfahren mit finaler TEE-Kontrolle zeigte eine bedeutend kürzere Verfahrensdauer als das kontinuierlich TEE-geführte Verfahren ( $48 \pm 20$  min vs.  $25 \pm 9$  min,  $p < 0,01$ ). Mit dem vereinfachten Verfahren konnte die Dauer der Hospitalisierung auf  $2,6 \pm 1,7$  Tage vs.  $3,5 \pm 1,2$  Tage,  $p < 0,01$  gesenkt werden, und während des letzten Beobachtungsjahres konnten bereits 85 % der PFO-Verschlüsse im tagesklinischen Setting durchgeführt werden. Die Restshuntrate betrug im 6-monatigen-echokardiographischen Follow-up bei den durchleuchtungsgeführten Okklusionen 2 % und bei den TEE-geführten 8 % ( $p = 0,08$ ).

**Conclusio:** Unsere Studie zeigte, dass die für den PFO-Verschluss eingesetzten Okkluder, sowohl peri,- als auch postinterventionell ein vergleichbar gutes klinisches und echokardiographisches Outcome aufwiesen. Das im tagesklinischen Setting absolvierte, rein durchleuchtungsgeführte Verfahren mit abschließender rascher TEE, stellt einen optimalen Kompromiss zwischen kontinuierlichem TEE-geführten Verschluss und einem Verschluss ohne TEE dar.

## Abstract

**Background and objectives:** Interventional PFO closure, using various occluders, has established itself as an efficient evidence-based procedure for both, primary prevention and secondary prevention of paradoxical embolic events. The aim of this study was the comparison between different PFO occluders, to determine, whether the periprocedural, clinical and echocardiographic outcome is independent of the used occluders. Furthermore, we aimed to evaluate, whether the peri,- and post-procedural medium-term outcome of a fluoroscopy-guided procedure with final TEE-control, performed in same-day discharge, is comparable good to that of a continuous TEE-guided PFO occlusion.

**Methods:** In this retrospective study we included all 291 patients in whom a PFO closure between 2010 and the end of 2022 was performed. The patients were divided into three different occluder groups, as well as in a TEE-guided group until June 2019, and a fluoroscopy-guided group with final TEE-control from June 2019.

**Results:** The periprocedural analyses, the 6-months clinical follow-up, and the echocardiographic outcome of the different occluders showed no statistical significant difference, during and after the intervention. Fluoroscopy-guided PFO closure with final TEE-control showed a significantly shorter procedure time than the continuous TEE-guided procedure ( $48 \pm 20$  min vs.  $25 \pm 9$  min,  $p < 0,01$ ). With this simplified procedure, the total hospitalization was markedly reduced ( $2,6 \pm 1,7$  days vs  $3,5 \pm 1,2$  days,  $p < 0,01$ ). During the last year of observation, 85 % of all PFO closures could already be done in same-day discharge. A residual shunt was detected in 2 % in the fluoroscopy-guided group versus 8 % in the TEE-guided group at the 6-months echocardiography follow-up ( $p = 0,08$ ).

**Conclusion:** Our study showed that the different occluders used for PFO closure had a peri,- and post-interventional comparably good clinical and echocardiographic outcome. The fluoroscopy-guided procedure with final TEE-control, performed in same-day discharge, represents an optimal compromise between continuous TEE-guided closure and closure without TEE.

## **Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit erfolgte eine Publikation über die retrospektive Datenanalyse der Durchführung des PFO-Verschluss unter kontinuierlicher TEE-Führung verglichen mit einem durchleuchtungsgeführten und abschließend zügigem TEE-kontrollierten PFO-Verschluss. Die Veröffentlichung erfolgte im Mai 2023 in der Zeitschrift „Echocardiography, A Journal of Multimodality Cardiovascular Imaging“ unter dem Titel „Transesophageal echocardiography-guided versus fluoroscopy-guided patent foramen ovale closure: A single center registry“ (1).

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	III
Zusammenfassung .....	IV
Abstract.....	V
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen .....	VI
Inhaltsverzeichnis .....	VII
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis .....	3
1. Einleitung .....	4
1.1 Embryologie.....	5
1.1.1 Foramen ovale .....	5
1.1.2 Septierung der Vorhöfe .....	5
1.1.3 Foramen ovale postpartal.....	6
1.1.4 Persistierendes Foramen ovale (PFO) .....	7
1.1.5 Anatomische Verhältnisse die häufig mit einem PFO assoziiert sind.....	8
1.1.5.1 Eustachische Klappe .....	8
1.1.5.2 Chiari Netzwerk .....	8
1.1.5.3 Vorhofseptumaneurysma .....	8
1.2 Diagnose/Quantifizierung des PFO .....	9
1.2.1 Parameter zur Beurteilung des interatrialen PFO-Septums.....	10
1.2.2 Transthorakale Echokardiographie/Kontrastmittelunterstützte transthorakale Echokardiographie.....	10
1.2.3 „Bubble“-Studie .....	10
1.2.4 Transkranieller Doppler.....	11
1.2.5 Transösophageale Echokardiographie (TEE).....	12
1.2.6 Transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel .....	13
1.3 Verschlussindikationen .....	13
1.3.1 Kryptogener Schlaganfall .....	13
1.3.1.1 Embolic stroke of undetermined source (ESUS) .....	14
1.3.1.2 PFO-Verschluss versus antithrombotische Therapie .....	14
1.3.2 Paradoxe Embolie.....	15
1.3.3 Dekompressionskrankheit .....	16
1.3.4 Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom.....	18
1.3.5 Migräne.....	18
1.4 Okkluder .....	20
1.4.1 Amplatzer™-PFO-Okkluder.....	20
1.4.2 Cardia Okkluder .....	21
1.4.3 Occlutech Okkluder.....	22
1.4.3.1 Occlutech Figulla® PFO Okkluder.....	22
1.4.3.2 Figulla® Flex II PFO Okkluder.....	23
1.4.4 Cocoon Okkluder.....	23
1.5 Verfahrensmerkmale und Durchführung .....	24
2 Material und Methoden .....	27
2.1 Studiendesign .....	27
2.2 Patient*innenkollektiv .....	27

2.3	Baseline Charakteristika der Patient*innen.....	27
2.4	Indikationen.....	28
2.5	Präinterventionelle Diagnostik.....	29
2.5.1	Langzeit-Elektrokardiogramm.....	29
2.5.2	Erfassung der anatomischen Verhältnisse mittels Echokardiographie.....	29
2.6	Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die verschiedenen Okkluder.....	29
2.7	Entlassungsmedikation in Bezug auf die verschiedenen Okkluder.....	29
2.8	Evaluierung des Outcomes der verschiedenen Okkluder.....	29
2.9	TEE-geführter versus TEE-kontrollierter durchleuchtungsgeführter PFO-Verschluss.....	30
2.10	Outcome TEE-Führung versus Durchleuchtungs-Führung.....	31
2.11	Durchschnittliche Hospitalisierungstage.....	31
2.11	Statistische Auswertung.....	31
3	Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen.....	33
3.1	Vergleich der verwendeten Okkluder.....	33
3.1.1	Baselinecharakteristik der gesamten Studienpopulation.....	33
3.1.2	Okkluderbezogene Baselinecharakteristik.....	33
3.1.4	Anatomische Verhältnisse des PFO.....	35
3.1.5	Verwendete Okkludergrößen.....	36
3.1.6	Dauer und Komplikationen der Intervention.....	37
3.1.7	Entlassungsmedikation.....	40
3.1.8	Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten.....	41
3.1.9	Vergleich des Outcomes der verschiedenen Okkluder.....	42
3.2	TEE-geführter vs. durchleuchtungsgeführter TEE-kontrollierter PFO-Verschluss.....	44
3.2.1	Präinterventionelle Echokardiographie.....	44
3.2.2	Dauer der Intervention.....	45
3.2.3	Komplikationen.....	46
3.2.4	Postinterventionelle Echokardiographiekontrolle.....	48
3.2.5	Follow-up und Outcome.....	49
3.2.6	Durchschnittliche Hospitalisierungstage.....	50
4	Diskussion.....	52
4.1	Ergebnisse.....	52
4.2	Vergleich der Okkluder.....	52
4.2.1	Cardia Okkluder.....	53
4.2.2	Figulla Okkluder.....	54
4.2.3	Cocoon Okkluder.....	55
4.3	Diskussion der Interventionsverfahren.....	56
4.4	PFO-Verschluss versus Antikoagulation.....	57
4.5	Migräne als Komorbidität.....	58
4.6	Entlassungsmedikation.....	58
4.7	Limitationen der Studie/Methodik.....	59
4.8	Conclusio.....	59
	Literaturverzeichnis.....	61



## Abkürzungen und deren Erklärung

ANOVA.....	Analysis of Variance
ASD.....	Atriumseptumdefekt
ASS.....	Acetylsalicylsäure
AV-Fistel.....	Arteriovenöse-Fistel
BMI.....	Body-Mass-Index
cTCD.....	kontrastmittelunterstützter transkranialer Doppler
cTEE.....	kontrastmittelunterstützte transösophageale Echokardiographie
cTTE.....	kontrastmittelunterstützte transthorakale Echokardiographie
DAPT.....	Dual antiplatelet therapy
DCI.....	Decompression illness
DCS.....	Decompression sickness
EKG.....	Elektrokardiogramm
ESUS .....	Embolic stroke of unknown source
Fr.....	French
HITS.....	High intensity transient signals
ICE.....	intrakardiale Echokardiographie
IVC.....	Vena cava inferior
KHK.....	Koronare Herzkrankheit
MP-Katheter.....	Multipurpose-Diagnostikkatheter
OAK.....	Orale Antikoagulation
openMEDOCS.....	medical documentation and communication system
pAVK.....	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PFO.....	Persistierendes Foramen Ovale
SAPT.....	Single antiplatelet therapy
SD.....	Standardabweichung
STEMI.....	ST-elevation myocardial infarction
SVT.....	supraventrikuläre Tachykardie
TEE.....	transösophageale Echokardiographie
TIA .....	Transient ischämische Attacke
TTE.....	transthorakale Echokardiographie
zAVK.....	zentral arterielle Verschlusskrankheit

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Interventionsdauer in Bezug auf die verschiedenen Okkluder.....	39
Abbildung 2: Komplikationen der Intervention in Bezug auf die verschiedenen Okkluder	40
Abbildung 3: Restshunt und Outcome in Bezug auf die verschiedenen Okkluder .....	44
Abbildung 4: Interventionsdauer in Bezug auf die Interventionsdurchführung.....	46
Abbildung 5: Komplikationen der Intervention in Bezug auf die Interventionsdurchführung .....	48
Abbildung 6: Restshunt sowie Outcome in Bezug auf die Interventionsdurchführung .....	50
Abbildung 7: Hospitalisierungstage in Bezug auf die Interventionsdurchführung .....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Studienpopulation nach Okkludertyp.....	34
Tabelle 2: Signifikanz der Baseline Charakteristika in Bezug auf die Okkluder.....	34
Tabelle 3: Indikationen.....	35
Tabelle 4: Signifikanz der Primärprävention in Bezug auf die Okkluder.....	35
Tabelle 5: Anatomische Verhältnisse des PFO.....	36
Tabelle 6: Signifikanz der anatomischen PFO Verhältnisse in Bezug auf die Okkluder....	36
Tabelle 7: Verwendete Okkludergrößen.....	37
Tabelle 8: Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die verschiedenen Okkluder.....	38
Tabelle 9: Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Dauer der Intervention.....	39
Tabelle 10: Entlassungsmedikation in Bezug auf die verschiedenen Okkluder.....	41
Tabelle 11: Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Entlassungsmedikation.....	41
Tabelle 12: Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten in Bezug auf die Okkluder.....	41
Tabelle 13: Vergleich des Outcomes der verschiedenen Okkluder.....	43
Tabelle 14: Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Follow-up Dauer.....	43
Tabelle 15: TEE-Führung vs. Durchleuchtungsführung: Anatomische Verhältnisse des PFO.....	45
Tabelle 16: Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die Interventionsdurchführung.....	47
Tabelle 17: Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten in Bezug auf die Interventionsdurchführung.....	48
Tabelle 18: Vergleich des Outcomes in Bezug auf die Interventionsdurchführung.....	50
Tabelle 19: Hospitalisierungstage in Bezug auf die Interventionsdurchführung.....	51

# 1. Einleitung

Der italienische Anatom und Chirurg Leonardo Botallo veröffentlichte im Jahre 1564 die Entdeckung einer Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof und nannte diese „Vena arteriarum nutria“. Heute ist diese Verbindung unter dem Namen Foramen ovale oder Foramen Botalli bekannt (2). Durch diese, im fetalen Kreislauf lebensnotwendige atriale Verbindung, gelangt das in der Plazenta mit Sauerstoff angereicherte Blut, vom rechten in das linke Atrium und in den Körperkreislauf. Postpartal kommt es durch den Druckanstieg im linken Herzen zu einem funktionellen Verschluss des Foramen ovale. Verwachsungen führen während der ersten Lebensmonate bei ungefähr 75 % der Menschen zu einem Verschluss des Foramen ovale, während circa 25 % ein persistierendes Foramen ovale (PFO) aufweisen (3). Ein PFO wird klinisch relevant, wenn bei Druckerhöhungen im rechten Atrium venöse Thromben über den Shunt in den arteriellen Körperkreislauf gelangen und dort eine paradoxe Embolie auslösen (4,5). Bereits 1877 hat Julius Cohnheim, ein deutscher Professor für Pathologie, erstmals einen durch ein PFO bedingten Arteria meningea media Infarkt beschrieben. Drei Jahre später beschrieb Moritz Litten erstmals eine paradoxe Embolisation der unteren Extremität in Zusammenhang mit einem PFO (6). Mittlerweile wurde der mögliche Zusammenhang zwischen einem PFO und pathologischen Ereignissen wie zum Beispiel einem embolischen Schlaganfall unklarer Ursache, der vormals auch als kryptogener Schlaganfall bezeichnet wurde, festgestellt (7). Weitere mit einem PFO in Verbindung gebrachte Krankheitsbilder sind zum Beispiel eine transient ischämische Attacke (TIA) (8), paradoxe Embolie (6), Migräne mit Aura (9), Dekompressionssyndrom (10) und Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom (11).

In mehreren randomisierten kontrollierten Studien gilt der PFO-Verschluss mittels Okkluder als etablierte Intervention, die deutliche Vorteile gegenüber einer rein medikamentösen Therapie aufweist (12–15).

Eine dauernde Weiterentwicklung der Verschlussysteme sowie der diagnostischen Bildgebung und neue Methoden der Interventionsdurchführung haben den interventionellen PFO-Verschluss zu einer sicheren und effektiven Therapie, der mit dem PFO in Zusammenhang stehenden Krankheitsbildern, gemacht.

Der herkömmliche PFO-Verschluss wurde unter kontinuierlicher TEE-Führung durchgeführt, um die Passage des PFO, die exakte Größenbestimmung, und die richtige Okkluderpositionierung zu erleichtern. Allerdings bedingt ein rein TEE-geführtes

Verfahren eine kontinuierliche Sedierung des\*der Patient\*in und wenn nötig auch eine Vollnarkose. Weiters sind bei kontinuierlicher transösophagealer Führung die Unannehmlichkeiten für den\*die Patient\*in, die Röntgenexpositionsdauer für die Mitarbeiter\*innen und die längere Gesamtdauer des Verfahrens zu beachten (16).

Bei entsprechender Expertise besteht auch die Möglichkeit einer reinen Durchleuchtungsführung, entweder mit oder ohne finale TEE-Kontrolle, um vor Okkluderfreigabe sowohl eine Positions,- als auch eine Stabilitätskontrolle durchzuführen (17,18).

Das Ziel dieser Studie bestand darin zu ermitteln, ob das echokardiographische sowie das klinische Outcome der für den PFO-Verschluss verwendeten Okkluder (Figulla,- Cardia,- und Cocoon Okkluder) vergleichbar gut war. Weiters wurde evaluiert, ob ein rein durchleuchtungsgeführtes Verfahren mit anschließender transösophagealen Kontrolle vor Okkluderfreigabe mit der herkömmlichen transösophageal geführten PFO-Okklusion bezüglich Verfahrensmerkmalen und klinischem Outcome vergleichbar gut ist.

## **1.1 Embryologie**

### **1.1.1 Foramen ovale**

Die Herzanlage entsteht während der dritten Embryonalwoche in Form primitiver Herzschräuche aus dem Mesoderm (19,20). Von der vierten bis zur siebenten Woche entwickeln sich die Herzbinnenräume bestehend aus zwei Vorhöfen und zwei Kammern. Durch die Septierung des Herzens entsteht ein doppelläufiger Herzschlauch mit einer Blutstrombahn des rechten Herzens und einer des linken Herzens. Zu deren endgültiger Trennung kommt es erst durch Verschluss des Foramen ovale (20).

### **1.1.2 Septierung der Vorhöfe**

Während der Embryonalzeit entstehen aus dem primär einheitlichen Vorhof durch Bildung zweier Septen, die sich unvollständig überlappen, zwei Vorhöfe (20). Ende der vierten Embryonalwoche beginnt die Septenbildung im Vorhof des Herzens. Linksatrial wächst das Septum primum als schmale sichelförmige Leiste von der posterosuperioren Region vom Dach des ungeteilten gemeinsamen Vorhofs in der Mittellinie auf die Endokardkissen des Atrioventrikularkanals herab. Aufgrund des vorerst unvollständigen Verschlusses verbleibt zwischen den Endokardpolstern und dem freien Rand des Septum primum eine offene Verbindung, das Ostium primum beziehungsweise Foramen primum bestehen.

Dieses ermöglicht im fetalen Kreislauf, unter Umgehung des Lungenkreislaufes, dass sauerstoffreiches Blut vom rechten Atrium in das linke Atrium fließt. Kurz bevor das Septum primum durch Vorwachsen von Ausläufern der Endokardkissen verschlossen wird (21), kommt es im oberen Teil des Septums durch Apoptose zu miteinander verschmelzenden Perforationen, die das Ostium secundum bzw. Foramen secundum bilden. Durch das Ostium secundum ist der Blutfluss vom rechten Atrium in das linke Atrium weiterhin gewährleistet. Rechts vom Septum primum entsteht am Ende der fünften Entwicklungswoche dorsokranial eine neue sichelförmige Falte der rechten Atriumwand, das dickere Septum secundum, welches in Richtung Atrioventrikularebene wächst. Es überdeckt das Ostium secundum kulissenförmig, lässt jedoch an dessen Unterrand einen ovalen Durchgang, das Foramen ovale, im Septum secundum (19). Durch weiteres Wachstum des Septum secundum wird das Foramen secundum im Septum primum zunehmend verdeckt. Da aber das in der Plazenta oxygenierte Blut über die untere Hohlvene in das rechte Atrium fließt, besteht ein vorgeburtlich erhöhter Druck im rechten Atrium gegenüber dem linken Atrium. Dieser rechtsatriale Blutdruck ist hoch genug um das schmale Septum primum aufzudrücken, wodurch das Blut durch das Foramen ovale über den Zwischenraum des Septum secundum und Septum primum fließt. Anschließend erfolgt der Blutstrom über das Ostium secundum (20).

### **1.1.3 Foramen ovale postpartal**

Durch postpartales Einsetzen des Lungenkreislaufes kommt es durch Anstieg des linken Vorhofdruckes und Abfall des rechten Vorhofdruckes zwischen den beiden Vorhöfen zu einer Umkehr des Druckgradienten. Dadurch wird der schmale flexible klappenartige Teil des Septum primum gegen das Septum secundum gedrückt, wodurch ein funktioneller Verschluss des Foramen ovale vorliegt, weshalb ein Links-Rechts-Shunt nicht möglich ist. Innerhalb der ersten drei Lebensmonate geht dieser funktionelle Verschluss durch Verwachsungsvorgänge des Septum primum mit dem Septum secundum in einen endgültigen Verschluss über.

Im interatrialen Septum bleibt eine Eindellung, die Fossa ovalis. Das ursprüngliche Septum primum bildet den Boden der Fossa ovalis. Das Septum secundum bildet mit seinem freien Rand eine wulstartige Begrenzung, den sogenannten Limbus Fossa ovalis (20).

#### **1.1.4 Persistierendes Foramen ovale (PFO)**

Unvollständiges Verwachsen der Septen im Bereich des Limbus der Fossa ovalis führt zu einer schlitzartigen Verbindung, einem PFO (3).

Beim PFO liegt also kein echter Vorhofseptumgewebedefekt vor. Das PFO ist eher ein Zwischenraum von Septum primum und Septum secundum, der im anteriorsuperioren Teil des Vorhofseptums lokalisiert ist (22,23).

Solange der linke Vorhofdruck größer ist als der rechte Vorhofdruck bleibt das Foramen funktionell verschlossen. In vielen Fällen ist ein PFO nur funktionell durchgängig und hat ein tunnelartiges Aussehen, weil das Septum primum ein Klappenventil bildet.

Relative Unterschiede des rechten und des linken Vorhofdruckes können einen intermittierenden Blutshunt bewirken. Ein PFO kann auch eine echte kreisförmige oder elliptische Öffnung zwischen beiden Vorhöfen sein. In manchen Fällen entsteht ein PFO durch Dehnung des oberen limbischen Bandes des Septum secundum. Zu dieser Dehnung kann es durch atriale Dilatation und Umgestaltung kommen. In weiteren Fällen, in denen das Septum primum wirklich aneurysmatisch ist, bleibt die Vorhofkommunikation bestehen (24).

Die Größe und Häufigkeit eines PFO kann sich mit zunehmendem Alter ändern. In Autopsiestudien von nicht vorselektierten Proband\*innen beträgt die Prävalenz eines PFO zwischen 34,3 % in den ersten drei Lebensjahrzehnten und 20,2 % in der neunten und zehnten Dekade. Man geht davon aus, dass mit zunehmendem Alter ein definitiver Verschluss durch die lange Kontaktzeit zwischen den Septen wahrscheinlich ist. Bei der Autopsie reichte die Größe des PFO von 1 mm bis 19 mm im Durchmesser, mit einem Mittelwert von 4,9 mm. In 98 % der Fälle betrug der Durchmesser 1 bis 10 mm. Mit fortschreitendem Alter änderte sich die durchschnittliche Größe des PFO von 3,4 mm im ersten Lebensjahrzehnt, auf bis zu 5,8 mm im zehnten Lebensjahrzehnt (3).

Eine weitere Studie legt nahe, dass das PFO ein familiäres Merkmal bei Frauen ist, da weibliche Geschwister in betroffenen Familien ein erhöhtes PFO-Vorkommen aufweisen. In der männlichen PFO Prävalenz konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Geschwistern mit und ohne PFO festgestellt werden (25).

## **1.1.5 Anatomische Verhältnisse die häufig mit einem PFO assoziiert sind**

### **1.1.5.1 Eustachische Klappe**

Die Eustachische Klappe bzw. Valvula Eustachii ist im Einflussgebiet der Vena cava inferior (IVC), in deren Mündungsbereich in das rechte Atrium gelegen, und verstärkt mit ihrer Strömungsrichtung den atrialen Shunt. Die Valvula Eustachii wird als Relikt der rechten embryonalen Klappe des Sinus venosus beschrieben. Sie leitet während der fetalen Zeit den Blutfluss der IVC über das offene Foramen ovale in den systemischen Kreislauf. Bei den meisten Menschen verschwindet die Valvula Eustachii nach der Geburt allmählich. Eine persistierende Eustachische Klappe, oder deren verbleibende und hervorstehende Reste, können als flottierende Membran den Blutfluss von der unteren Hohlvene zum interatrialen Septum leiten, den Spontanverschluss des Foramen ovale nach der Geburt verhindern, und durch einen erheblichen Rechts-Links-Shunt zu einer paradoxen Embolie beitragen (26).

PFO und persistierende Eustachische Klappe treten häufig (70 %) gleichzeitig auf und sind in vielen Fällen ein Befund bei Patient\*innen mit vermuteter paradoxer Embolie (26,27).

### **1.1.5.2 Chiari Netzwerk**

Das Chiari Netzwerk, das bei ca. 2 bis 4 Prozent der Bevölkerung vorkommt, ist ebenfalls ein embryonaler Überrest der rechten Klappe des Sinus venosus. Das Chiari Netzwerk stellt ein fenestriertes Netzwerk aus Fäden und Fasern im rechten Vorhof dar. Im Unterschied zur Eustachischen Klappe ist das Chiari Netzwerk an der superioren Vorhofwand und am Vorhofseptum angeheftet (28), und auf eine unvollständige Resorption während der embryonalen Herzentwicklung zurückzuführen. Mit dem Chiari Netzwerk ist in 83 % ein PFO assoziiert, in 55 % ein signifikanter Rechts-Links-Shunt und in 24 % ein atriales Septumaneurysma. Alle begünstigen eine paradoxe Embolie (29).

### **1.1.5.3 Vorhofseptumaneurysma**

Das Vorhofseptum weist sehr oft auf der Ebene der Fossa ovalis einen hypermobilen Abschnitt des Septum primum auf, der eine atmungs,- und herzfrequenzabhängige Undulation zeigt (30,31).

Von einem Vorhofseptumaneurysma spricht man erst dann, wenn bei einem undulierenden hypermobilen Septum die insgesamt gemessene Exkursion mindestens 15 mm beträgt,



oder wenn das Vorhofseptum mehr als 10 mm von der Ebene der Vorhofscheidewand nach rechts oder nach links unduliert (26,30).

Handelt es sich um eine aneurysmatische Aussackung, muss sowohl die laterale Abweichung des Vorhofseptums aus der Vorhofscheidewand als auch die Basis des Vorhofseptumaneurysmas mindestens 15 mm betragen (31).

Vorhofseptumaneurysma und PFO wurden separat mit Schlaganfällen in Verbindung gebracht, und eine Kombination aus Vorhofseptumaneurysma und PFO hat sich als besonders risikoreich erwiesen (32). Für das Vorhofseptumaneurysma wurde eine Inzidenz von circa 1,9 % und ein Verhältnis von Frauen zu Männern mit 2:1 beschrieben (30).

Es konnte festgestellt werden, dass das Ausmaß der interatrialen Septumdeviation in Korrelation zur anatomischen Größe eines PFO steht. Ausschlaggebend für die erhöhte Prädisposition für paradoxe Embolien bei Patient\*innen mit PFO und assoziiertem Vorhofseptumaneurysma scheint nicht das Vorhofseptumaneurysma per se zu sein, sondern die Größe des assoziierten PFO (33).

In einer gepoolten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines erneuten Insultes, bei Patient\*innen, welche sowohl ein großes PFO als auch ein Vorhofseptumaneurysma aufwiesen, durch einen PFO-Verschluss deutlich reduziert werden konnte (34).

## **1.2 Diagnose/Quantifizierung des PFO**

Vor der Einführung der Echokardiographie war die Diagnose eines Rechts-Links-Shunts problematisch. Ein PFO ohne signifikanten Rechts-Links-Shunt im Ruhezustand ist im Allgemeinen mit keinerlei Auffälligkeiten in der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, dem Elektrokardiogramm oder der Röntgenaufnahme des Brustkorbes verbunden. Es verläuft meist asymptomatisch und die Diagnose wird oft erst durch Komplikationen, die durch das PFO entstehen, gestellt. Für Schlaganfallpatient\*innen mit Schlaganfall unbekannter Ursache oder anderer systemischer paradoxer Embolie ist eine optimale Therapie nur durch exakte Identifizierung sowie Quantifizierung des PFO möglich. Als diagnostische Methoden der Wahl gelten kontrastmittelunterstützte bildgebende Verfahren, wie die transthorakale Echokardiographie, der transkraniale Doppler und die TEE. Die „Bubble“ Studie mit kontrastmittelunterstützter Echokardiographie ist der Goldstandard für die PFO-Diagnose (16,35).

### **1.2.1 Parameter zur Beurteilung des interatrialen PFO-Septums**

Echokardiographisch müssen zur Risikoevaluierung bzw. zur Therapie des PFO die PFO Größe, der Tunnel und der Shunt mit Farbdoppler und Kontrastmittelunterstützt (in Ruhe und unter Valsalva-Manöver) festgestellt werden. Weiters wird der PFO Abstand zur Aortenwurzel, zu den Venae cavae und zum Klappenapparat eruiert. Das Vorhandensein sowie die Größe der Valvula Eustacchii, die Dicke des Septum primum beziehungsweise die Dicke des Septum secundum sind zu ermitteln. Weiters müssen Größe und Beweglichkeit des Vorhofseptums sowie weitere zusätzliche Vorhofseptumdefekte festgestellt und beschrieben werden (27,36).

### **1.2.2 Transthorakale Echokardiographie/Kontrastmittelunterstützte transthorakale Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist die bevorzugte initiale Untersuchung für die Diagnose und anfängliche Beurteilung eines PFO, ASD und ASA bei Erwachsenen (37). Mit der TTE wird eine Beurteilung der Vorhofgröße und der Herzkammern, sowie deren Funktion, sowie die Beurteilung des Herzklappenapparates durchgeführt (4,5). Die TTE ermöglicht eine nur grobe Beurteilung der Morphologie des PFO und des Vorhofseptums (38).

Die Darstellung des linken Vorhofs sowie des Vorhofseptums ist schwierig, und weil hierfür die Ultraschalleindringtiefe hoch sein muss, ist ein niederfrequenter Schallkopf erforderlich. Dieser vermindert allerdings die Bildauflösung (39,40).

TTE ist bei kleinen Kindern besonders nützlich, da bei diesen die Ultraschallbildqualität zu einer vollständigen diagnostischen Untersuchung führt (41).

Zur besseren echokardiographischen Darstellung und Diagnose eines PFO wird die Kontrastmittelunterstützte transthorakale Echokardiographie (cTTE) eingesetzt. Diese stellt bei Schlaganfallpatient\*innen die häufigste initial angewandte kardiologische Untersuchung dar. In Verbindung mit dem Bubble Test ermöglicht die TTE eine erste Diagnose eines PFO sowie eine grobe Quantifizierung des Shunts (37).

### **1.2.3 „Bubble“-Studie**

Während der TTE, der TEE oder dem transkranialen Doppler kann ein PFO mittels venöser Injektion eines Kontrastmittels und folglich übertretender Kontrastmittelbläschen diagnostiziert und quantifiziert werden. Als Kontrastmittel werden 9 ml NaCl oder gelatinehaltiger Plasmaexpander und 1 ml Luft aufgeschäumt, und dem\*der Patient\*in

injiziert. Die „Bubble“-Studie sollte im apikalen Vierkammerblick erfolgen. Dabei werden alle vier Herzhöhlen gleichzeitig dargestellt, und das Herz von der Herzspitze ausgehend anvisiert (42).

Wenn mittels Farbdoppler oder peripherer Kontrastmittelinjektion bei normaler Atmung ein Rechts-Links-Fluss nachgewiesen wird, bezeichnet man das als Ruhe-PFO (43). Um die Effizienz dieser Methode signifikant zu steigern, und um ein „funktionelles“ offenes Foramen ovale nicht zu übersehen (44), wird das aufgeschäumte Kontrastmittel während eines 5 – 10 Sekunden dauernden Valsalva-Manövers injiziert. Ist die Durchführung des Valsalva-Manövers nicht möglich, sollte der\*die Patient\*in 2 – 3 mal husten (42). Der dadurch erhöhte pulmonal-abdominelle Druck führt zu einer Erhöhung des rechtsatrialen Druckes, der den linksatrialen Druck übersteigt. Bei einem PFO, einer Verbindung zwischen rechtem und linken Vorhof entsteht ein Rechts-Links-Shunt. Beim Erscheinen der ersten Kontrastbläschen im rechten Vorhof muss der\*die Patient\*in sein Valsalva-Manöver beenden, wodurch der intrathorakale Druck sinkt und der venöse Rückstrom zunimmt (45). Das PFO gilt als gesichert, wenn nach Füllung des rechten Atriums mit Kontrastmittel innerhalb von drei Herzzyklen, mindestens eine helle Mikroblase im linken Atrium erscheint (42). Da die Kontrastbläschen den Kapillardurchmesser in den Lungen übersteigen und sehr kurzlebig sind, überstehen sie für gewöhnlich die Lungenpassage nicht (46). Kontrastmittel kann aber nach einiger Zeit durch intrapulmonale Shunts auch bei fehlendem interatrialem Kanal in den linken Vorhof gelangen. Deshalb wurde definiert, dass es sich um ein PFO handelt, wenn nach Füllung des rechten Vorhofs mit Kontrastmittel innerhalb von 3 Herzzyklen mindestens 1 Kontrastmittelbläschen im linken Vorhof auftritt (43).

Die Sensitivität der PFO Diagnostik ist durch Injektion des Kontrastmittels über die Femoralvene bedeutend höher, als bei Injektion über die Vena cubiti, da dieses von der Vena femoralis über die untere Hohlvene in Richtung Fossa ovalis strömt, während das Blut der oberen Hohlvene in Richtung der Trikuspidalklappe fließt (47).

#### **1.2.4 Transkranieller Doppler**

Bei der Shunt diagnose mittels kontrastmittelunterstütztem transkraniellem Doppler (cTCD) werden nach Kontrastmittelinjektion, die in der Arteria cerebri auftretenden Luftbläschen (high intensity transient signals „Hits“), mittels cTCD mit und ohne Valsalva-Manöver festgestellt. Der transkranielle M-Mode-Doppler mit dreiunddreißig Gate-Leistung, ermöglicht durch seine große Empfindlichkeit gegenüber

Kontrastmittelblasenembolien die Diagnose und Bewertung eines Rechts-Links-Shunts (48).

Die Zahl der „Hits“ steht in Korrelation mit der Rechts-Links-Shunt Größe und dem Risiko eines erneuten Schlaganfalles. Allerdings weisen „Hits“ nur darauf hin, dass eine direkte Verbindung zwischen dem venösen System und dem großen Körperkreislauf besteht. Die eindeutige anatomische Lage des Shunts ist durch „Hits“ nicht zu beweisen, da es sich neben einem PFO auch um eine pulmonalarteriovenöse Fistel oder einen atrioseptalen Defekt handeln könnte (49).

Trotz höchster Sensitivität und nicht invasiver Methode des cTCD (48) gilt die kontrastmittelgestützte transösophageale Echokardiographie als Goldstandard der PFO-Diagnostik (50).

### **1.2.5 Transösophageale Echokardiographie (TEE)**

Die TEE gilt als Methode der Wahl bei der PFO-Untersuchung (35), und die transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel gilt als goldener Standard der PFO-Diagnostik (42).

Die TEE erfolgt entweder in Sedierung in Rückenlage des\*der Patient\*in, mit einem damit verbundenen Aspirationsrisiko, oder in Vollnarkose mit einem Endotrachealtubus. Primär sollte eine cTTE oder cTCD durchgeführt werden, da sedierte Patient\*innen Probleme mit der Durchführung eines Valsalva-Manövers haben können (50). Verglichen mit der TTE ermöglicht die TEE die exakte Beurteilung der Morphologie eines PFOs mit Kanallänge und der Kanalgröße, die als Abstand zwischen Septum primum und Septum secundum definiert ist (51).

Weiters bietet die TEE eine hochdetaillierte Bildgebung der PFO-Ränder der umgebenen Strukturen wie Aorta, Venae cavae, AV-Klappen und Lungenvenen. Die TEE ermöglicht eine Risikostratifizierung des PFO.

Erwachsene, bei denen ein perkutaner Transkatheterverschluss geplant ist, sollten eine 2D,- und/oder 3D-TEE erhalten. Die 2D,- und 3D-TEE liefern wichtige zusätzliche anatomische Informationen (50).

2D,- und 3D-TEE ermöglichen eine sehr genaue Dokumentation des Blutflusses durch ein PFO, vorausgesetzt, man verwendet eine niedrige, den Flussgeschwindigkeiten in den Vorhöfen angepasste, Pulswiederholungsfrequenz (27).

### **1.2.6 Transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel**

Die transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel (cTEE) gilt als goldener Standard der PFO-Diagnostik (42). Die cTEE ermöglicht eine detaillierte Echtzeit-Bildgebung des interatrialen Septums wodurch das PFO bzw. ein PFO-Shunt direkt darstellbar ist. Durch eine cTEE kann zwischen PFO und Vorhofseptumdefekt beziehungsweise einem pulmonalen Shunt differenziert werden (50). Die cTEE spielt für die Beurteilung von Restshunts nach Transkatheterverschluss eine wichtige Rolle (52).

## **1.3 Verschlussindikationen**

Obwohl das PFO mit ca. 25 % den häufigsten angeborenen Herzfehler der erwachsenen Bevölkerung darstellt, bleibt es sehr oft hämodynamisch unbedeutend und unentdeckt (4). Allerdings wurde der häufige Zusammenhang zwischen PFO und kryptogenem Schlaganfall nachgewiesen. Weiters konnte das PFO als möglicher Ursprung einer paradoxen Embolie festgestellt werden (53,54). Ebenso konnte in epidemiologischen Studien bei Migränepatient\*innen mit Aura, der Zusammenhang mit der Durchgängigkeit eines PFO diagnostiziert werden (55). Als Hauptindikation eines PFO-Verschlusses gelten daher ein kryptogener Schlaganfall, eine paradoxe Embolisation und Migräne mit Aura (55,56). Weitere Indikationen sind die Dekompressionskrankheit (57) sowie das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom (58).

### **1.3.1 Kryptogener Schlaganfall**

Als „kryptogener Schlaganfall“ wird ein symptomatischer ischämischer Insult bezeichnet, dessen Ätiologie trotz Durchführung der gesamten Diagnostik unbekannt bleibt (59). Klinisch gesehen ist bei 30 % der Schlaganfallpatient\*innen die Ursache unbekannt (60). Bei circa einem Viertel der Erwachsenen ist mittels Echokardiographie bzw. Autopsie ein PFO nachweisbar. 40 – 50 Prozent der Patient\*innen mit kryptogenem Insult haben ein PFO. Damit erhöht sich das Risiko bei jüngeren Patient\*innen für einen kryptogenen ischämischen Insult bei einem bestehenden PFO (61). Bereits 1988 zeigten Lechat et al. den Zusammenhang von kryptogenen Schlaganfällen junger Erwachsener unter 55 Jahren mit einem vorhanden PFO auf (53). Studien haben ergeben, dass über die Hälfte aller Patient\*innen die einen kryptogenem Schlaganfall erlitten haben, ein PFO aufweisen (62). Der Anteil der über 55-Jährigen beträgt sogar 61 % (54,63).

Darüber hinaus weisen Patient\*innen mit PFO ein dreifach erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko auf (64).

Die Daten einer Analyse der Oxford Vascular Study weisen darauf hin, dass Patient\*innen mit kryptogenem Schlaganfall mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren ein geringes atherosklerotisches und kardioembolisches Risiko haben, verglichen mit Patient\*innen die andere Typen von Schlaganfall erlitten haben. Andererseits weist höheres Alter mehr Risikofaktoren wie eine veränderte Endothel,- und Thrombozytenfunktion und geringe körperliche Aktivität auf, die das Auftreten einer tiefen Venenthrombose sowie eine daraus entstehende paradoxe Embolie durch das PFO erhöhen (65,66).

### **1.3.1.1 Embolic stroke of undetermined source (ESUS)**

ESUS war für die frühere Bezeichnung eines kryptogenen Schlaganfalls (5). Den AWMF – Leitlinien entsprechend wird der im Jahre 2014 eingeführte Begriff ESUS als ein, mittels CT oder MR nachgewiesener zerebraler Insult unter Ausschluss lakunärer Infarkte definiert, dessen Ursache nicht atherosklerotisch oder durch eine Emboliequelle bedingt ist (4). Als Ursachen für einen ESUS müssen eine relevante Makroangiopathie extra,- und intrakranieller Hirnarterien, relevante kardiale Emboliequellen wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern, andere kardiogene Ursachen wie Kardiomyopathien, Vitien, sowie Schlaganfallmechanismen wie beispielsweise Drogenmissbrauch, Vaskulitis, Dissektion und Kollagenose ausgeschlossen werden (67).

### **1.3.1.2 PFO-Verschluss versus antithrombotische Therapie**

Vier publizierte randomisierte kontrollierte Studien nämlich CLOSE (12), Gore REDUCE (13), DEFENSE – PFO (15) sowie die erweiterten Follow-up Ergebnisse der RESPECT Studie (14) ergaben ein signifikant niedrigeres Auftreten von Schlaganfallrezidiven bei entsprechend ausgewählten Patient\*innen nach PFO-Verschluss mit speziellen Okkludern, verglichen mit Patient\*innen mit medikamentöser Thrombozytenaggregationshemmung (68). Bei Patient\*innen mit interventionell verschlossenem PFO betrug die 5-Jahres-Rezidivrate für einen Schlaganfall 1,8 % während sie bei medikamentös therapierten Patient\*innen 6 % betrug (69).

Ergebnisse der IPSYS Studie, an der Patient\*innen im Alter von 18-45 Jahren teilnahmen, zeigten, dass vor allem Patient\*innen zwischen dem 18ten und 36ten Lebensjahr signifikant von einem PFO-Verschluss profitierten (70).

Weiters haben sechs kürzlich durchgeführte randomisierte Studien gezeigt, dass der perkutane Verschluss des PFO bei entsprechend ausgewählten jüngeren Patient\*innen mit

kryptogenem Schlaganfall mit einem geringeren Risiko für nachfolgende zerebrovaskuläre Ereignisse verbunden ist (71).

Im Langzeit Follow-up zeigte sich, dass der interventionelle PFO-Verschluss für Patient\*innen nach kryptogenem Schlaganfall bezüglich des Risikos eines Rezidives einer antithrombotischen Therapie vorzuziehen ist (72).

### **1.3.2 Paradoxe Embolie**

Die erste Beschreibung über den möglichen Mechanismus einer paradoxen Embolie erfolgte durch Julius Cohnheim, einen Leipziger Pathologen im Jahre 1877 (6).

Eine paradoxe Embolie ist eine Thrombembolie mit Ursprung im venösen Gefäßsystem. Sie gelangt durch einen intrakardialen oder pulmonalen Shunt in den systemischen Kreislauf (73).

Zur klinischen Diagnose einer paradoxen Embolie sind eine Emboliequelle im venösen Gefäßsystem, ein intrakardialer Defekt oder eine Lungenfistel, und eine nachgewiesene arterielle Embolie nötig (74). Eine paradoxe Embolie kann auftreten, wenn sich ein Thrombus der im tiefen venösen Kreislauf z.B. in den tiefen Beinvenen oder den Beckenvenen entstanden ist, ablöst, und über die untere Hohlvene in das rechte Atrium gelangt. Besteht ein intrakardialer Shunt wie beispielsweise ein PFO wird der Embolus vom rechten in das linke Atrium und in den systemischen Kreislauf geschwemmt, wo er eine arterielle Embolie auslöst (75).

Unter physiologischen Bedingungen wird ein Druckgefälle zwischen linkem und rechtem Vorhof aufrechterhalten, was bei einem funktionellen PFO zu einem passiven Verschluss führt, und somit keine klinische Bedeutung hat. Kommt es allerdings in den Vorhöfen durch z.B. Husten, Pressen, Niesen, Stuhlgang oder ein Valsalva-Manöver zu einer Erhöhung des rechtsatrialen Druckes, der schließlich den linksatrialen Druck übersteigt. Ein daraus entstehender passagerer Rechts-Links-Shunt kann die Ursache möglicher paradoxer Embolien sein (3,76).

Ein dauerhaft erhöhter rechtsseitiger Herzdruck der nach einer Lungenembolie oder einer pulmonal arteriellen Hypertonie auftritt, kann bei PFO zu einem signifikanten und eventuell permanenten interatrialen Rechts-Links-Shunt mit erhöhtem Risiko einer paradoxen Embolie führen (73). Die paradoxe Embolie kann je nach Ort und Größe des Embolus beispielsweise zu einem Mb. embolicus oder einem ischämischen Schlaganfall, führen (77).

In einer von Mas et al. durchgeführten Studie bei 18,- bis 60-jährigen Patient\*innen mit PFO assoziiertem Insult wurde festgestellt, dass die Patient\*innen mit großem Rechts-Links-Shunt und zusätzlichem Vorhofseptumaneurysma stärker vom PFO-Verschluss profitieren, als jene Patient\*innen die nur ein Vorhofseptumaneurysma oder nur einen großen Shunt bzw. keines von beiden aufweisen. Die genaue Ursache für das embolische Potential ist nicht geklärt, man geht aber davon aus, dass durch das Vorhofseptumaneurysma entstehende Verwirbelungen des Blutflusses im Bereich des PFO die Entstehung eines Thrombus begünstigen (34).

### **1.3.3 Dekompressionskrankheit**

Dekompressionskrankheit („Decompression illness“ – DCI) und Luftembolie durch PFO betreffen vor allem Taucher\*innen. Taucher\*innen mit PFO haben, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, ein höheres Risiko eine DCI zu bekommen. Einige Studien berichten von einem 2,5-fach erhöhtem DCI-Risiko für Taucher\*innen mit PFO, andere beschreiben ein noch höheres Risiko (57). Unter DCI versteht man einen komplexen Zustand der durch intra- oder extravaskuläre Blasen verursacht wird, wenn sich eine Person aus einer Umgebung mit höherem Druck in eine Umgebung mit niedrigerem Druck begibt (78,79). Bei einer Senkung des aktuellen hydrostatischen Umgebungsdruckes bilden sich venöse Mikrobläschen aus den, in den Geweben gelösten Inertgasen. Für den Tauchsport ist Stickstoff das relevanteste Inertgas (80).

Der Begriff DCI umfasst einerseits die „Decompression sickness“ (DCS), bei der gelöstes Inertgas in situ Blasen erzeugt, andererseits aber auch die arterielle Gasembolie bei der alveoläres Gas oder venöse Luftemboli, bedingt durch ein PFO, bzw. Rechts-Links-Shunts, in den arteriellen Körperkreislauf übertreten (57).

DCI wird in Typ I und Typ II eingeteilt. Während Typ I einen milden Verlauf mit lokalisierten Symptomen zeigt, hat Typ II einen schwerwiegenden systemischen Verlauf.

Längere Valsalva-Manöver bei Tauchübungen führen zu einer raschen Druckerhöhung im rechten Vorhof, weshalb bei einem PFO Blasen vom rechten in den linken Vorhof gelangen. Die Symptome der Obstruktion des arteriellen Kreislaufs betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (81). Honěk et al. bewerteten nach simulierten Tauchgängen die Wirkung eines PFO-Verschlusses auf das Auftreten venöser und arterieller Blasen. Nach PFO-Verschluss waren keine Blasen im arteriellen Kreislaufsystem vorhanden, während bei venösen Blasen kein Unterschied zwischen PFO-Verschlussgruppe und Kontrollgruppe feststellbar war (57,82). In der Kompressionsphase löst sich mehr Gas in den



Lungenalveolen. Aufgrund der Druckdifferenz zwischen Blut und Gewebezellen diffundieren die Gase zwischen den beiden. Da Auf,- und Ent sättigungsgeschwindigkeit vom Kapillarreichtum eines Gewebes abhängen, tauschen stark durchblutete Gewebe wie Gehirn, Niere oder Rückenmark schnell Gas aus. Die Diffusion in die Gewebe erfolgt durch das Konzentrationsgefälle, welches durch die Druckänderung entsteht. Während der Isopressionsphase befindet sich das Gas im gleichen Lösungsstand. In einer langsamen Dekompressionsphase diffundiert Gas aus den Geweben ins Blut und kehrt in den Alveolen in den gasförmigen Zustand zurück.

Bei zu schneller Dekompression perlt der Stickstoff in den venösen Blutgefäßen aus, es kommt zur venösen Gasembolie. Experimente belegten, dass ausperlen nicht allein durch Dekompression bedingt ist, sondern dass die Blasenbildung aufgrund eines Vakuumeffektes entsteht, wenn sich zwei Gewebeoberflächen mit visköser Adhäsion gegeneinander verschieben. Durch die Erschütterung der Gewebe entstehen Gaskeime, deren Wachstum durch Druckabfall sowie aus dem Blut eindiffundierendem Gas angeregt werden. Da die Erschütterung der Gewebe nicht zu vermeiden ist, stellt die Dekompression den entscheidenden Faktor dar (83).

Je nach Schweregrad der venösen Embolie kann der Lungenkreislauf kleine Mengen an Emboli filtern (57). Bei massiver Verstopfung der Lungenalveolen durch Gasblasen kommt es aufgrund einer pulmonalen Hypertonie über arterio-venöse Anastomosen der Lunge zu einem Inertgas-Übertritt vom venösen in den arteriellen Kreislauf mit Embolisierung von Organen und Geweben (79,81).

Bei Vorhandensein eines PFO kann es durch zu schnelles Auftauchen und daraus folgender venöser Gasembolie zu einem Anstieg des Partialdruckes im venösen Kreislauf kommen, und es entsteht ein Rechts-Links-Shunt bei dem venöse Gasemboli in den arteriellen Kreislauf gelangen können (57) und zu Embolien vor allem im Gehirn, im Rückenmark und im Innenohr, sowie zu Sensibilitätsstörungen führen können (84). Patient\*innen mit PFO zeigten signifikant häufiger Manifestationen von DCS im Vergleich zu Patient\*innen ohne PFO (10). Klinische Manifestationen finden sich bei Taucher\*innen mit PFO vor allem im Gehirn. Wie ein Tiermodell bestätigt, wandern Stickstoffbläschen bevorzugt in Halsschlagadern und Vertebralarterien (85). Eine Erklärung hierfür liefern einerseits Untersuchungen von Francis et al. die zeigten, dass die zerebralen Probleme auf arteriell eingeschwemmte Gasblasen zurückzuführen sind, während die spinalen Symptome von

Blasen, die sich innerhalb der Rückenmarksubstanz selbst bilden, verursacht werden (83,86).

Eine weitere Hypothese besagt, dass das Rückenmark anders als das Gehirn in dauernder Bewegung ist, und deshalb durch Vakuumeffekte sowie viskose Adhäsion die Entstehung von Blasenkeimen möglich ist. Da das Rückenmark von einer eher unelastischen Hülle umgeben ist, könnte durch die Blasen der Druck im Rückenmark erhöht, sekundär der Blutfluss vermindert und dadurch der, durch das Ausgasen verursachte Schaden, erhöht werden (83).

### **1.3.4 Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom**

Das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom, eine äußerst seltene klinische Erkrankung, führt in aufrechter Position zu arterieller Entsättigung (Orthodeoxie) und Lagerungsdyspnoe (Platypnoe). In liegender Position sind die Patient\*innen beschwerdefrei. Eine Klassifikation der primären Mechanismen des Platypnoe-Orthodeoxie-Syndroms ist anhand intrakardialer Anomalien, extrakardialer Anomalien sowie verschiedener Ätiologien möglich. Das PFO gilt als häufigster interatrialer Shunt der zu einem Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom führt. Als Ursache der Hypoxie beim Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom gilt die Vermischung des sauerstoffarmen venösen Blutes mit dem sauerstoffreichen arteriellen Blut über das PFO. Mehr als 95 % aller Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom-Patient\*innen mit PFO zeigen nach perkutanem PFO-Verschluss eine Besserung der Symptome (87).

Ist die primäre Ursache der Hypoxie des Platypnoe-Orthodeoxie-Syndroms auf eine extrakardiale Anomalie wie z.B. eine pulmonale Ursache zurückzuführen, ist der PFO-Verschluss nicht effektiv (88).

### **1.3.5 Migräne**

Migräne ist eine häufig vorkommende, chronische neurovaskuläre Erkrankung, die mit und ohne Aura auftreten kann und von der circa 12 % der Bevölkerung betroffen sind (89). Kennzeichnend für die Migräne sind wiederkehrende mittelschwere bis schwere selbstlimitierende Kopfschmerzen, die mit autonomen Symptomen assoziiert sind (90).

In einer von Del Sette et al. 1998 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie wurde die Korrelation zwischen PFO und Migräne mit Aura beschrieben (91). Das PFO ist in der Erwachsenenbevölkerung in 20 - 25 % vorhanden, bei Migränepatient\*innen beträgt die PFO Inzidenz 30 - 40 % und bei Migränepatient\*innen mit Aura sogar 40,- bis 70 % (89).

In der aktuellen Studienlage konnte bisher kein eindeutig auslösender Mechanismus zwischen einem PFO und einer Migräne festgestellt werden. Es bestehen mehrere Theorien die einen auslösenden Mechanismus zwischen einem PFO und einer Migräne beschreiben (9,92–94).

Ein möglicher Mechanismus, einer durch ein PFO verursachten Migräne besteht darin, dass Metaboliten aus dem venösen System, wie zum Beispiel Serotonin, das normalerweise in der Lunge metabolisiert wird, über das PFO, unter Umgehung des Lungenkreislaufes in den systemischen Kreislauf gelangt, zu einer Reizung der Hirngefäße und des Trigeminusnervs führen, wodurch Migräneattacken ausgelöst werden können (92). Serotonin wird aus aggregierten Blutplättchen freigesetzt. Bei Migränepatient\*innen konnte eine erhöhte Thrombozytenaktivierung,- und aggregation nachgewiesen werden (94).

Als in den 1990er Jahren PFO-Verschlüsse vermehrt zur Prävention wiederkehrender Schlaganfälle eingesetzt wurden, konnte bei einigen Patient\*innen mit Migräne in der Vorgeschichte eine signifikante Besserung oder Beseitigung der Migräne festgestellt werden. Die darauffolgenden Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen Migräne und PFO waren insofern nicht signifikant, da sie neben Patient\*innen, deren Ursache für die Migräne ein PFO war, auch Patient\*innen inkludierten, die eine andere Migräneursache mit zufälligem PFO hatten, und die dadurch nicht von einem PFO-Verschluss profitierten (9). Trabattoni et al. konnten einen einzigartigen hyperaktiven Thrombozytenzustand bei Patient\*innen mit PFO und Migränekopfschmerz, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, feststellen (95). Diese Forschungsergebnisse von Trabattoni et al. stellten erstmals den biologischen Zusammenhang zwischen Migräne und PFO dar.

Im Rahmen der klinischen Gore RELIEF (GORE® CARDIOFORM Septal Occluder Migraine Clinical Study) wird mittels Thrombozyten-P2Y<sub>12</sub> nach Migräne-, „kausalen“ PFOs gesucht. Sollten bei PFO-Migräne Patient\*innen die auf Thrombozyten-P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Inhibitoren ansprechen, Unterschiede in der Thrombozytenaktivität reproduzierbar nachzuweisen sein, gäbe es die erste Reihe von Biomarkern, die für eine personalisierte Therapie der Migränepatient\*innen geeignet sind (9,95).

Einen weiteren migräneauslösenden Mechanismus stellen subklinische Emboli dar, die über das PFO den Lungenkreislauf umgehen, und eine Migräne verursachen (93).

Bezüglich des PFO-Verschlusses in Zusammenhang mit Migräne weisen aktuelle Studien kontroverse Meinungen auf. Während sich manche Studien für einen PFO-Verschluss aufgrund einer Anfallsreduktion von 70 - 80 % aussprechen (96–99), stellten andere Studien wie MIST, PREMIUM oder PRIMA keine signifikanten Unterschiede zu einer medikamentösen Therapie fest (100–102). Dennoch spricht sich eine gepoolte Metaanalyse zwischen der PRIMA und der PREMIUM Studie für einen Verschluss aus, da dadurch die Migränehäufigkeit sowie die Migränedauer reduziert werden (103).

Eine Meta-Analyse von Zhang et al. zeigte bei einem PFO-Verschluss nicht nur eine Reduktion der Migränedauer und Migränehäufigkeit, sondern auch eine komplette Beseitigung der Migräne (104).

## **1.4 Okkluder**

Lock et al. versuchten zwischen 1984 und 1986 erstmals mit einem Rashkind Schirmgerät, das ursprünglich zum Verschluss eines Ductus arteriosus Botalii entwickelt wurde, einen Transkatheter-Schirmverschluss eines PFO (105).

### **1.4.1 Amplatzer™-PFO-Okkluder**

1996 wurde der Amplatzer™ Septal Okkluder zum Verschluss von Atriumseptumdefekten (ASD) von Sharafuddin et al. an Schweinen getestet (106). Ein für die PFO Indikation modifizierter Amplatzer™ Okkluder wurde erstmals 1997 von B. Meier in Anwesenheit des Erfinders Kurt Amplatz implantiert.

Er hat die Form eines Doppelschirmes, bestehend aus einem mit Polyester aufgefüllten, selbstexpandierenden, sehr eng verwobenen Nitinoldrahtgeflecht (107). Der Name Nitinol steht für Nickel, Titanium, Naval, Ordnance Laboratory (108). Bei Nitinol handelt es sich um eine metallische Formgedächtnislegierung, bestehend aus 55 % Nickel sowie 45 % Titan. Nitinol besitzt sowohl ein mechanisches Formgedächtnis, auch Pseudoelastizität genannt, durch die eine reversible Formveränderung möglich ist. Andererseits hat Nitinol ein thermisches Erinnerungsvermögen und zeichnet sich durch Korrosionsbeständigkeit und Hochfestigkeit aus (109). Wird Nitinol nach einer Verformung wieder entlastet, so nimmt es durch die Eigenspannung und durch die, über die Körpertemperatur gewonnene Energie, seine Ausgangsform wieder an (110).

Ein flexibler Steg von 8 mm Länge und 3 mm Durchmesser, durch den die gegenseitige Beweglichkeit beider Schirmchen gegeben ist, verbindet diese miteinander (107). Auch bei schrägem Durchtrittskanal ist eine optimale Stellung der zwei Schirmchen zueinander

gewährleistet. Die Polyesterfüllung und eine leichte Abwinkelung beider Schirmchen zueinander bewirken einen optimalen Kontakt zu den atrialen Septumseiten mit rascher Endothelialisierung, wodurch die Restshuntgefahr sinkt (111,112). Der Amplatzer™-PFO-Okkluder verhindert nach vollständiger Entfaltung den Blutfluss zwischen den Vorhöfen. Die verfügbaren Größen des Amplatzer™-PFO-Okkluders sind 18, 25, 30 und 35 mm. Die 18 mm und 30 mm Okkluder haben immer zwei gleich große Schirmchen. Beim 25 mm und 35 mm Okkluder beträgt der rechtsatriale Anteil 25 mm bzw. 35 mm und das kleinere linksatriale Schirmchen weist einen Durchmesser von 18 mm bzw. 25 mm auf (113,114). Fakultativ gibt es den 25 mm und 35 mm Okkluder auch mit gleich großer links,- und rechtsatrialer Scheibe. Dieser wird Amplatzer™ Cribiform Okkluder genannt (109).

#### **1.4.2 Cardia Okkluder**

Es existieren mehrere Generationen von Cardia Okkludern (115). Der Bard Clamshell Septal Okkluder, der erstmals 1988 verwendet wurde, wurde aufgrund von Materialschwächen modifiziert, und die überarbeitete Version als CardioSEAL™ Septal Okkluder bezeichnet (116). Der CardioSEAL™ Septal Okkluder besteht aus einem quadratischen selbstexpandierenden Doppelschirmsystem dessen rostfreies Metallgerüst von jeweils vier Metallarmen pro Schirmchen gebildet wird. Die Metallarme werden aus der Metalllegierung MP35N gebildet. Diese Metallarme strahlen von der Mitte des Device, wo sie miteinander verbunden sind, aus. Je 4 Metallarme werden von einem eingenähten Dacron-Patch bedeckt. Weiters sind an jedem der acht Metallarme zwei Spiralgelenke oder Scharniere eingebaut, wodurch die Belastungen auf das Implantat während der Herzaktion verringert werden, und die Widerstandsfähigkeit gegen Ermüdungsbrüche der Arme erhöht wird. Das Device ist in den Größen 17, 23, 28, 33 und 40 mm erhältlich. Diese Größen entsprechen der Diagonallänge der einzelnen Schirme. Der Okkluder wird zusammengefaltet in den Implantationskatheter gegeben und über eine Schleuse eingeführt. Zuerst kommt es zur Entfaltung des linksatrialen Schirmchens, welches an das interatriale Septum herangezogen wird. Durch einen Federmechanismus ist der Doppelschirm nach Implantation im Atrium in der Lage seine Ursprungsform anzunehmen, und den Schirm durch Spannung am Vorhofseptum zu fixieren. Nach Zurückziehen der Schleuse wird der Schirm im rechten Atrium entfaltet (117,118).

Sowohl der Bard Clamshell Septal Okkluder als auch der CardioSEAL™ Septal Okkluder führten durch Thrombosierung der Implantate sowie Brüche der Verbindungsstege zu vermehrten Komplikationen. Deshalb wurde 1999 eine weiterentwickelte

Doppelschirmprothese des CardioSEAL™ Septal Okkluders, der CardioSEAL®/STARFlex™ Septal Okkluder auf den Markt gebracht.

Diesem wurde ein selbstzentrierender Mechanismus hinzugefügt, der aus Nitinolfedern besteht, die zwischen den beiden Schirmchen und einem Steg mit einer schwenkbaren Stiftverbindung verbunden sind. Durch die Elastizität der Nitinolfedern kann der Schirm im PFO zentral positioniert werden, ohne dabei das Vorhofseptum zu verziehen, oder seine Beweglichkeit zu beeinträchtigen (118). Durch das „front loading delivery system“ des CardioSEAL®/STARFlex™ Septal Okkluders kann dieser über eine kleine 10F-Schleuse eingeführt werden (119). Nach Publikation der CLOSURE - I Studie (120) wurde der CardioSEAL®/STARFlex™ Septal Okkluder wegen erhöhter Thrombogenität sowie erhöhter Vorhofflimmerarrhythmierate vom Markt entfernt (121). Nachdem NMT Medical 2011 in Konkurs gegangen ist, ist der CardioSEAL®/STARFlex™ Septal Okkluder nicht mehr erhältlich (122). An der Kardiologie des Universitätsklinikums Graz wurde der CardioSEAL®/STARFlex™ Septal Okkluder bis 2015 verwendet.

### **1.4.3 Occlutech Okkluder**

Das erste Produkt, der Occlutech Figulla® PFO Okkluder, wurde 2003 zugelassen. Seither gibt es drei Generationen von Occlutech Okkludern. Der aktuellste Occlutech Okkluder ist der Figulla® Flex II PFO Okkluder (123).

#### **1.4.3.1 Occlutech Figulla® PFO Okkluder**

Der mit einer speziellen patentierten Flechttechnik entwickelte Occlutech Figulla® PFO Okkluder N besteht aus einem Nitinoldrahtgeflecht welches eine glatte flexible Außenschicht bildet (124). Das Nitinoldrahtgeflecht setzt sich aus einer großen Anzahl feiner Nitinoldrähte zusammen. Die Drahtenden sind in nur einer einzigen Nabe gefasst (125). Das Nitinoldrahtgeflecht ist zu zwei flachen Nitinolscheiben geformt, die durch eine 3 mm breite Taille in der Mitte mit nur einem rechtsatrialem zentralen Mittelstift verbunden sind (124). Durch die fehlende zentrale Nabe linksatrial wird die Flexibilität erhöht (124,125), die Spitze des Okkluders wird weich und atraumatisch, wodurch die Gefahr der Thrombusbildung reduziert wird, und das Traumarisiko gesenkt wird (126). Weiters kann sich der linke Schirm durch die fehlende Nabe als Ball, und nicht wie bei anderen Modellen, als Scheibe entwickeln (127). Damit wird das Durchgleiten bei der Platzierung des Okkluders vermieden (124). Die linke Vorhofscheibe besteht nur aus einer einzigen Schicht ohne Nabe wodurch die Materialmenge linksatrial minimiert wird (124),

und sich der Okkluder am interatrialen Septum besser anlegt. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit einer linksatrialen Thrombenbildung (125). Der in den Okkluder inkludierte integrierte Selbstzentrierungsmechanismus ermöglicht eine optimale Positionierung und Repositionierung innerhalb des Defektes. Ein integrierter Verriegelungsmechanismus für die Ausbringung und die Rückholung gewährleistet sichere und stabile Einsätze. Eine Neigung ist bis 45° möglich. Als Verbindung zwischen Katheter und Okkluder dient beim Occlutech Figulla® PFO Okkluder N ein Schraubmechanismus (124).

#### **1.4.3.2 Figulla® Flex II PFO Okkluder**

Der Figulla® Flex II PFO Okkluder vereinfacht Implantationen. Das Verbindungssystem, eine Kugel-Zangen-Verbindung ermöglicht eine Abwinkelung bis 50°, wodurch sich die Spannung auf das interatriale Septum während der Positionierung reduziert, und sich der Okkluder sogar bei anatomisch schwierigen Bedingungen optimal an das Septum anpassen kann (123,128). Durch ein optimiertes Geflecht mit erneuter Flechttechnik wird das Material der linksatrialen Scheibe weiter reduziert. Diese Reduktion und die fehlende Nabe am linken Schirm garantieren ein besseres Einwachsen (128). Durch eine Titanoxidbeschichtung des Nitinols werden ausgezeichnete Werte von Biokompatibilität sowie eine minimierte Nickelfreisetzung erreicht (128–130). Durch den biokompatiblen Polyethylenenterephthalat Patch ist eine sofortige Überprüfung der korrekten Lage und des Verschlusses mittels Durchleuchtung bzw. Echokardiographie möglich. Der Figulla® Flex II PFO Okkluder ist in 4 verschiedenen Größen erhältlich: 16/18, 23/25, 27/30 und 31/35 mm, welche jeweils den gemessenen Durchmesser des linken/rechten Schirms angeben (128).

#### **1.4.4 Cocoon Okkluder**

Der Cocoon PFO Okkluder ist ein selbstzentrierender Doppelscheibenokkluder der neuen Generation mit selbstexpandierender Doppelscheibe. Der rechtsatriale Scheibendurchmesser reicht von 18 mm bis 35 mm und der linksatriale Scheibendurchmesser reicht von 18 mm bis 30 mm. Der Cocoon PFO Okkluder ist in 6 verschiedenen Größenkombinationen verfügbar. Er wird aus geflochtenen Nitinoldrähten hergestellt, und danach mit Platin unter Anwendung von Nanofusionstechnologie beschichtet. Die Nano-Platinbeschichtung des Nitinoldrahtgeflechtes verhindert das Auswaschen von Nickel in den Blutstrom des Herzens weshalb der Cocoon PFO Okkluder

auch bei Patient\*innen mit Nickelhypersensitivität bzw. Nickelallergie einsetzbar ist. Weiters beseitigt die Nano-Platinbeschichtung Unregelmäßigkeiten der Nitinoldrähte wodurch eine sehr glatte Okkluderoberfläche entsteht, weshalb das Risiko einer Erosion verringert wird. Verglichen mit anderen Okkludern ist er an den Rändern 2-fach so weich. Die Platinbeschichtung bewirkt, dass der Cocoon PFO Okkluder inert und biokompatibel ist. Die Platinschicht verhindert eine Korrosion der Nitinoldrähte und macht den Okkluder strahlenundurchlässiger (131). Der Okkluder wird mit Polypropylen, einem nicht-allergischen Stoff gefüllt, um einen optimalen Kontakt zu den atrialen Septumseiten mit rascher Endothelialisierung herzustellen und so die Restshuntgefahr zu senken (131–133). Die Scheiben sind durch eine kurze Taille verbunden, sodass die freie Beweglichkeit jeder Scheibe gegeben ist (134). Das Cocoon PFO-Verschlussystem wird bei allen Arten von PFO eingesetzt. Besonders eignet es sich für Patient\*innen nach einem Apoplex (132).

## **1.5 Verfahrensmerkmale und Durchführung**

Periinterventionell wird eine Antibiotikaphylaxe beispielweise mit Cefuroxim 1,5g i.v. durchgeführt. Unfraktioniertes Heparin wird in einer Dosis von 70 – 100 IE/kg/KG verabreicht. Für alle PFO Verschlüsse wurden selbstexpandierende Doppelscheibenokkluder verwendet (135). Nach Punktion der Vena femoralis unter Ultraschallkontrolle wird in diese ein Schleusensystem (6 French (Fr)) eingelegt (136). Das Schleusensystem hat ein hämostatisches Ventil, wodurch sich der Blutverlust beim Katheterwechsel minimiert (137). Ein Multipurpose-Diagnostikkatheter (MP-Katheter) wird mittels eines 0,035“ Führungsdrahtes mit J-Spitze über die IVC in das rechte Atrium und über das PFO („PFO Crossing“) in das linke Atrium und in die Vena pulmonalis superior sinistra vorgeschoben (136).

Wenn es beim „PFO Crossing“ zu Problemen kommt, kann man die TEE zu Hilfe nehmen oder durch interatriale Applikation einer geringen Menge Kontrastmittel das PFO lokalisieren. In manchen Fällen kann man den MP-Katheter benutzen um den Führungsdraht in die richtige Position zu bringen (138). Alternativ kann man bei besonderen anatomischen Gegebenheiten wie z.B. einem Vorhofseptumaneurysma einen hydrophilen Führungsdraht zur PFO Sondierung verwenden (135).

Nach Kontrolle der korrekten Lage wird der MP-Katheter mit dem 0,035“ Führungsdraht mit J-Spitze gegen einen starren 0,035 inch starken Führungsdraht ausgetauscht.



Über den Führungsdraht wird entweder mittels eines Messballons zuerst ein Balloon-Sizing durchgeführt (136), oder es wird direkt nach Auswahl des Okkluders eine Einführschleuse von 8 Fr bis 12 Fr maximal bis zum Eingang in die linke obere Lungenvene vorgeschoben (139).

Das Balloon-Sizing wurde als Hilfestellung zur richtigen Auswahl der Okkludergröße verwendet, da dadurch die maximale Septumdehiszenz feststellbar war (138). Ein Balloon-Sizing wird am LKH-Universitätsklinikum für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie seit November 2019 nicht mehr durchgeführt.

Aktuell empfiehlt es sich die Okkludergröße anhand der Morphologie des PFO, wie beispielsweise dem Vorhandensein eines Vorhofseptumaneurysmas, der Septumlänge sowie der Dicke des Septum secundum, auszuwählen (136,140).

Anschließend schraubt man z.B. beim Amplatzer™-System den entsprechenden Okkluder auf den Führungsdraht. Um das Anheften von Luftbläschen bei der Einführung des Devices in den Ladekatheter zu vermeiden, wird dieses im Wasserbad in das Ladesystem zurückgezogen und nach Entfernung des Dilatators über ein passendes Y-Verbindungsstück in die 8 Fr bis 9 Fr Schleuse eingebracht und zur Schleusenspitze bis in den linken Vorhof vorgeschoben (139). Der Führungsdraht bzw. Steuerdraht wird langsam vorgeschoben, bis die linksatriale Okkluderscheibe hervortritt. Anschließend wird das gesamte System solange zurückgezogen, bis es zu einer Anlagerung der linksatrialen Okkluderscheibe an das interatriale Septum kommt. Durch weitere Retraktion der Schleuse wird die rechte Okkluderscheibe freigegeben und geöffnet. Um sicherzugehen, dass sich die rechte Okkluderscheibe vollständig an das rechtsatriale Septum angelagert hat, empfiehlt es sich, den geöffneten Okkluder leicht gegen das Septum zu schieben (138). Zur Überprüfung der korrekten Lage des Systems können die TEE sowie die Durchleuchtung verwendet werden. Bei Lagekontrolle mittels Durchleuchtung ist es hilfreich auf das sogenannte „PacMan“-Zeichen bzw. auf das „Sombbrero“-Zeichen und auf das „Minnesota Wiggle“ zu achten (141,142). Unter dem „Pacman“-Zeichen versteht man eine nach medio-kaudal gerichtete Konvergenz beider Schirmhälften, ähnlich der Spielfigur Pacman. Fehlt dieses Zeichen gilt dies als Hinweis einer linksatrialen Lage beider Okkluderschirme (143). Das „Sombbrero“-Zeichen tritt bei Malpositionierung des Okkluders auf, wobei Zug am Device zu einer Parallelbewegung beider Okkluderteile führt (141). Unter dem „Minnesota Wiggle“ versteht man die Sicherstellung der festen Platzierung des Okkluders im Vorhofseptum durch leichtes Rütteln am Führungsdraht (142). Als Hinweis für eine

korrekte Positionierung des Okkluders gelten das trapezförmige Aufspannen des rechtsatrialen Schirmes bei Zug am Okkluder, ein erkennbares „Pacman“-Zeichen, sowie das Fehlen eines „Sombrero“-Zeichens und ein durchgeführtes „Minnesota Wiggle“ (141,142). Um lokale Druckstellen zu vermeiden, sollen die Okkluderränder nicht mit dem linken Vorhofdach bzw. der Aorta in Verbindung stehen (138).

Nach Feststellung der korrekten Okkluderposition wird das Verschlussystem durch Öffnen der Schraubverbindung zwischen Führungsdraht und rechtsatrialem Schirm komplett freigegeben (136).

Nach Entfernung des Einführsystems wird zur Blutstillung ein leichter Druckverband über der Einstichstelle für ca. 3 – 6 Stunden angelegt (135,139). Im Falle einer Embolisierung des Okkluders erfolgt dessen Bergung interventionell durch Verwendung einer Schlinge (z.B. „gooseneck snare“) und mittels Biotom (141,144). Bei Nichtgelingen einer interventionellen Bergung kann man den Okkluder mittels Thorakotomie bergen (144).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In dieser retrospektiv durchgeführten Studie wurden alle Patient\*innen eingeschlossen, die zwischen 2010 und Ende 2022 am LKH-Universitätsklinikum für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, einen elektiven perkutanen PFO-Verschluss erhalten haben. Von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde ein positives Ethikvotum abgegeben, und es wurde festgestellt, dass aufgrund der retrospektiven Studie keine Belastung der Patient\*innen zu befürchten ist. Durch die Einhaltung der datenschutzrechtlichen Richtlinien wird gewährleistet, dass keine sensiblen Patient\*innendaten bekannt werden.

### **2.2 Patient\*innenkollektiv**

In die Studie wurden jene Patient\*innen, die von September 2010 bis Dezember 2022 an der klinischen Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz einen elektiven isolierten perkutanen Verschluss des PFO, mittels eines selbstexpandierenden Doppelscheiben PFO Okkluders (Cardia,- Figulla,- und Cocoon Okkluder) erhielten, miteinbezogen. Die Gesamtpatient\*innenzahl betrug 291 Personen von denen 191 männlich und 100 weiblich waren. Das Mindestalter der Patient\*innen betrug 18 Jahre und das Höchstalter 90 Jahre.

Die gesamte Studienpopulation wurde in drei verschiedene Gruppen, dem jeweiligen Okkluder (Cardia,- Figulla,- und Cocoon Okkluder) entsprechend, zugeteilt. 4 Patient\*innen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da der PFO-Verschluss aufgrund eines zu kleinen PFO bzw. aufgrund eines fehldiagnostizierten PFO nicht durchgeführt werden konnte.

### **2.3 Baseline Charakteristika der Patient\*innen**

Folgende Baseline Charakteristika der Patient\*innen wurden mittels openMEDOCS (Medizinisches Dokumentations,- und Kommunikationssystem) erfasst.

- Alter (in Jahren  $\pm$  Standardabweichung (SD))
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- BMI (Body-Mass-Index, in  $\text{kg/m}^2 \pm \text{SD}$ )

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

- Nikotinabusus
- Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Familienanamnese
- Koronare Herzkrankheiten (KHK)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Zentrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK)

## **2.4 Indikationen**

Die Verschlussindikationen wurden in verschiedenen Gruppen zusammengefasst. Die Hauptindikation für einen PFO-Verschluss war ein stattgefundener kryptogener Insult, dessen Abklärung mittels TEE oder Kontrastmittelechokardiographie, ein PFO mit einer Kanallänge von mindestens 2 mm und einen spontan bestehenden oder provozierten Rechts-Links-Shunt ergab.

Eine weitere Indikation für einen interventionellen PFO-Verschluss waren Patient\*innen mit einem STEMI (ST-elevation myocardial infarction), bei dem als Ursache ein PFO in Frage kam.

Primärpräventiv erhielten Patient\*innen mit bekanntem asymptomatischem PFO und solche mit stattgehabter DCI auf eigenen Wunsch eine interventionelle PFO-Okklusion.

Als Indikation wurden auch alle embolischen Ereignisse, wie beispielweise periphere Extremitätenembolien (Mb. Embolicus), embolisch bedingte Organinfarkte wie Niereninfarkt, Milzinfarkt oder Zentralarterienverschluss des Auges, unter anderen peripheren Ereignissen zusammengefasst.

In dieser Studie wurde Migräne nicht als isolierte Verschlussindikation eines PFO festgestellt. Daher wird Migräne in dieser Studie als Komorbidität angeführt. Aktuell wird am Zusammenhang zwischen Migräne und PFO geforscht. Die jeweilige Indikation für einen PFO-Verschluss wurde tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 3) und anschließend analysiert.

## **2.5 Präinterventionelle Diagnostik**

### **2.5.1 Langzeit-Elektrokardiogramm**

Zum Ausschluss eines Vorhofflimmerns, das eine Kontraindikation für die Durchführung der Intervention darstellt, wurde ein Langzeit-Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt (72).

### **2.5.2 Erfassung der anatomischen Verhältnisse mittels Echokardiographie**

Echokardiographisch wurden die durchschnittliche Kanallänge, die Kanalbreite sowie das Vorhandensein eines Vorhofseptumaneurysmas präinterventionell erfasst.

## **2.6 Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die verschiedenen Okkluder**

Das openMEDOCS wurde bezüglich der Interventionsdauer sowie Komplikationen, die während und nach der Intervention aufgetreten sind, durchsucht, und Dauer und aufgetretene Komplikationen wurden tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 8).

Folgende Verfahrensmerkmale wurden erfasst:

- Dauer der Intervention (in min  $\pm$  SD)
- Komplikationen während der Intervention: Erbrechen oder Luftembolie
- Komplikationen nach der Intervention: Perikarderguss, Fieber oder Hautausschlag
- Komplikationen an der Punktionsstelle: Nachblutung/Hämatom, Arteriovenöse Fistel (AV-Fistel), Aneurysma spurium oder Infektion

## **2.7 Entlassungsmedikation in Bezug auf die verschiedenen Okkluder**

Als Entlassungsmedikation erhielten die Patient\*innen entweder eine singuläre Plättchenhemmung (Single antiplatelet therapy = SAPT), oder eine duale Plättchenhemmung (Dual antiplatelet therapy = DAPT), eine orale Antikoagulation (OAK) oder Kombination von OAK und SAPT (Tabelle 10).

## **2.8 Evaluierung des Outcomes der verschiedenen Okkluder**

Zur Evaluierung des Outcomes, in Bezug auf den jeweiligen Okkluder, wurden folgende Endpunkte analysiert:

- Restshunt: Bestehen eines Restshunts in der Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten

- Follow-up: Als gültiges Follow-up wurde jenes klinische Follow-up der Patient\*innen das älter als 6 Monate ist, gewertet. Hierfür wurde im openMEDOCS der Zeitpunkt des letzten Krankenhausaufenthaltes evaluiert und in der Patient\*innenhistorie nach folgenden Ereignissen gesucht:

- kardialer Tod
- Myokardinfarkt
- hämorrhagischer Insult
- ischämischer Insult
- Auftreten von Vorhofflimmern
- Blutungen
- andere embolische Ereignisse

## **2.9 TEE-geführter versus TEE-kontrollierter durchleuchtungsgeführter PFO-Verschluss**

Üblicherweise erfolgt der interventionelle PFO-Verschluss unter kontinuierlicher TEE-Führung. Bei entsprechender Expertise kann die Führung jedoch auch unter reiner Durchleuchtung und gegebenenfalls unter Durchleuchtung und abschließender TEE-Kontrolle durchgeführt werden (17,50).

Eine kontinuierliche TEE-Führung kann die Sicherheit und Genauigkeit erhöhen. Allerdings wirkt sich die TEE-geführte Intervention durch längere Dauer, durch längere Sedierung, bis hin zu einer möglicherweise notwendigen Anästhesie des\*der Patient\*in aus, wodurch sich die Hospitalisierungsdauer erhöht, und mehr Personal nötig ist (50,135). Am LKH-Universitätsklinikum für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie wurden alle Patient\*innen, die zwischen 2010 und Ende 2022 einen PFO-Verschluss erhielten, in eine retrospektive Analyse aufgenommen, in der die Dauer der Prozedur, die Okkludergrößen, die klinisch relevanten Komplikationen, die Krankenhausaufenthaltsstage sowie das Follow-up zwischen kontinuierlich TEE-geführter Intervention und durchleuchtungsgeführter Intervention mit finaler TEE-Kontrolle, analysiert wurden.

Bis Juni 2019 erfolgte das gesamte Verfahren, einschließlich der Passage des PFO, der Größenbestimmung, der Okkluderpositionierung und der finalen Positionskontrolle unter kontinuierlicher TEE-Führung. Diese Patient\*innengruppe bildete die TEE-geführte Gruppe. Ab Juni 2019 erfolgte die Intervention rein durchleuchtungsgeführt. Vor der Freisetzung des Okkluders erfolgte eine TEE-Kontrolle der Deviceposition um im

Bedarfsfall den Okkluder wieder einzufangen, und neu zu positionieren. Diese Patient\*innen bildeten die durchleuchtungsgeführte und TEE-kontrollierte Gruppe. 6 % der rein durchleuchtungsgeführten Fälle wurden aufgrund von fehlgeschlagener Führung mit dem MP-Katheter oder den Führungsdrähten während der Intervention in TEE-gesteuerte Fälle übergeführt.

## **2.10 Outcome TEE-Führung versus Durchleuchtungs-Führung**

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es festzustellen, ob ein vereinfachtes Verfahrensprotokoll mit reiner Durchleuchtungs-Führung, abschließender TEE-Kontrolle und Entlassung des\*der Patient\*in am gleichen Tag, mit dem ursprünglichen TEE-geführten Verfahren hinsichtlich der Dauer der Intervention, peri,- und postinterventioneller Komplikationen sowie Komplikationen der Punktionsstelle vergleichbar gut ist. Die Studienpopulation wird bezüglich des Outcomes einer TEE-Führung versus einer Durchleuchtungs-Führung, auf die gleichen Endpunkte, sowie die Analyse des Outcomes zwischen den verschiedenen Okkludern, miteinander verglichen (siehe Kapitel 2.8).

## **2.11 Durchschnittliche Hospitalisierungstage**

Der PFO-Verschluss unter Durchleuchtungs-Führung wird zunehmend im tagesklinischen Setting durchgeführt. Die durchschnittlichen Hospitalisierungstage werden abhängig vom jeweiligen Verfahren erfasst und analysiert.

## **2.11 Statistische Auswertung**

Die Erfassung der zu analysierenden Daten erfolgte aus dem openMEDOCS. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und passwortgeschützt in einer Excel Tabelle zusammengefasst. Anschließend erfolgte die Datenübermittlung in das „IBM SPSS“ (Statistical Package for the Social Sciences) Computerprogramm. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Programmversion SPSS Statistics 28.0 (IBM corporation). Die grafische Darstellung erfolgte mittels GraphPad Prism 10.

Zusammenfassende deskriptive Statistiken wurden bedarfsweise als Mittelwert  $\pm$  SD oder in absoluten (n) und relativen (%) Werten angegeben. Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Microsoft Word 2311.

Zur Überprüfung hinsichtlich des Vorliegens einer statistischen Signifikanz zwischen den verschiedenen Okkludern wurde bei Vorliegen von kontinuierlichen Variablen der

ANOVA (Analysis of Variance) - Test mit anschließender Post-hoc Analyse verwendet. Zum Vergleich der Mediane zwischen den jeweiligen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test benutzt. Der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test (bei einer Häufigkeit  $< 5$ ) dienten dazu die kategorialen Variablen miteinander zu vergleichen. Mittels Levine-Test wurden die Daten auf Varianzhomogenität überprüft.

Zur Analyse der Durchführung des Verschlusses mittels TEE oder unter Durchleuchtung, wurde zur Überprüfung der Normalverteilung der D'Agostino Pearson-Omnibus-Normalitätstest verwendet. Bei kontinuierlichen Variablen wurde entweder der Mann-Whitney-U-Test oder eine Kruskal-Wallis-Varianzanalyse angewandt. Für kategoriale Variablen erfolgte der Vergleich bedarfsweise entweder mit dem Chi-Quadrat-Test oder bei einer Häufigkeit  $< 5$  mit dem Fisher's Exact-Test. Als statistisch signifikant galten Ergebnisse mit einem Wahrscheinlichkeitswert  $p < 0.05$ .



## **3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen**

### **3.1 Vergleich der verwendeten Okkluder**

#### **3.1.1 Baselinecharakteristik der gesamten Studienpopulation**

Im Zeitraum zwischen 2010 und Ende 2022 wurde am LKH-Universitätsklinikum für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie bei 291 Patient\*innen ein PFO-Verschluss durchgeführt. 191 Patienten waren männlich und 100 Patientinnen waren weiblich. Von den zwischen 2010 und Ende 2022 verwendeten 291 Okkludern wurden 142 Figulla Okkluder (48,8 %), 96 Cocoon Okkluder (33,0 %) sowie 53 Cardia Okkluder (18,2 %) verwendet (Tabelle 1).

#### **3.1.2 Okkluderbezogene Baselinecharakteristik**

Die Baseline Patient\*innencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Analyse der Risikofaktoren zeigt im Vergleich zwischen den verschiedenen verwendeten Okkludern ein ausgeglichenes Verhältnis. 57 % aller Patient\*innen wiesen eine Hyperlipidämie, 39 % eine arterielle Hypertonie, 24 % einen Nikotinabusus, 6 % einen Diabetes mellitus, 3 % eine KHK, 2 % eine zAVK, 2 % eine pAVK, und 1 % der Patient\*innen eine positive Familienanamnese bezüglich kardialer Vorbelastung auf. Bei den genannten Risikofaktoren kam es zu keiner statistischen Signifikanz zwischen den verwendeten Okkludern. Eine statistische Signifikanz zwischen den Okkludern zeigte sich jedoch beim durchschnittlichen Patient\*innenalter zum Zeitpunkt des PFO-Verschlusses mit  $50,9 \pm 11,0$  beim Figulla Okkluder vs.  $53,2 \pm 9,9$  beim Cocoon Okkluder vs.  $46,2 \pm 10,4$  beim Cardia Okkluder ( $p < 0,01$ ) und weiters beim BMI ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 1). Bei durchschnittlich älteren Patient\*innen mit höherem BMI wurde der Cocoon Okkluder verwendet, bei jüngeren Patient\*innen mit niedrigerem BMI der Cardia Okkluder (Tabelle 2).

## Baseline Charakteristika der Studienpopulation nach Okkludertyp

	Gesamt	Cardia	Figulla	Cocoon	p-Wert*
Patient*innenanzahl (%)	291 (100)	53 (18,2)	142 (48,8)	96 (33,0)	-
Alter (Jahre $\pm$ SD)	50,8 $\pm$ 10,8	46,2 $\pm$ 10,4	50,9 $\pm$ 11,0	53,2 $\pm$ 9,9	<b>&lt;0,01</b>
Weiblich (%)	100 (34,4)	25 (47,2)	47 (33,1)	28 (29,2)	0,08
Männlich (%)	191 (65,6)	28 (52,8)	95 (66,9)	68 (70,8)	0,08
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD)	26,3 $\pm$ 4,4	24,8 $\pm$ 3,8	26,2 $\pm$ 4,3	27,1 $\pm$ 4,8	<b>&lt;0,01</b>
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Nikotinabusus (%)	70 (24,1)	14 (26,4)	34 (23,9)	22 (22,9)	0,89
Hypertonie (%)	114 (39,2)	16 (30,2)	54 (38,0)	44 (45,8)	0,17
Hyperlipidämie (%)	166 (57,0)	27 (50,9)	76 (53,5)	63 (65,6)	0,11
Diabetes mellitus (%)	17 (5,8)	2 (3,8)	9 (6,3)	6 (6,3)	0,89
Familienanamnese (%)	4 (1,4)	1 (1,9)	3 (2,1)	0 (0)	0,40
KHK (%)	9 (3,1)	2 (3,8)	5 (3,5)	2 (2,1)	0,74
zAVK (%)	7 (2,4)	1 (1,9)	5 (3,5)	1 (1,0)	0,61
pAVK (%)	6 (2,1)	0 (0)	3 (2,1)	3 (3,1)	0,57

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Studienpopulation nach Okkludertyp**

### Signifikanz der Baseline Charakteristika in Bezug auf die Okkluder

	p-Wert*
Alter	Figulla – Cocoon
	0,21
	Figulla – Cardia
	0,16
	Cocoon - Cardia
	<b>&lt;0,01</b>
Body-Mass-Index	Figulla – Cocoon
	0,27
	Figulla – Cardia
	0,13
	Cocoon - Cardia
	<b>&lt;0,01</b>

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 2: Signifikanz der Baseline Charakteristika in Bezug auf die Okkluder**

### 3.1.3 Verschlussindikation

Als Interventionsindikation wurde ein stattgefundenener Insult bzw. TIA mit 84,2 % ein Zustand nach STEMI mit 0,7 %, andere periphere Ereignisse mit 11,7 %, eine Primärprävention mit 3,4 % und Migräne als Komorbidität mit 5,8 % festgestellt (Tabelle 3).

Eine statistische Signifikanz bezüglich Primärprävention ergab sich zwischen Figulla,- und Cocoon Okkluder ( $p < 0,01$ ) sowie zwischen Figulla,- und Cardia Okkluder ( $p < 0,01$ ).

Weiters wies Migräne als Komorbidität eine statistische Signifikanz zwischen Figulla,- und Cardia Okkluder ( $p < 0,01$ ) und zwischen Cocoon,- und Cardia Okkluder auf ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 4).

### Indikationen

	<b>Gesamt</b> (n=291)	<b>Cardia</b> (n=53)	<b>Figulla</b> (n=142)	<b>Cocoon</b> (n=96)	<b>p-Wert*</b>
Insult/TIA, n (%)	245 (84,2)	43 (81,1)	115 (81,0)	87 (90,6)	0,13
STEMI, n (%)	2 (0,7)	1 (1,9)	1 (0,7)	0 (0)	0,44
Primärprävention, n (%)	10 (3,4)	3 (5,7)	7 (4,9)	0 (0)	<b>&lt;0,01</b>
Andere periphere Ereignisse, n (%)	34 (11,7)	6 (11,3)	19 (13,4)	9 (9,4)	0,69
Migräne als Komorbidität, n (%)	17 (5,8)	8 (15,2)	5 (3,5)	4 (4,2)	<b>&lt;0,01</b>

\* $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 3: Indikationen**

### Signifikanz der Primärprävention in Bezug auf die Okkluder

		<b>p-Wert*</b>
Primärprävention	Figulla – Cocoon	<b>&lt;0,01</b>
	Figulla – Cardia	<b>&lt;0,01</b>
	Cocoon - Cardia	0,52
Migräne als Komorbidität	Figulla – Cocoon	0,53
	Figulla – Cardia	<b>&lt;0,01</b>
	Cocoon - Cardia	<b>&lt;0,01</b>

\* $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 4: Signifikanz der Primärprävention in Bezug auf die Okkluder**

### 3.1.4 Anatomische Verhältnisse des PFO

In der präinterventionellen Echokardiographie zeigte sich bei den 291 untersuchten Patient\*innen eine durchschnittliche Kanallänge von  $10,1 \pm 3,9$  mm, eine durchschnittliche Kanalbreite von  $2 \pm 1,6$  mm, sowie bei 138 Patient\*innen (47 %) das Vorhandensein eines Vorhofseptumaneurysmas. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, wurde der Cocoon Okkluder bei PFOs mit den längsten Kanälen eingesetzt. Ein Vergleich der, bei der längsten Kanallänge von  $11,7 \pm 4,6$  mm eingesetzten Cocoon Okkluder, mit den bei einer Kanallänge von  $10,0 \pm 3,9$  mm eingesetzten Figulla Okkludern, und den bei  $8,9 \pm 2,6$  mm Kanallänge

verwendeten Cardia Okkludern, ergab zwischen Figulla,- und Cocoon Okkludern sowie zwischen Cocoon,- und Cardia Okkludern eine statistische Signifikanz ( $p < 0,01$ ). Weiters wurde der Cocoon Okkluder auch bei den breitesten PFO-Kanälen ( $3,2 \pm 1,6$  mm) eingesetzt, verglichen mit dem Figulla ( $1,5 \pm 1,5$  mm) und dem Cardia ( $1,3 \pm 0,9$  mm) Okkluder ( $p < 0,01$ ). Der Figulla Okkluder wurde bei PFOs mit Vorhofseptumaneurysma (55,7 %), verglichen mit dem Cocoon Okkluder (38,5 %) und dem Cardia Okkluder (35,8 %) am häufigsten eingesetzt. Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, ergab sich bezüglich PFOs mit Vorhofseptumaneurysma eine statistische Signifikanz zwischen Figulla,- und Cocoon Okkluder und zwischen Figulla,- und Cardia Okkluder ( $p < 0,01$ ).

#### Anatomische Verhältnisse des PFO

	Gesamt (n=291)	Cardia (n=53)	Figulla (n=142)	Cocoon (n=96)	p-Wert*
Kanallänge (mm $\pm$ SD)	10,1 $\pm$ 3,9	8,9 $\pm$ 2,6	10 $\pm$ 3,9	11,7 $\pm$ 4,6	<0,01
Kanalbreite (mm $\pm$ SD)	2,0 $\pm$ 1,6	1,3 $\pm$ 0,9	1,5 $\pm$ 1,5	3,2 $\pm$ 1,6	<0,01
Vorhofseptumaneurysma, n (%)	138 (47,4)	19 (35,8)	82 (57,7)	37 (38,5)	<0,01

\* $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 5: Anatomische Verhältnisse des PFO**

#### Signifikanz der anatomischen PFO Verhältnisse in Bezug auf die Okkluder

		p-Wert*
Kanallänge	Figulla – Cocoon	<0,01
	Figulla – Cardia	0,08
	Cocoon - Cardia	<0,01
Kanalbreite	Figulla – Cocoon	<0,01
	Figulla – Cardia	0,40
	Cocoon - Cardia	<0,01
Vorhofseptumaneurysma	Figulla – Cocoon	<0,01
	Figulla – Cardia	<0,01
	Cocoon - Cardia	0,86

\* $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 6: Signifikanz der anatomischen PFO Verhältnisse in Bezug auf die Okkluder**

### 3.1.5 Verwendete Okkludergrößen

Der Figulla PFO Okkluder wurde bei 142 Patient\*innen verwendet, wobei die am häufigsten verwendete Größe (78,9 %) linksatrial 27 mm und rechtsatrial 30 mm betrug,

gefolgt von den Größen 23/25 mm (16,2 %), 31/35 mm (2,8 %), und 30/30 mm (2,1 %). Der Cocoon Okkluder wurde bei 96 Patient\*innen zur PFO-Okklusion eingesetzt. 70,8 % erhielten die Größe 18/25 mm, gefolgt von den Größen 18/18 mm (26 %), 30/30 mm (2,1 %) und 25/28 mm (1 %). 53 Patient\*innen erhielten einen Cardia Okkluder, wobei der mit der Größe 25/25 mm (54,7 %) der Meistverwendete war, gefolgt von dem mit 30/30 mm (39,6 %), dem mit 20/20 mm (3,8 %) und dem mit 35/35 mm (1,9 %) (Tabelle 7).

### Verwendete Okkludergrößen

	Anzahl, n (%)
<b>Figulla</b>	142
23/25 mm	23 (16,2)
27/30 mm	112 (78,9)
30/30 mm	3 (2,1)
31/35 mm	4 (2,8)
<b>Cocoon</b>	96
18/18 mm	25 (26,0)
18/25 mm	68 (70,8)
25/28 mm	1 (1,0)
30/30 mm	2 (2,1)
<b>Cardia</b>	53
20/20 mm	2 (3,8)
25/25 mm	29 (54,7)
30/30 mm	21 (39,6)
35/35 mm	1 (1,9)

**Tabelle 7: Verwendete Okkludergrößen**

### 3.1.6 Dauer und Komplikationen der Intervention

Die durchschnittliche Interventionsdauer betrug  $40,7 \pm 20,4$  min, wobei die benötigte Dauer des Verschlusses mittels Cocoon Okkluder ( $25,4 \pm 8,7$  min) signifikant kürzer gegenüber dem Figulla ( $47,6 \pm 21,2$  min) und dem Cardia Okkluder ( $49,9 \pm 18,3$  min) war ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 9 und Abbildung 1). Als Interventionskomplikation trat bei 3 Patient\*innen Übelkeit und Erbrechen ohne statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Okkludern auf ( $p = 0,12$ ).

Ein\*eine periinterventionell hustender\*hustende Patient\*in erlitt eine Luftembolie, die aufgrund von EKG Veränderungen mit ST-Hebungen sowie AV-Block dritten Grades, die Notwendigkeit eines passageren Schrittmachers nach sich zog.

Postinterventionell wurde bei 3 Patient\*innen mit Figulla Okkludern ein kleiner Perikarderguss festgestellt. Es gab keinen statistischen Zusammenhang mit den anderen

Okkludern ( $p = 0,30$ ). Ein postinterventionell bei 2 Patient\*innen auftretendes Fieber erforderte eine Antibiose ( $p = 0,68$ ). Bei einem\*r Patient\*in entwickelte sich ein nicht näher beschriebener Hautausschlag ( $p = 0,51$ ). Bezüglich der Komplikationen an der Punktionsstelle ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Bei 8 Patient\*innen kam es an der Punktionsstelle zu einer Nachblutung bzw. Hämatombildung ( $p = 0,09$ ). Bei einem\*r Patient\*in bildete sich postinterventionell eine AV-Fistel, welche angiologisch versorgt wurde ( $p = 1,00$ ), weiters wurde bei einem\*r Patient\*in ein Aneurysma spurium gefäßchirurgisch saniert ( $p = 0,51$ ). Ein\*eine Patient\*in wies an der Punktionsstelle eine lokal begrenzte Entzündung auf ( $p = 1,00$ ). Bei der klinischen und angiologischen Kontrolle der Punktionsstelle waren weder ein Aneurysma noch eine AV-Fistel feststellbar und es kam zu einem komplikationslosen weiteren Verlauf sowie zur Rückbildung der Hämatome bzw. der Nachblutung (Tabelle 8 und Abbildung 2).

#### Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die verschiedenen Okkluder

	Gesamt (n=291)	Cardia (n=53)	Figulla (n=142)	Cocoon (n=96)	p-Wert*
Dauer der Intervention, (min ± SD)	40,7 ± 20,4	49,9 ± 18,3	47,6 ± 21,1	25,4 ± 8,7	<0,01
<b>Komplikationen während der Intervention</b>					
Gesamt, n (%)	4 (1,4)	2 (3,8)	2 (1,4)	0 (0)	0,13
Übelkeit/Erbrechen, n (%)	3 (1,0)	2 (3,8)	1 (0,7)	0 (0)	0,12
Luftembolie, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1,00
<b>Komplikationen nach der Intervention</b>					
Gesamt, n (%)	6 (2,1)	0 (0)	5 (3,5)	1 (1,0)	0,33
Perikarderguss, n (%)	3 (1,0)	0 (0)	3 (2,1)	0 (0)	0,30
Fieber, n (%)	2 (0,7)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)	0,68
Hautausschlag, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	0,51
<b>Komplikationen an der Punktionsstelle</b>					
Gesamt, n (%)	11 (3,8)	4 (7,5)	5 (3,5)	2 (2,1)	0,25
Nachblutung/Hämatom, n (%)	8 (2,8)	4 (7,5)	3 (2,1)	1 (1,0)	0,09
AV-Fistel, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1,00
Aneurysma spurium, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	0,51
Entzündung, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1,00

\* $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 8: Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die verschiedenen Okkluder**

### Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Dauer der Intervention

		p-Wert*
Dauer der Intervention	Figulla – Cocoon	<0,01
	Figulla – Cardia	0,48
	Cocoon - Cardia	<0,01

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

Tabelle 9: Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Dauer der Intervention

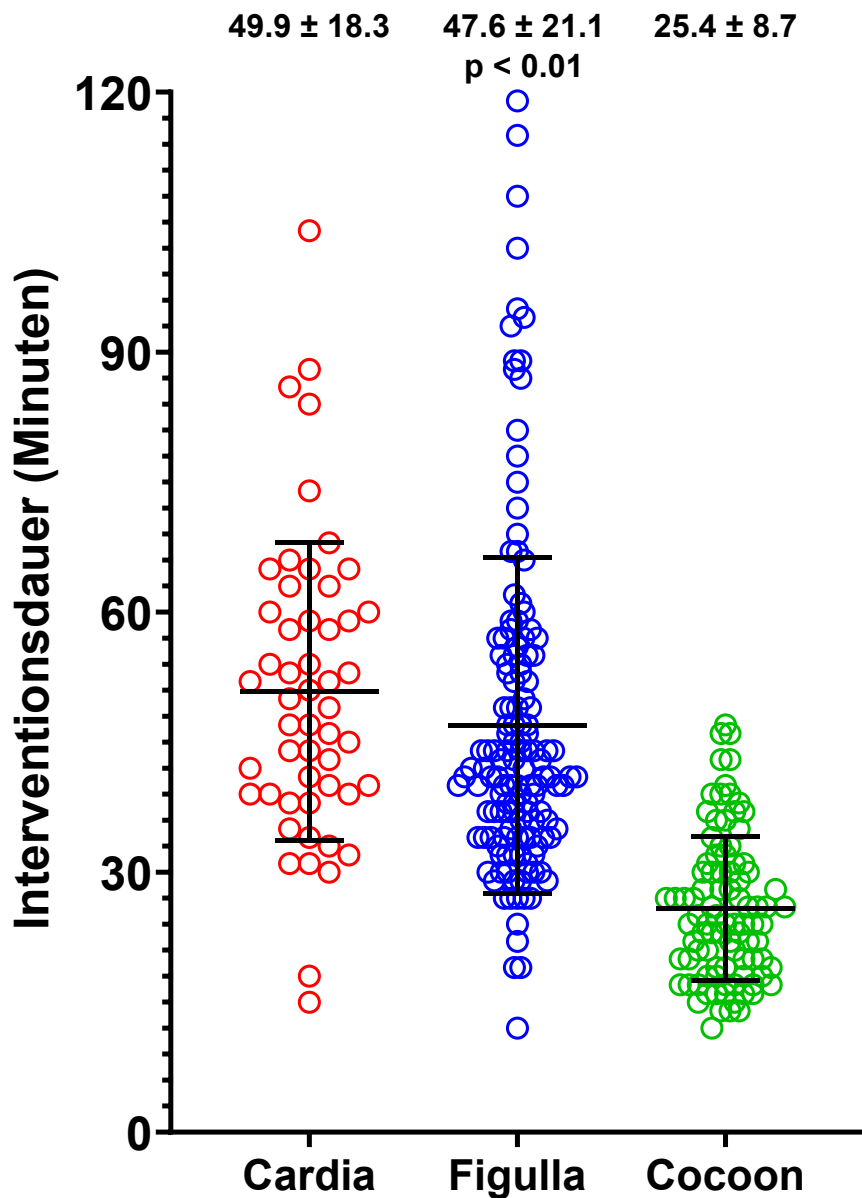
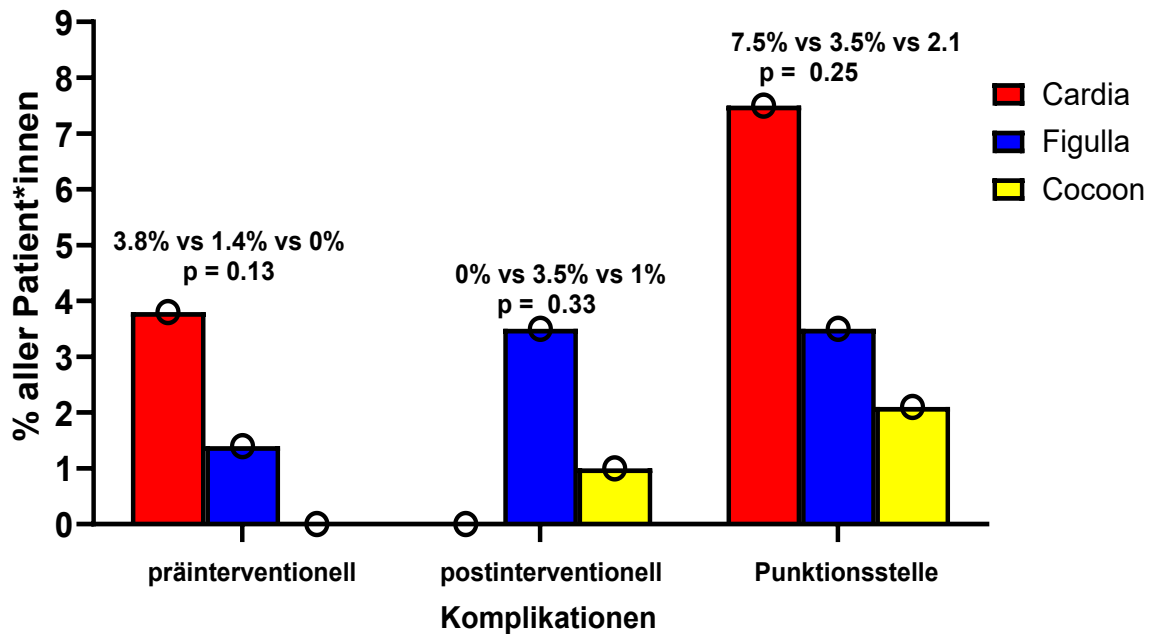


Abbildung 1: Interventionsdauer in Bezug auf die verschiedenen Okkluder



*Abbildung 2: Komplikationen der Intervention in Bezug auf die verschiedenen Okkluder*

### 3.1.7 Entlassungsmedikation

Bezüglich der Entlassungsmedikation wurde eine statistische Signifikanz bei der Verwendung einer SAPT sowie der einer DAPT zwischen den jeweiligen Okkludern ermittelt. Patient\*innen deren PFO-Okklusion mittels Cocoon Okkluder erfolgte, wurden verglichen mit der Figulla,- oder Cardia Okklusionsgruppe seltener mit einer SAPT entlassen (61,5 % [Cocoon] vs. 83,7 % [Figulla] vs. 94,3 % [Cardia],  $p < 0,01$ ). Patient\*innen mit Cocoon Okklusion wurden überwiegend mit einer DAPT entlassen (31,3 % [Cocoon] vs. 4,3 % [Figulla] vs. 1,9 % [Cardia],  $p < 0,01$ ). Bei Verwendung von OAK bzw. OAK + SAPT als Entlassungsmedikation kam es zu keiner statistischen Signifikanz zwischen den Okkludern (Tabelle 10 und 11).



### Entlassungsmedikation in Bezug auf die verschiedenen Okkluder

	Gesamt (n=291)	Cardia (n=53)	Figulla (n=142)	Cocoon (n=96)	p-Wert*
SAPT, n (%)	227 (78,3)	50 (94,3)	118 (83,7)	59 (61,5)	<0,01
DAPT, n (%)	37 (12,8)	1 (1,9)	6 (4,3)	30 (31,3)	<0,01
OAK, n (%)	16 (5,5)	1 (1,9)	9 (6,4)	6 (6,3)	0,52
OAK + SAPT, n (%)	10 (3,4)	1 (1,9)	8 (5,7)	1 (1,0)	0,16

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 10: Entlassungsmedikation in Bezug auf die verschiedenen Okkluder**

### Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Entlassungsmedikation

Entlassungsmedikation SAPT	Figulla – Cocoon	<0,01
	Figulla – Cardia	0,05
	Cocoon - Cardia	<0,01
Entlassungsmedikation DAPT	Figulla – Cocoon	<0,01
	Figulla – Cardia	0,68
	Cocoon - Cardia	<0,01

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 11: Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Entlassungsmedikation**

### 3.1.8 Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten

Bei ca. 75 % aller Patient\*innen wurde nach 6 Monaten eine Kontrollechokardiographie durchgeführt. Dabei zeigten sich bezüglich des Vorhandenseins eines Restshunts keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Okkludern (8,7 % [Figulla] vs. 1,6 % [Cocoon] vs. 9,3 % [Cardia], p = 0,16) (Tabelle 12 und Abbildung 3).

### Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten in Bezug auf die Okkluder

	Gesamt (n=291)	Cardia (n=53)	Figulla (n=142)	Cocoon (n=96)	p-Wert*
Follow-up vorhanden, n (%)	219 (75,2)	43 (81,1)	115 (81,0)	61 (63,5)	-
Shunt, n (%)	15 (6,8)	4 (9,3)	10 (8,7)	1 (1,6)	0,16

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 12: Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten in Bezug auf die Okkluder**

### 3.1.9 Vergleich des Outcomes der verschiedenen Okkluder

Aus Tabelle 13 ist der Vergleich des Outcomes der verwendeten Okkluder ersichtlich. Insgesamt weisen 219 Patient\*innen ein gültiges Follow-up auf: 142 Patient\*innen mit Figulla Okkluder, 65 Patient\*innen mit Cocoon Okkluder und 52 Patient\*innen mit Cardia Okkluder. Bezüglich der Follow-up Dauer wies der Cardia Okkluder das längste Follow-up auf ( $55,1 \pm 37,6$  Monate), gefolgt vom Figulla Okkluder ( $40,4 \pm 33,5$  Monate) und abschließend dem Cocoon Okkluder ( $9,5 \pm 6,0$  Monate) (Tabelle 14). Dieser Unterschied ist auf den Zeitraum der Implantation des jeweiligen Okkluders zurückzuführen. Von ca. 2011 bis 2015 fand der Cardia Okkluder Verwendung, von 2011 – 2019 der Figulla Okkluder und ab 2019 der Cocoon Okkluder. Während des Follow-ups trat kein kardial bedingter Todesfall auf, und es kam auch zu keinem ischämisch oder hämorrhagisch bedingten Insult. Zwei Patient\*innen erlitten einen Myokardinfarkt (1,4 % [Figulla] vs. 0 % [Cocoon] vs. 0 % [Cardia],  $p = 0,69$ ). Bei 3 Patient\*innen kam es im Verlauf des Follow-ups zu einem nicht kardialen Tod. Dabei verstarben 2 Patient\*innen an einem Bronchialkarzinom und ein\*eine Patient\*in an einem multiplen Myelom. Während des Follow-ups entwickelten 8 (2,7 %) Patient\*innen eine Vorhofflimmerarrhythmie, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Okkludern (3,5 % [Figulla] vs. 1,0 % [Cocoon] vs. 3,8 % [Cardia],  $p = 0,71$ ). Weiters kam es bei einem\*r Patient\*in zu einer hypertensiv bedingten Blutung in die Stammganglien (0,7 % [Figulla] vs. 0 % [Cocoon] vs. 0 % [Cardia],  $p = 1,00$ ). Bei 3 Patient\*innen traten andere embolische Ereignisse auf. Zwei Patient\*innen erlitten einen Zentralarterienverschluss eines Auges und ein\*eine Patient\*in eine beidseitige Pulomalarterienembolie ohne statistische Signifikanz zwischen den Okkludern (1,4 % [Figulla] vs. 0 % [Cocoon] vs. 1,9 % [Cardia],  $p = 0,43$ ) (Tabelle 13 und Abbildung 3).

### Vergleich des Outcomes der verschiedenen Okkluder

	<b>Gesamt</b> (n=291)	<b>Cardia</b> (n=53)	<b>Figulla</b> (n=142)	<b>Cocoon</b> (n=96)	<b>p-Wert*</b>
Follow-up vorhanden, n (%)	247 (85,0)	52 (98,1)	130 (91,5)	65 (67,7)	-
Durchschnittliches Follow-up, (Monate ± SD)	35,5 ± 34,2	55,1 ± 37,6	40,4 ± 33,5	9,5 ± 6,0	<b>&lt;0,01</b>
Kardialer Tod, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Myokardinfarkt, n (%)	2 (0,7)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)	0,68
Insult – ischämisch, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Insult – hämorrhagisch, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Vorhofflimmern, n (%)	8 (2,7)	2 (3,8)	5 (3,5)	1 (1,0)	0,71
Blutungen, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1,00
Andere embolische Ereignisse, n (%)	3 (1,0)	1 (1,9)	2 (1,4)	0 (0)	0,43

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 13: Vergleich des Outcomes der verschiedenen Okkluder**

### Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Follow-up Dauer

		<b>p-Wert*</b>
Follow-up Dauer	Figulla – Cocoon	<b>&lt;0,01</b>
	Figulla – Cardia	<b>&lt;0,01</b>
	Cocoon - Cardia	<b>&lt;0,01</b>

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 14: Signifikanz der Okkluder in Bezug auf die Follow-up Dauer**

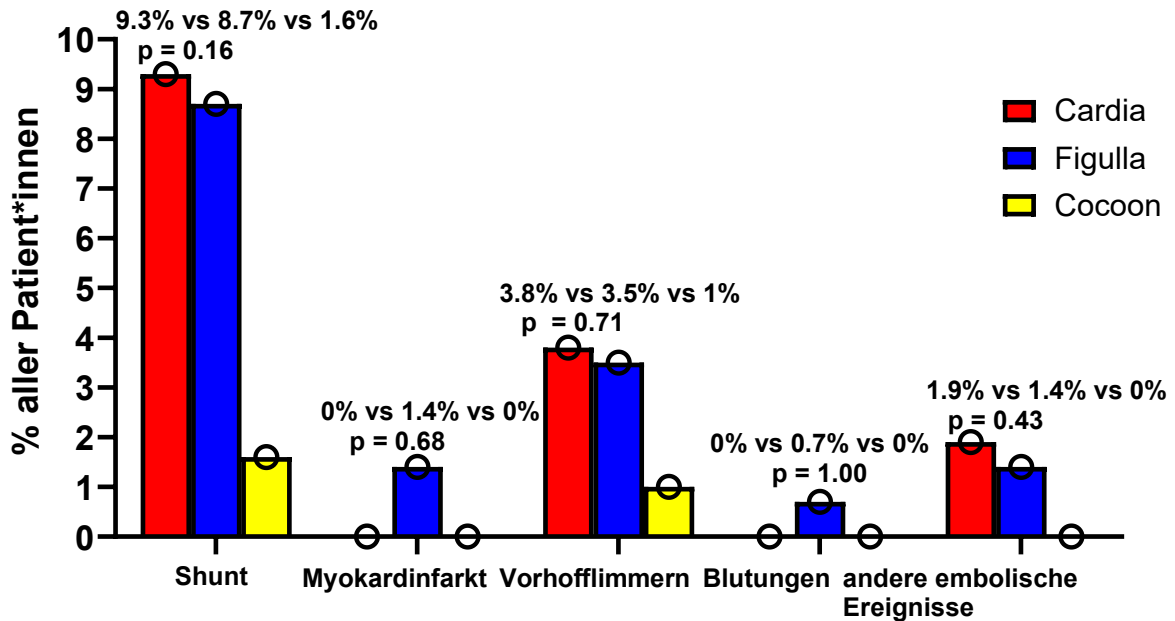


Abbildung 3: Restshunt und Outcome in Bezug auf die verschiedenen Okkluder

### 3.2 TEE-geführter vs. durchleuchtungsgeführter TEE-kontrollierter PFO-Verschluss

Insgesamt wurden in die Analyse 291 Patient\*innen inkludiert und in eine TEE-geführte Gruppe mit 197 Personen und eine durchleuchtungsgeführte TEE-kontrollierte Gruppe mit 94 Personen eingeteilt.

#### 3.2.1 Präinterventionelle Echokardiographie

Präinterventionelle echokardiographische Messungen ergaben eine statistische Signifikanz zwischen der TEE-geführten und der durchleuchtungsgeführten Gruppe. Die durchleuchtungsgeführte Gruppe wies breitere ( $3,1 \pm 1,6$  mm [Durchleuchtungs-Führung] vs.  $1,4 \pm 1,3$  mm [TEE-Führung],  $p < 0,01$ ) und längere ( $11,5 \pm 4,6$  mm [Durchleuchtungs-Führung] vs.  $9,7 \pm 3,6$  mm [TEE-Führung],  $p = 0,02$ ) PFOs auf, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass aufgrund des unterschiedlichen Verfahrensprotokolls beider Gruppen (TEE Messung während der Intervention versus länger zurückliegender und anderorts durchgeführter TEE Messungen) die Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgten (Tabelle 15).

**TEE-Führung vs. Durchleuchtungs-Führung**  
**Anatomische Verhältnisse des PFO**

	<b>Gesamt</b> (n=291)	<b>TEE-Führung</b> (n=197)	<b>Durchleuchtungs- Führung</b> (n=94)	<b>p-Wert*</b>
Kanallänge (mm ± SD)	10,1 ± 3,9	9,7 ± 3,6	11,5 ± 4,6	<b>0,02</b>
Kanalbreite (mm ± SD)	2,0 ± 1,6	1,4 ± 1,3	3,1 ± 1,6	<b>&lt;0,01</b>
Vorhofseptumaneurysma, n (%)	138 (47,4)	101 (51,3)	37 (39,4)	0,16

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

***Tabelle 15: TEE-Führung vs. Durchleuchtungs-führung: Anatomische Verhältnisse des PFO***

**3.2.2 Dauer der Intervention**

Die Interventionsdauer war bei den geplanten durchleuchtungsgeführten Verfahren (25,2 ± 9,0 min) verglichen mit den TEE-geführten Verschlüssen (48,1 ± 20,2 min) signifikant kürzer (p < 0,01). In 6 % aller Interventionen musste aufgrund von Schwierigkeiten bei der Verfahrensdurchführung von einer durchleuchtungsgeführten Intervention zu einer TEE-geführten gewechselt werden (Tabelle 16 und Abbildung 4).

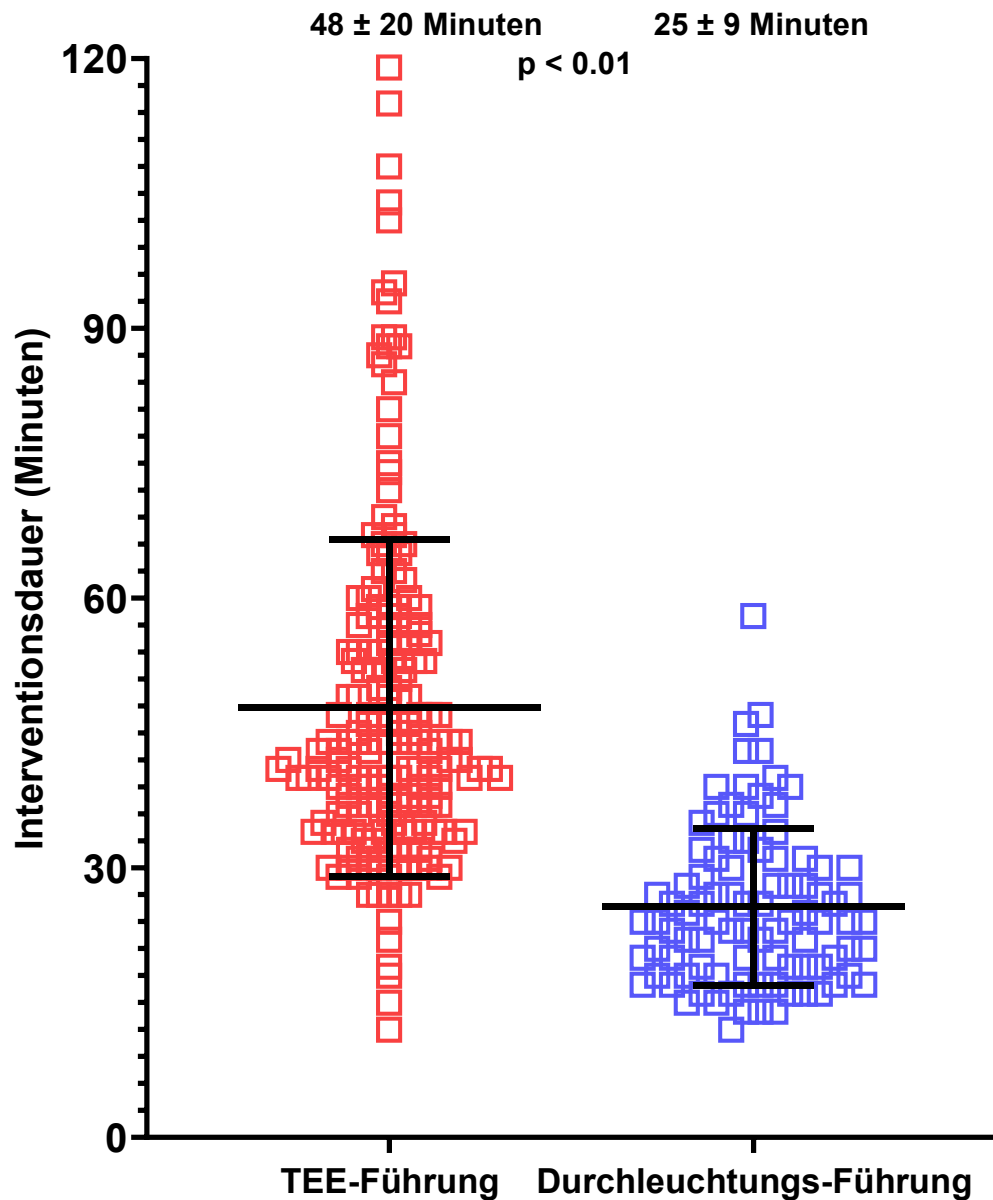


Abbildung 4: Interventionsdauer in Bezug auf die Interventionsdurchführung

### 3.2.3 Komplikationen

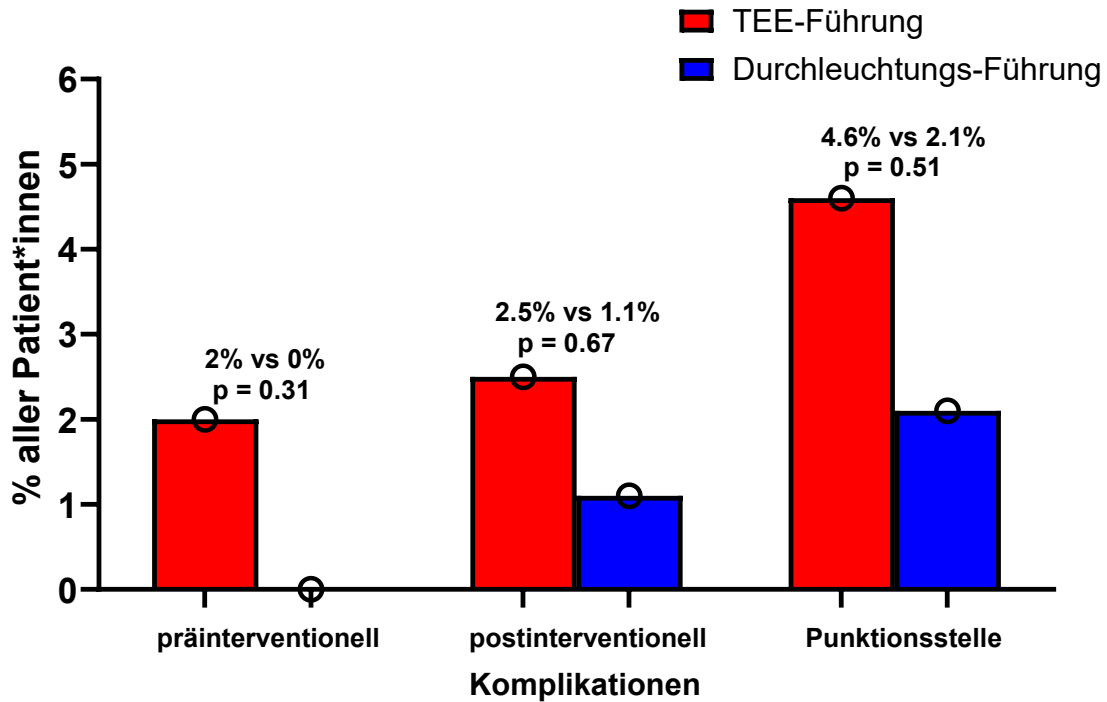
Wie aus Tabelle 16 ersichtlich, zeigten sich beim Vergleich der TEE-geführten mit der durchleuchtungsgeführten Gruppe keine statistischen Auffälligkeiten bezüglich Komplikationen während und nach der Intervention, sowie an der Punktionsstelle (Tabelle 16 und Abbildung 5).

**Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die Interventionsdurchführung**

	<b>Gesamt (n=291)</b>	<b>TEE- Führung (n=197)</b>	<b>Durchleuchtungs- Führung (n=94)</b>	<b>p-Wert*</b>
Dauer der Intervention, (min ± SD)	40,8 ± 20,5	48,1 ± 20,2	25,2 ± 9,0	<b>&lt;0.01</b>
<b>Komplikationen während der Intervention</b>				
Gesamt, n (%)	4 (1,4)	4 (2,0)	0 (0)	0,31
Erbrechen, n (%)	3 (1,0)	3 (1,5)	0 (0)	0,55
Luftembolie, n (%)	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	1,00
<b>Komplikationen nach der Intervention</b>				
Gesamt, n (%)	6 (2,1)	5 (2,5)	1 (1,1)	0,67
Perikarderguss, n (%)	3 (1,0)	3 (1,5)	0 (0)	0,55
Fieber, n (%)	2 (0,7)	2 (1,0)	0 (0)	1,00
Hautausschlag, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (1,1)	0,32
<b>Komplikationen an der Punktionsstelle</b>				
Gesamt, n (%)	11 (3,8)	9 (4,6)	2 (2,1)	0,51
Nachblutung/Hämatom, n (%)	8 (2,8)	7 (3,6)	1 (1,1)	0,44
AV-Fistel, n (%)	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	1,00
Aneurysma spurium, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (1,1)	0,32
Infektion, n (%)	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	1,00

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

***Tabelle 16: Dauer und Komplikationen der Intervention in Bezug auf die Interventionsdurchführung***



*Abbildung 5: Komplikationen der Intervention in Bezug auf die Interventionsdurchführung*

### 3.2.4 Postinterventionelle Echokardiographiekontrolle

75,3 % aller Patient\*innen wiesen nach 6 Monaten ( $6 \pm 3$  Monate) eine gültige echokardiographische Kontrolle auf. Im echokardiographischen Follow-up wurde beim TEE-geführten Verschluss in 8,4 % und beim durchleuchtungsgeführten Verschluss in 1,6 % ein Restshunt festgestellt ( $p = 0,08$ ). Es zeigte sich keine statistische Signifikanz (Tabelle 17).

#### Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten in Bezug auf die Interventionsdurchführung

	Gesamt (n=291)	TEE-Führung (n=197)	Durchleuchtungs- Führung (n=94)	p-Wert*
Follow-up vorhanden, n (%)	219 (75,3)	159 (80,7)	60 (63,8)	-
Shunt, n (%)	15 (6,8)	14 (8,4)	1 (1,6)	0,08

\* $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet

*Tabelle 17: Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten in Bezug auf die Interventionsdurchführung*



### 3.2.5 Follow-up und Outcome

Da das durchleuchtungsgeführte Interventionsprotokoll mit finaler TEE-Kontrolle erst 2019 eingeführt wurde, ergab sich ein durchschnittlich kürzeres Follow-up der durchleuchtungsgeführten final TEE-kontrollierten Gruppe von  $6,4 \pm 6,5$  Monaten gegenüber der rein TEE-geführten Gruppe von  $41,1 \pm 35,7$  Monaten ( $p < 0,01$ ). Bei 85 % der Patient\*innen kam es nach 6 Monaten zu einer klinischen Kontrolluntersuchung. In der TEE-geführten Patient\*innengruppe, betrug während des Follow-up Zeitraumes der prozentuelle Anteil an Embolieereignissen 1,5 %, und in der durchleuchtungsgeführten Gruppe 0 %. Von den 3 Patient\*innen hatte ein\*e Patient\*in einen Zentralarterienverschluss eines Auges und 2 Patient\*innen erlitten eine Pulmonalarterienembolie ( $p = 0,58$ ).

Bei sieben Patient\*innen der TEE-geführten (3,6 %) und bei nur einem\*r Patient\*in der durchleuchtungsgeführten Gruppe (1,1 %) trat erstmalig Vorhofflimmern auf ( $p = 0,44$ ). In 2 Fällen kam es in der TEE-geführten Gruppe während des Follow-ups in 1,1 % zu Myokardinfarkten, während in der durchleuchtungsgeführten Gruppe kein Myokardinfarkt auftrat ( $p = 1,00$ ). Ein\*eine Patient\*in in der TEE-geführten Gruppe erlitt eine hypertensiv bedingte cerebrale Blutung (1 %), in der durchleuchtungsgeführten Gruppe trat keine cerebrale Blutung auf ( $p = 1,00$ ). Während des gesamten Follow-ups kam es weder in der TEE-geführten, noch in der durchleuchtungsgeführten Gruppe zu einem kardialen Tod und auch zu keinem ischämisch oder hämorrhagisch bedingten Schlaganfall. Drei Patient\*innen sind während des Follow-ups an einem nicht kardialen Tod gestorben.

In der Analyse zwischen den Endpunkten des Outcomes zeigten sich, wie aus Tabelle 18 und Abbildung 6 ersichtlich, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren.

### Vergleich des Outcomes in Bezug auf die Interventionsdurchführung

	Gesamt (n=291)	TEE-Führung (n=197)	Durchleuchtungs- Führung (n=94)	p-Wert*
Follow-up vorhanden, n (%)	247 (85,0)	185 (93,9)	62 (66,0)	-
Durchschnittliches Follow-up, (Monate ± SD)	21,8 ± 28,5	41,1 ± 35,7	6,4 ± 6,5	<0,01
Tod, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Myokardinfarkt, n (%)	2 (0,7)	2 (1,1)	0 (0)	1,00
Insult – ischämisch, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Insult – hämorrhagisch, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Vorhofflimmern, n (%)	8 (2,7)	7 (3,6)	1 (1,1)	0,44
Blutungen, n (%)	1 (0,3)	1 (1,0)	0 (0)	1,00
Andere embolische Ereignisse, n (%)	3 (1,0)	3 (1,5)	0 (0)	0,58

\*p<0,05 wird als statistisch signifikant betrachtet

Tabelle 18: Vergleich des Outcomes in Bezug auf die Interventionsdurchführung

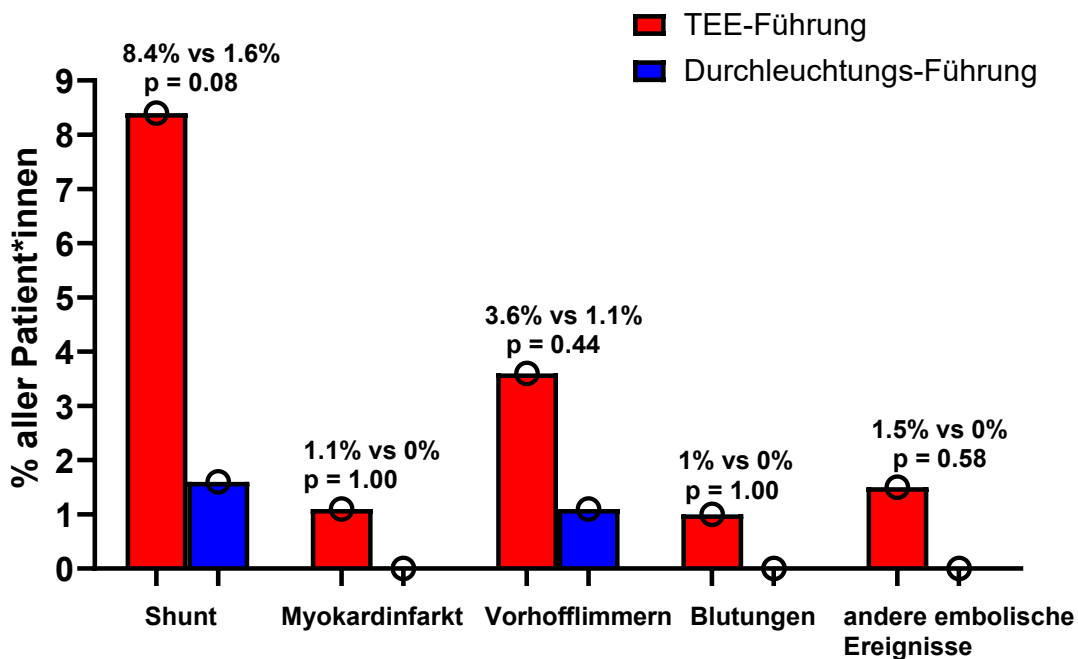


Abbildung 6: Restshunt sowie Outcome in Bezug auf die Interventionsdurchführung

### 3.2.6 Durchschnittliche Hospitalisierungstage

Wie aus Tabelle 19 und Abbildung 7 ersichtlich, kam es, abhängig vom jeweiligen Verfahren, zu statistisch signifikanten Unterschieden der Hospitalisierungstage. Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer in der TEE-geführten Gruppe betrug  $3,5 \pm 1,2$

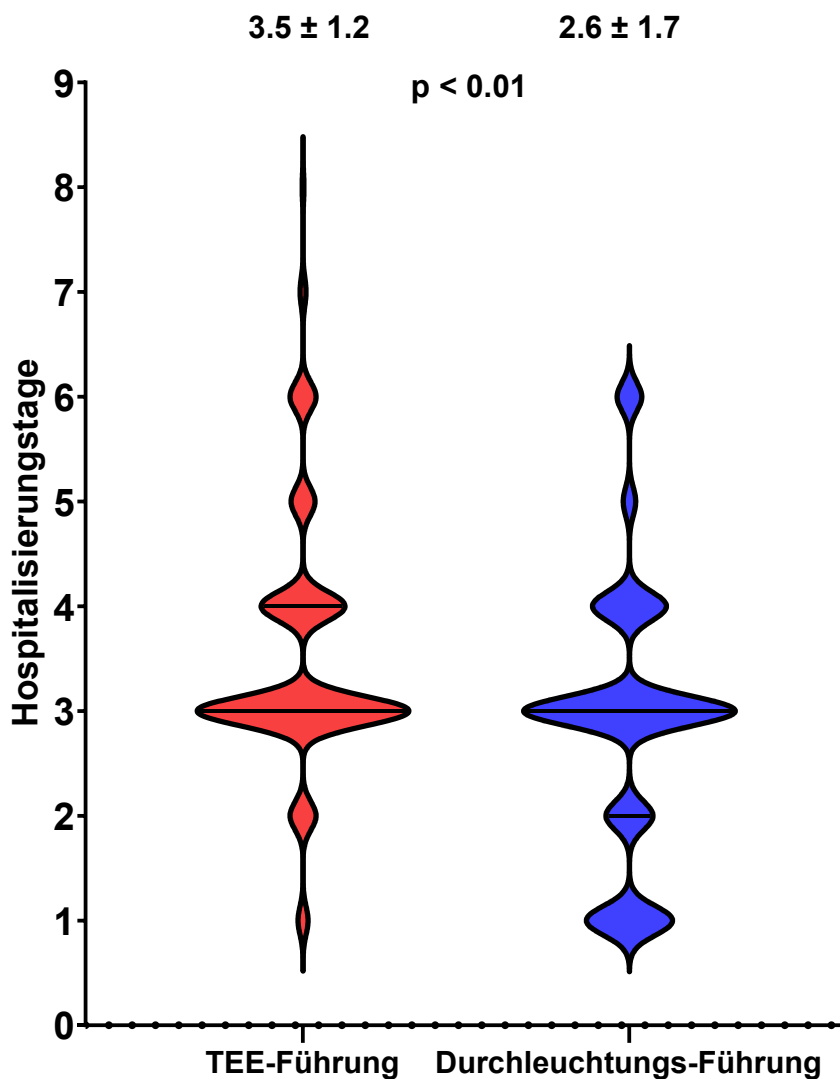
Tage, die der durchleuchtungsgeführten Gruppe war dagegen mit  $2,6 \pm 1,7$  Tagen deutlich kürzer ( $p < 0,01$ ). Bemerkenswert ist auch, dass 35 % aller durchleuchtungsgeführten Verschlüsse im tagesklinischen Setting durchgeführt werden konnten, und sich dieser Wert in den letzten 12 Monaten auf bis zu 86 % erhöht hat.

### Hospitalisierungstage in Bezug auf die Interventionsdurchführung

	Gesamt (n=291)	TEE-Führung (n=197)	Durchleuchtungs- Führung (n=94)	p-Wert*
Hospitalisierungstage	$3,2 \pm 1,4$	$3,5 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,7$	<b>&lt;0,01</b>

\* $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet

**Tabelle 19: Hospitalisierungstage in Bezug auf die Interventionsdurchführung**



**Abbildung 7: Hospitalisierungstage in Bezug auf die Interventionsdurchführung**

## 4 Diskussion

### 4.1 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, aufgrund der analysierten Daten dieser retrospektiven Studie die Effektivität des katheterinterventionellen Schirmchenverschlusses eines PFO sowohl als Primär,- als auch als Sekundärprophylaxe darzustellen. Es konnte festgestellt werden, dass das Outcome der verschiedenen verwendeten Okkluder gleich gut war.

Dazu wurden die Baselinecharakteristik, die Verschlussindikationen, Interventionsdauer und klinisch relevante Komplikationen, verwendete Okkludergrößen, Entlassungsmedikation und Kontrollechokardiographie des Patient\*innenkollektivs auf den jeweiligen Okkluder bezogen ausgearbeitet und verglichen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Gegenüberstellung des bis 2019 unter kontinuierlicher TEE-Führung getätigten PFO-Verschlusses, mit dem seit Juni 2019 durchleuchtungsgeführten PFO-Verschluss mit finaler TEE-Kontrolle. Es zeigte sich, dass eine rein durchleuchtungsgeführte PFO-Okklusion mit finaler TEE-Kontrolle ein deutlich kürzeres Verfahren, ohne übermäßige periinterventionelle und mittelfristige Komplikationen sowie eine Durchführung im tagesklinischen Setting ermöglicht.

### 4.2 Vergleich der Okkluder

Für einen interventionellen PFO-Verschluss stehen unterschiedliche Okkluder zur Verfügung, darunter die am LKH-Universitätsklinikum für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie verwendeten Cardia,- Figulla,- und Cocoon Okkluder. Während in der Vergangenheit diverse Studien von der Theorie ausgegangen sind, dass Unterschiede der postinterventionellen Ergebnisse vom jeweiligen Okkluder abhängig sind (145), zeigt eine Langzeitanalyse von Seeger et al. dass es zwischen Amplatzer™,- Biostar,- Cardia,- oder Premere Okkludern keine signifikanten Unterschiede bezüglich wiederkehrender ischämischer Ereignisse gab (146). Ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Okkludern erweist sich deshalb als schwierig, weil in den meisten Studien unterschiedliche PFO-Okkluder verwendet werden, und einige Okkluder aufgrund besserer Ergebnisse in diversen Studien öfter eingesetzt werden als andere. Braun et al. haben die periprozedurale Sicherheit sowie die mittelfristigen Follow-up Ergebnisse thromboembolischer Ereignisse von drei verschiedenen Okkludern (PFO-Star, Amplatzer™-PFO-Okkluder und CardioSEAL®/STARFlex™ Septal Okkluder) miteinander verglichen, und sind zu dem

Ergebnis gekommen, dass trotz unterschiedlicher Okkluder die postinterventionellen Ereignisse in jeder Untergruppe sehr gering waren und kein Device dem anderen überlegen war (147).

Ziel dieser, am LKH-Universitätsklinikum für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, verwendeten Okkluder (Cardia,- Figulla,- und Cocoon Okkluder), war der Vergleich hinsichtlich des Verschlusserfolges, eines möglichen Restshunts, des generellen Outcomes und der Komplikationen. Dabei war, bezogen auf die drei oben genannten Okkluder im Hinblick auf den Verschlusserfolg, die Komplikationsraten sowie die Restshunthäufigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt worden.

#### **4.2.1 Cardia Okkluder**

In einer Studie von Spies et al. im Jahre 2005 wurden drei Generationen von Cardia Okkludern und ihr Outcome bei Patient\*innen mit kryptogenen thromboembolischen Ereignissen miteinander verglichen. Vor der PFO-Okklusion entsprachen die kryptogenen embolischen Ereignisse einer jährlichen Inzidenz von 3,1 %. Postinterventionell betrug die jährliche Inzidenz rezidivierender thromboembolischer Ereignisse 2,0 %. Im Vergleich zu der Studie von Spies et al. trat in unserer Studie postinterventionell im Follow-up (Tabelle 13) nach Cardia Okkluder-Verschluss kein ischämischer Insult (0 %), kein hämorrhagischer Insult (0 %) und keine TIA (0 %) auf (148). Dieser Wert von 0 % entspricht dem in der Literatur beschriebenen, bei einer Vielzahl von Okkludern auftretenden Wert von 0 – 4,9 % (149).

In dieser retrospektiven Datenanalyse traten bei den Cardia Okkludern keine Drahtbrüche auf, und auch Spies et al. berichteten, dass Drahtbrüche bei Cardia Okkludern der 3. Generation praktisch nicht mehr aufgetreten sind (148). In unserer Studie lag die Komplikationsrate des Outcomes der Cardia Okkluder aller Patient\*innen bei 5,7 %. Die in der Studie von Spies et al. beschriebene Restshuntrate von 10,8 % nach Verschluss mit Cardia Okkludern ist ungefähr gleich hoch wie die in unserer Studie eruierte Restshuntrate von 9,3 %. In einer weiteren Studie von Nachoski et al. wurde das Outcome des Cardia Ultrasept,- des Amplatzer<sup>TM</sup>,- und des Occlutech Okkluders nach PFO-Verschluss bei unter,- sowie bei über 60-Jährigen miteinander verglichen (150). Bezugnehmend auf den Cardia Ultrasept Okkluder kam es sowohl in der Gruppe der unter 60-Jährigen als auch der über 60-Jährigen zu keinem rezidivierenden Schlaganfall/TIA und zu keinem kardialen Tod. Dieses Ergebnis entspricht genau dem Outcome unserer Studie. Das Neuaufreten von Vorhofflimmern lag bei beiden Gruppen der Studie bei 1 % und dies deckt sich ebenso mit

unserem Ergebnis von 1 %. In der Studie von Nachoski et al. wurde bei der Gesamtpatient\*innenzahl im Follow-up ein Restshunt von 10 % (6 % unter 60-Jährige, 4 % über 60-Jährige) festgestellt, was sich annähernd mit den Restshunts unserer Studie von 9,3 % deckt (150).

#### **4.2.2 Figulla Okkluder**

In unserer Studie lag ein gültiges klinisches Follow-up von 130 Patient\*innen (91,5 %) mit Figulla Okkludern vor. Weiters war eine 6 Monate nach Verschluss durchgeführte Kontrollechokardiographie von 115 (81 %) Patient\*innen vorhanden. In einer Studie von Neuser et al. lagen 6 Monate nach Implantation von Figulla® Flex II Okkludern von Occlutech in 94,7 % vollständige Daten aus einer TEE vor, die keine Thrombusbildung, und in nur 3 Fällen einen minimalen Rechts-Links-Shunt, der keinen Eingriff benötigte, ergaben. Im Vergleich dieser Studie mit früheren Studien konnten mit dem Figulla® Flex II PFO Okkluder ausreichend hohe Verschlussquoten erreicht werden, ebenso wie in unserer Studie mit einem Implantationserfolg von 100 % und Verschlussquoten von 91,3 % (123). Die Ergebnisse weiterer Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse persistierender Rechts-Links-Shunts nach PFO-Okklusion. So wurde in einer Studie von Van das Branden et al. nach PFO-Verschluss mit Occlutech Figulla® Okkludern (n = 45) mittels einer kontrastierenden TTE im 6-Monate-Outcome bei 30,2 % der Patient\*innen ein Restshunt diagnostiziert. Einen geringeren Shunt wiesen dabei 17,7 % der Patient\*innen auf, einen mittelschweren Shunt 14,7 % und einen schweren Shunt 2,9. Der Unterschied lässt sich überwiegend auf die verschiedenen Geräteauswahlen zurückführen, weiters auf differente Definitionen von Restshunts, sowie auf unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten zur Restshuntdiagnose (151). In einer Studie von Trabattoni et al. wurde nach PFO-Verschluss, ein alle Grade inkludierender Restshunt von 4,7 %, festgestellt. Der Großteil von 3,6 % war ein minimaler Shunt, 1,1 % wurde als moderater Shunt und kein einziger als schwerer Shunt diagnostiziert. In der Studie von Trabattoni et al. ging im Langzeit Follow-up die Anzahl an Restshunts zurück, und es ließ sich bei allen Patient\*innen mit vorher minimalen Shunts kein Shunt mehr feststellen. In der moderaten Gruppe blieben 2 Shunts als moderat bestehen, und 1 moderater Shunt wurde schwerwiegender. In unserer Studie kam es in 8,7 % der Fälle im 6-Monate-Follow-up zur Entwicklung eines Restshunts. Wie in der Studie von Trabattoni et al., kam es auch in unserer Studie zu keinen okkluderbezogenen Langzeitkomplikationen wie Dislokationen, Erosionen und Okkluderthrombosen (152).

Verglichen mit unserer Studie in der kein neurologisches Ereignis auftrat, zeigte sich in der Studie von Neuser et al. bei einem\*r Patient\*in (1,75 %) ein wiederkehrendes neurologisches Ereignis. Da in der TEE des\*der Patient\*in ein PFO-Verschluss ohne Rechts-Links-Shunt, und auch keine Thrombusbildung darstellbar war, geht man von einer anderen TIA aus (123). In der OPPOSE-Studie (Occlutech percutaneous patent foramen ovale closure: Safety and efficacy registry) wurde ebenso wie in unserer Studie im 6-Monats-Follow-up kein neurologisches Ereignis diagnostiziert. Während in unserer Studie bei 2 Patient\*innen (1,4 %) ein embolisches Ereignis nachgewiesen wurde, trat in der OPPOSE-Studie kein systemisch embolisches Geschehen auf (153). Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern, das in unserer Studie in 3,5 % der Fälle nachweisbar war, wies in der Studie von Trabattoni et al. eine Inzidenz von 4,7 % auf. Allerdings haben Trabattoni et al. in die Inzidenz auch eine mögliche transient supraventrikuläre Tachykardie (SVT) miteinbezogen (152).

Eine Studie von Spies et al. beschreibt die jährliche Inzidenz von neu auftretendem Vorhofflimmern mit 2,5 % bei Patient\*innen mit PFO, wobei diese Patient\*innen älter waren als jene ohne Vorhofflimmern. Das Auftreten von neuem Vorhofflimmern war weder von Gerätetyp noch von der Gerätegröße abhängig, allerdings kam es bei Patient\*innen mit verbleibendem Shunt häufiger zu neu auftretendem Vorhofflimmern (154).

#### **4.2.3 Cocoon Okkluder**

Beim Cocoon Okkluder, den in unserer Studie 96 Patient\*innen erhielten, lag in 63,5 % eine gültige Kontrollechokardiographie nach 6 Monaten vor. Dabei wurde nur in 1,6 % ein Restshunt festgestellt, womit in 98,4 % ein kompletter Verschluss vorhanden war. Diese Verschlussrate ist annähernd vergleichbar mit dem Ergebnis der multizentrischen PROS-IT-Studie von Testa et al. in dem eine Restshuntevaluierung mittels Echokardiographie durchgeführt wurde, und ein kompletter Verschluss in 94,7 % sowie ein minimaler Shunt in 5,3 % ermittelt wurde. Das in unserer Studie bei 1 % aller Patient\*innen neu aufgetretene Vorhofflimmern betrug auch in der Studie von Testa et al. nur 1,1 % (134). Die niedrige Inzidenz des neu aufgetretenen Vorhofflimmerns könnte von der geringen Reibung des Cocoon Okkluder herrühren, wodurch Irritationen der Vorhofwand als mögliche auslösende Ursache von Vorhofflimmern nach perkutanem PFO-Verschluss, vermieden werden (155).

Sowohl direkt postinterventionell, als auch während des 2-jährigen Follow-ups, konnten weder kardiale Erosionen noch thrombotische Ereignisse oder allergische Reaktionen diagnostiziert werden (134).

### **4.3 Diskussion der Interventionsverfahren**

In den aktuellen Leitlinien zur Interventionsführung des PFO-Verschlusses wird festgestellt, dass es diesbezüglich kein einheitliches Vorgehen gibt, dass aber der TEE-Einsatz von den Okkluderherstellern empfohlen wird. Deshalb kommt es abhängig von den Erfahrungen und lokalen Praktiken des jeweiligen Zentrums zu unterschiedlichen Herangehensweisen (50). In manchen Zentren beruht das Verfahren auf Basis einer reinen TEE-Führung und in anderen auf reiner Durchleuchtungsführung (156,157). Die Interventionsführung unter reiner Durchleuchtung weist jedoch den Nachteil auf, dass gewisse Informationen, die nur durch echokardiographische Darstellung möglich sind, nicht zur Verfügung stehen. So ist der Ausschluss von prozeduralen Komplikationen, wie Vorhofthromben, Perikardergüssen oder Luftembolien, mit der sofortigen Möglichkeit einer entsprechenden Intervention und Behandlung, durch den Einsatz einer TEE möglich. Weiters ist bei der reinen Durchleuchtungsführung die Genauigkeit zur Detektion eventuell verbleibender Rechts-Links-Shunts begrenzt. Durch eine TEE-Kontrolle unmittelbar nach dem Eingriff, lässt sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines persistierenden Restshunts prognostizieren. Patient\*innen mit einem rein durchleuchtungsgeführten PFO-Verschluss können eine höhere Inzidenz von interatrialen Shunts, welche eine erneute Intervention erfordern, aufweisen (158,159). In unserer Studie wurde daher ein optimaler Kompromiss gesucht, und ein rein TEE-geführtes Verfahren, einer Kombination von durchleuchtungsgeführtem Verfahren mit TEE-Kontrolle vor Okkluderfreisetzung gegenübergestellt. Durch die Analyse dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Outcome (Tabelle 18) im Vergleich zwischen reiner TEE-Führung und Durchleuchtungsführung mit finaler TEE ähnlich ist, dass aber eine Intervention unter reiner TEE-Führung eine signifikant höhere Interventionsdauer aufweist (TEE-Führung  $48,1 \pm 20,2$  min vs. Durchleuchtungsführung mit Kontroll-TEE  $25,2 \pm 9,0$  min,  $p < 0,01$ ). Bei diesem Verfahren kann durch die finale TEE-Kontrolle, ein Großteil der Patient\*innen mit direktem postinterventionellen Restshunt festgestellt werden, der anderenfalls einen ineffizienten PFO-Verschluss im Follow-up aufgewiesen hätte. Da die finale TEE-



Kontrolle vor der Okkluderfreisetzung durchgeführt wird, kann der Okkluder bei suboptimaler Lage neupositioniert bzw. durch eine andere Okkludergröße ersetzt werden. Die kurze Dauer der finalen Kontroll-TEE erlaubt einerseits eine mildere Sedierung des\*der Patient\*in und reduziert andererseits die Strahlenexposition für den Interventionalist\*in. Bezüglich des anästhesiologischen Vorgehens gibt es beim PFO-Verschluss keine einheitlich Empfehlung (160,161). Dies kann von leichtem Dämmer Schlaf über eine tiefe Analgosedierung reichen. Sollte dies unzureichend bzw. nicht möglich sein, kann die Intervention unter Intubationsnarkose durchgeführt werden. An vielen Zentren erfolgt der Eingriff nur unter Durchleuchtungsführung ohne intrakardiale Echokardiographie (ICE) oder TEE (113). Die Verwendung einer intraprozeduralen TEE erleichtert das PFO-Crossing und die Positionierung des Okkluders. Weiters kann mittels TEE die Stabilität und Effektivität des Okkluders, auch die endgültige Position des Gerätes, und seine Beziehung zu angrenzenden Strukturen, insbesondere der Mitralklappe und des Koronarsinus, visualisiert werden. Der Nachteil des TEE-geführten Verschlusses ist die Notwendigkeit einer stärkeren Sedierung bis hin zur Vollnarkose mit längerer Interventionsdauer und einem möglichen Risiko für anästhesiebedingte Komplikationen sowie einer stationären Überwachung des\*der Patient\*in für mindestens 12 bis 24 Stunden. Da immer mehr Zentren den PFO-Verschluss mit taggleicher Entlassung durchführen wollen, bietet der durchleuchtungsgeführte PFO-Verschluss mit finaler TEE-Kontrolle, aufgrund einer deutlich kürzeren Dauer, und ohne nennenswerte periinterventionelle oder langfristige Gefährdung, eine optimale Herangehensweise.

#### **4.4 PFO-Verschluss versus Antikoagulation**

Die CLOSE-Studie hat ergeben, dass Patient\*innen die nach stattgefundenem kryptogenen Schlaganfall einen perkutanem PFO-Verschluss in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmertherapie erhielten, verglichen mit alleiniger thrombozytenaggregationshemmender Therapie, ein bedeutend geringeres Risiko für ein Schlaganfallrezidiv aufweisen. Jedoch zeigte sich in der CLOSE-Studie auch, dass die PFO-Verschluss Gruppe mit einer erhöhten Rate an Vorhofflimmern, gegenüber der Gruppe, die nur Thrombozytenaggregationshemmer erhielt, einhergeht (12). Ebenso wurden in der REDUCE-Studie bei Patient\*innen mit stattgefundenem kryptogenen Insult die Auswirkungen eines PFO-Verschlusses, kombiniert mit einer Thrombozytenaggregationshemmung, gegenüber einer alleinigen

Thrombozytenaggregationshemmung untersucht. Es konnte auch hier nach PFO-Verschluss eine niedrigere Rate an ischämischen Vorfällen im Gehirn, im Follow-up mittels Magnetresonanztomographie, festgestellt werden (13). In der Metaanalyse von Smer et al. wurde bei Patient\*innen mit kryptogenem Schlaganfall der PFO-Verschluss im Vergleich zur medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und/oder Antikoagulantien zur Prävention von Schlaganfallrezidiven beurteilt. Durch den PFO-Verschluss konnte ein Schlaganfallrisiko signifikant auf 2,8 % im Vergleich mit der medikamentösen Therapie von 5,8 % gesenkt werden (162). Aufgrund der Überlegenheit des interventionellen PFO-Verschlusses, der bei der Verhinderung eines Rezidivschlaganfalls einer antithrombotischen Therapie überlegen ist, wird von verschiedenen europäischen Fachgesellschaften für Patient\*innen mit einem PFO bedingten kryptogenen Schlaganfall eindeutig ein PFO Verschluss nach paradoxer Embolie empfohlen (72).

#### **4.5 Migräne als Komorbidität**

In letzter Zeit stehen zunehmend alternative Indikationen für den PFO-Verschluss im Fokus, wobei Migränepatient\*innen die größte Gruppe darstellen. In unserer Studie wurde bei 17 Patient\*innen Migräne als Komorbidität ausgewertet. Wie unter Kapitel 1.3.5 in dieser Arbeit beschrieben, weisen aktuell Studien bezüglich des PFO-Verschlusses in Zusammenhang mit Migräne kontroverse Meinungen auf.

#### **4.6 Entlassungsmedikation**

Die postinterventionelle Thrombozytenaggregationshemmung erfolgte in der RESPECT-Studie mittels dualer Plättchenhemmung für einen Monat, bestehend aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel gefolgt von einer ASS-Therapie für 5 Monate. Ebenso wurden die Patient\*innen der CLOSE-Studie postinterventionell mit einer dualen Plättchenhemmung und nachfolgender Monotherapie entlassen. Mit der dualen Plättchenhemmung wurde 2002 angefangen, nachdem gehäuftes Auftreten von Thromben, unter Monotherapie mit ASS, auf dem CardioSEAL™ Okkluder beschrieben wurde (163). Allerdings wurden vielerorts unter Verwendung neuer Okkluder und ASS-Monotherapie keine thromboembolischen Ereignisse dokumentiert. Die optimale Thrombozytenhemmung nach PFO-Verschluss wird aufgrund des unterschiedlichen individuellen Ansprechens der Patient\*innen und wegen Komplikationen, wie Blutungen und ischämischen Ereignissen diskutiert, und in Frage gestellt (164).

Aktuell sieht das Protokoll am LKH-Universitätsklinikum für Innere Medizin an der klinischen Abteilung für Kardiologie eine 6-monatige Therapie mit Clopidogrel und ASS, und danach eine lebenslange alleinige Thrombo-ASS Therapie vor.

#### **4.7 Limitationen der Studie/Methodik**

In dieser Studie müssen einige Limitationen berücksichtigt werden. Als Studiendesign wurde eine retrospektive Datenanalyse ohne Randomisierung ausgewählt. Ein möglicher Selektionsbias kann jedoch ausgeschlossen werden, da sämtliche Patient\*innen miteinbezogen wurden, und es einen genauen Zeitpunkt der Änderung der Verfahrensdurchführung gab.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde auf die im openMEDOCS vorhandenen Patient\*innendaten zurückgegriffen. Es muss bedacht werden, dass auch die Follow-up Daten nur aus dem openMEDOCS aquiriert werden konnten, und deshalb Ereignisse nur von jenen Patient\*innen erfasst wurden, die ein Krankenhaus mit openMEDOCS aufgesucht haben. So war eine Nachbeobachtung von Patient\*innen welche an der klinischen Abteilung für Kardiologie an der Universitätsklinik Graz einen PFO-Verschluss erhielten, und wegen auftretender Ereignisse ein Krankenhaus ohne angebundenes openMEDOCS aufsuchten, nicht möglich.

Da alle PFO-Verschlüsse mittels Amplatzer-ähnlicher Okkluder durchgeführt wurden, sind die Analysen nicht generell für neue Techniken aussagekräftig. Weiters gilt es zu erwähnen, dass 2 erfahrene Interventionalist\*innen in einem Universitätsklinikum die PFO-Verschlüsse durchführten, und deshalb keine Garantie gegeben ist, dass diese Daten an anderen Institutionen reproduzierbar und anwendbar sind.

#### **4.8 Conclusio**

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass die in dieser Studie eingesetzten Amplatzer-ähnlichen Okkluder sowohl für die Primärprävention als auch die Sekundärprävention paradoxer embolischer Ereignisse ein annähernd gleich gutes periprozedurales Ergebnis und auch ein vergleichbar gutes klinisches und echokardiographisches Outcome ergaben. Weiters zeigte unsere Studie, dass ein rein durchleuchtungsgeführtes PFO-Verschlussverfahren mit abschließender rascher TEE-Kontrolle eine bedeutend kürzere Verfahrensdauer aufweist, als kontinuierliche TEE-geführte Verfahren, und trotzdem keine außergewöhnlichen periprozeduralen und mittelfristigen Risiken ermittelt wurden.

Durch das schnellere Verfahren bei gleichbleibender Sicherheit können die Unannehmlichkeiten für den\*die Patient\*in verringert werden, Kosten und Dauer bezüglich der Anästhesie und der Hospitalisierung gesenkt, das Herzkatheterlabor entlastet, und Interventionalist\*innen und Mitarbeiter\*innen einer geringeren Strahlenexposition ausgesetzt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Achim A, Hochegger P, Kanoun Schnur SS, Moser L, Stark C, Pranevičius R, u. a. Transesophageal echocardiography-guided versus fluoroscopy-guided patent foramen ovale closure: A single center registry. *Echocardiography*. Juli 2023;40(7):657–63.
2. Alexi-Meskishvili VV, Böttcher W. The first closure of the persistent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg*. Juli 2010;90(1):349–56.
3. 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*. Januar 1984;59(1):17–20.
4. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, u. a. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. April 2014;13(4):429–38.
5. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, u. a. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. April 1989;25(4):382–90.
6. Lippmann H, Rafferty T. Patent foramen ovale and paradoxical embolization: a historical perspective. *Yale J Biol Med*. 1993;66(1):11–7.
7. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, u. a. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet Lond Engl*. 2. Juli 1988;2(8601):11–2.
8. Evola S, Camarda EA, Triolo OF, Adorno D, D'Agostino A, Novo G, u. a. Clinical Outcomes and Quality of Life after Patent Foramen Ovale (PFO) Closure in Patients with Stroke/Transient Ischemic Attack of Undetermined Cause and Other PFO-Associated Clinical Conditions: A Single-Center Experience. *J Clin Med*. 5. September 2023;12(18):5788.
9. Sommer RJ, Robbins BT. Migraine and Patent Foramen Ovale: Is Platelet Hyperactivity the Underlying Mechanism? *JACC Basic Transl Sci*. Juni 2022;7(6):541–3.
10. Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Mai 1998;84(5):1622–6.
11. Rodrigues V, Gomes TF, Silva AS, Rocha R, Ferrão A. Platypnoea-Orthodeoxia Syndrome: An Intriguing Diagnosis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019;6(2):001030.
12. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, u. a. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 14. September 2017;377(11):1011–21.

13. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, u. a. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 14. September 2017;377(11):1033–42.
14. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, u. a. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 14. September 2017;377(11):1022–32.
15. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, u. a. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 22. Mai 2018;71(20):2335–42.
16. Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, Msaouel P, Tobis JM. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiogr Mt Kisco N.* Juli 2014;31(6):752–8.
17. Wahl A, Tai T, Praz F, Schwerzmann M, Seiler C, Nedeltchev K, u. a. Late Results After Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Prevention of Paradoxical Embolism Using the Amplatzer PFO Occluder Without Intraprocedural Echocardiography. *JACC Cardiovasc Interv.* Februar 2009;2(2):116–23.
18. Hildick-Smith D, Behan M, Haworth P, Rana B, Thomas M. Patent foramen ovale closure without echocardiographic control: use of „standby“ intracardiac ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv.* August 2008;1(4):387–91.
19. Sadler TW, Langman J. Taschenlehrbuch Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 12., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014. 239–259 S.
20. Prometheus. Innere Organe: 122 Tabellen. 4., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart New York: Thieme; 2015. 14–21 S.
21. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band ; [44 Tabellen]. 19., vollst. überarb. und aktualisierte Auflage. Berlin: de Gruyter; 2012. 456–459 S. (De Gruyter Studium).
22. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart Br Card Soc.* Juli 2002;88(1):104–10.
23. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* März 2011;8(3):148–60.
24. Naqvi N, McCarthy KP, Ho SY. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis.* September 2018;10(Suppl 24):S2837–47.
25. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke.* Juli 2001;32(7):1563–6.
26. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* März 2004;17(3):231–3.

27. Schuchlenz HW, Weihs W, Hackl E, Rehak P. A large Eustachian valve is a confounder of contrast but not of color Doppler transesophageal echocardiography in detecting a right-to-left shunt across a patent foramen ovale. *Int J Cardiol.* 24. Mai 2006;109(3):375–80.
28. Flachskampf FA, Herausgeber. *Praxis der Echokardiographie* [Internet]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007 [zitiert 28. Februar 2024]. 478 S. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-11367>
29. Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol.* Juli 1995;26(1):203–10.
30. Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(6):644–56.
31. Lambertz H, Lethen H, Herausgeber. *Transösophageale Echokardiografie: Lehrbuch und Atlas zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation* [Internet]. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 28. Februar 2024]. 274 S. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-005-145258>
32. Rigatelli G, Zuin M, Bilato C. Atrial septal aneurysm contribution to the risk of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: A brief updated systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med.* August 2023;33(6):329–33.
33. Windecker S, Meier B. Is closure recommended for patent foramen ovale and cryptogenic stroke? Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: to close or not to close? Closure: what else! *Circulation.* 4. November 2008;118(19):1989–98.
34. Mas JL, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, u. a. Association of Atrial Septal Aneurysm and Shunt Size With Stroke Recurrence and Benefit From Patent Foramen Ovale Closure. *JAMA Neurol.* 1. November 2022;79(11):1175–9.
35. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol.* 1. Juni 1996;77(14):1202–9.
36. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Zaman MO, Gevorgyan R, u. a. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiogr Mt Kisco N.* Oktober 2014;31(9):1036–48.
37. Rigatelli G, Magro B, Oliva L. Anatomic-functional characterization of interatrial septum for catheter-based interventions. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(3):227–35.
38. Irwin B, Ray S. Patent foramen ovale--assessment and treatment. *Cardiovasc Ther.* Juni 2012;30(3):e128-135.
39. Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest.* Juni 1992;101(6):1515–20.

40. Siostrzonek P, Zangeneh M, Gössinger H, Lang W, Rosenmayr G, Heinz G, u. a. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. *Am J Cardiol.* 1. November 1991;68(11):1247–9.
41. Zaqout M, Suys B, De Wilde H, De Wolf D. Transthoracic echocardiography guidance of transcatheter atrial septal defect closure in children. *Pediatr Cardiol.* Oktober 2009;30(7):992–4.
42. Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? *Heart Br Card Soc.* November 2004;90(11):1245–7.
43. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol.* September 2001;38(3):613–23.
44. Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2015;40(1–2):52–8.
45. Tobe J, Bogiatzi C, Munoz C, Tamayo A, Spence JD. Transcranial Doppler is Complementary to Echocardiography for Detection and Risk Stratification of Patent Foramen Ovale. *Can J Cardiol.* August 2016;32(8):986.e9-986.e16.
46. Flachskampf FA, Herausgeber. *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien [Internet].* 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017 [zitiert 28. Februar 2024]. 303–305 S. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-004-132258>
47. Hamann GF, Schätzer-Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, u. a. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology.* Mai 1998;50(5):1423–8.
48. Spencer MP, Moehring MA, Jesurum J, Gray WA, Olsen JV, Reisman M. Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* Oktober 2004;14(4):342–9.
49. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke.* Juli 1998;29(7):1322–8.
50. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, u. a. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* August 2015;28(8):910–58.
51. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein JI, Gamillscheg A, Rehak P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke.* Januar 2002;33(1):293–6.



52. Yared K, Baggish AL, Solis J, Durst R, Passeri JJ, Palacios IF, u. a. Echocardiographic assessment of percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure complications. *Circ Cardiovasc Imaging*. März 2009;2(2):141–9.
53. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, u. a. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 5. Mai 1988;318(18):1148–52.
54. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients. *N Engl J Med*. 29. November 2007;357(22):2262–8.
55. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 12. Mai 1999;52(8):1622–5.
56. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 16. August 2005;112(7):1063–72.
57. Apostolos A, Drakopoulou M, Trantalidis G, Synetos A, Oikonomou G, Karapanayiotides T, u. a. The management of patent foramen ovale in divers: where do we stand? *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221103459.
58. Chen GPW, Goldberg SL, Gill EA. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin*. Februar 2005;23(1):85–9.
59. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol*. April 2015;22(4):618–23.
60. Schulze V, Lin Y, Karathanos A, Brockmeyer M, Zeus T, Polzin A, u. a. Patent foramen ovale closure or medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. September 2018;107(9):745–55.
61. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke: Incidental or Pathogenic? *Stroke*. Juli 2009;40(7):2349–55.
62. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Patel NK, Agarwal N, u. a. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. März 2018;71(9):1035–43.
63. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, u. a. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *N Engl J Med*. 13. Dezember 2001;345(24):1740–6.
64. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 4. Juni 2002;105(22):2625–31.
65. Mattle HP, Saver JL. Patent foramen ovale increases stroke risk in older people. *Nat Rev Neurol*. Oktober 2018;14(10):573–4.

66. Gaspardone A, Sgueglia GA. Cryptogenic stroke over 60 years of age: should patent foramen ovale be closed? *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol.* Juni 2020;22(Suppl E):E82–6.
67. Diener HC, Grau A, Baldus S, u. a. Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2eLeitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Internet]. 2024 [zitiert 22. Februar 2024]. Verfügbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
68. Koutroulou I, Tsivgoulis G, Tsalikakis D, Karacostas D, Grigoriadis N, Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol.* 28. April 2020;11:281.
69. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke.* Juni 2018;49(6):1541–8.
70. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A, u. a. Propensity Score–Based Analysis of Percutaneous Closure Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: The IPSYS Registry (Italian Project on Stroke in Young Adults). *Circ Cardiovasc Interv.* September 2016;9(9):e003470.
71. Mac Grory B, Ohman EM, Feng W, Xian Y, Yaghi S, Kamel H, u. a. Advances in the management of cardioembolic stroke associated with patent foramen ovale. *BMJ.* 9. Februar 2022;e063161.
72. Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, u. a. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 7. Oktober 2019;40(38):3182–95.
73. Thompson T, Evans W. Paradoxical Embolism. *QJM.* 1. Januar 1930;os-23(90):135–50.
74. Cheng TO. Paradoxical embolism. A diagnostic challenge and its detection during life. *Circulation.* März 1976;53(3):564–8.
75. Hakman EN, Cowling KM. Paradoxical Embolism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 21. Februar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470196/>
76. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical Embolism. *J Am Coll Cardiol.* Juli 2014;64(4):403–15.
77. Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke.* 1987;18(5):856–62.
78. Pristipino C, Filice FB. Long-term benefits and risks in patients after persistent foramen ovale closure: a contemporary approach to guide clinical decision making. *Kardiol Pol.* 25. März 2021;79(3):248–54.

79. Editor, *Diving and Hyperbaric Medicine Journal*, Mitchell SJ, Department of Anesthesiology, University of Auckland. DCS or DCI? The difference and why it matters. *Diving Hyperb Med J*. 30. September 2019;49(3):152–3.
80. Mahon RT, Regis DP. Decompression and decompression sickness. *Compr Physiol*. Juli 2014;4(3):1157–75.
81. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet Lond Engl*. 8. Januar 2011;377(9760):153–64.
82. Honěk J, Srámek M, Sefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, u. a. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *JACC Cardiovasc Interv*. April 2014;7(4):403–8.
83. Moon RE, Vann RD, Bennet PB. Die Physiologie der Dekompressionskrankheit. *Spektrum der Wissenschaft* 10/1995; 72 S.
84. Douglas JD. Medical problems of sport diving. *Br Med J Clin Res Ed*. 2. November 1985;291(6504):1224–6.
85. Vik A, Jenssen BM, Brubakk AO. Paradoxical air embolism in pigs with a patent foramen ovale. *Undersea Biomed Res*. September 1992;19(5):361–74.
86. Francis J. Decompression sickness. *Emerg Med Fremantle WA*. Dezember 2002;14(4):358–63.
87. Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: A review. *Respir Med*. August 2017;129:31–8.
88. Mojadidi MK, Gevorgyan R, Noureddin N, Tobis JM. The effect of patent foramen ovale closure in patients with platypnea-orthodeoxia syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. Oktober 2015;86(4):701–7.
89. Zhang Y, Wang H, Liu L. Patent Foramen Ovale Closure for Treating Migraine: A Meta-Analysis. *J Intervent Cardiol*. 2022;2022:6456272.
90. Qi Y, Zhang Y, Luo X, Cheng G, Du Y, Liu R, u. a. Efficacy of patent foramen ovale closure for treating migraine: a prospective follow-up study. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. Januar 2021;69(1):7–12.
91. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzzone GL, Finocchi C, u. a. Migraine with Aura and Right-to-Left Shunt on Transcranial Doppler: A Case-Control Study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(6):327–30.
92. Sathasivam S, Sathasivam S. Patent foramen ovale and migraine: what is the relationship between the two? *J Cardiol*. April 2013;61(4):256–9.
93. Mohr JP, Herausgeber. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2004. 829–854 S.
94. Borgdorff P, Tangelder GJ. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache*. September 2012;52(8):1298–318.

95. Trabattoni D, Brambilla M, Canzano P, Becchetti A, Teruzzi G, Porro B, u. a. Migraine in Patients Undergoing PFO Closure: Characterization of a Platelet-Associated Pathophysiological Mechanism: The LEARNER Study. *JACC Basic Transl Sci.* Juni 2022;7(6):525–40.
96. Xing YQ, Guo YZ, Gao YS, Guo ZN, Niu PP, Yang Y. Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial. *Sci Rep.* 14. Dezember 2016;6:39081.
97. Kimmelstiel C, Gange C, Thaler D. Is patent foramen ovale closure effective in reducing migraine symptoms? A controlled study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1. April 2007;69(5):740–6.
98. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, u. a. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* März 2010;3(3):282–7.
99. Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. The patent foramen ovale-migraine question. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* Mai 2007;28 Suppl 2:S118-123.
100. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, u. a. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine: The PREMIUM Trial. *J Am Coll Cardiol.* 5. Dezember 2017;70(22):2766–74.
101. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, u. a. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 7. Juli 2016;37(26):2029–36.
102. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, u. 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.* 18. März 2008;117(11):1397–404.
103. Ahmed Z, Sommer RJ. Reassessing the PFO-Migraine Trials: Are We Closer to Closure? *J Am Coll Cardiol.* 16. Februar 2021;77(6):677–9.
104. Zhang QQ, Lu JJ, Yan MY, Hu XW, Qin YR, Wang DP, u. a. The Efficacy of Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure on Migraine: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *BioMed Res Int.* 2021;2021:6643266.
105. Lock JE, Cockerham JT, Keane JF, Finley JP, Wakely PE, Fellows KE. Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects. *Circulation.* März 1987;75(3):593–9.
106. Sharafuddin MJ, Gu X, Titus JL, Urness M, Cervera-Ceballos JJ, Amplatz K. Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new

- self-expanding nitinol prosthesis in a swine model. *Circulation*. 15. April 1997;95(8):2162–8.
107. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart Br Card Soc*. April 2005;91(4):444–8.
108. Buehler WJ, Gilfrich JV, Wiley RC. Effect of Low-Temperature Phase Changes on the Mechanical Properties of Alloys near Composition TiNi. *J Appl Phys*. 1. Mai 1963;34(5):1475–7.
109. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Cardaioli P, Braggion G, Giordan M, Mazza A, u. a. Long-term results of the amplatzer cribriform occluder for patent foramen ovale with associated atrial septal aneurysm: impact on occlusion rate and left atrial functional remodelling. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(1):68–74.
110. DesRoches R, McCormick J, Delemont M. Cyclic Properties of Superelastic Shape Memory Alloy Wires and Bars. *J Struct Eng*. Januar 2004;130(1):38–46.
111. Han YM, Gu X, Titus JL, Rickers C, Bass JL, Urness M, u. a. New self-expanding patent foramen ovale occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. Juli 1999;47(3):370–6.
112. Thanopoulos BD, Laskari CV, Tsaousis GS, Zarayelyan A, Vekiou A, Papadopoulos GS. Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occlusion device: preliminary results. *J Am Coll Cardiol*. April 1998;31(5):1110–6.
113. Wahl A, Praz F, Stinimann J, Windecker S, Seiler C, Nedeltchev K, u. a. Safety and feasibility of percutaneous closure of patent foramen ovale without intra-procedural echocardiography in 825 patients. *Swiss Med Wkly*. 4. Oktober 2008;138(39–40):567–72.
114. Abbott GmbH. Amplatzer™ Talisman™ PFO Okkluder. [Internet]. 2024. [zitiert 22. Februar 2024]. Amplatzer™ Talisman™ PFO Okkluder. Verfügbar unter: <https://www.cardiovascular.abbott/de/de/hcp/products/structural-heart/structural-interventions/amplatzer-pfo.html>
115. Kazmouz S, Kenny D, Cao QL, Kavinsky CJ, Hijazi ZM. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *J Invasive Cardiol*. Mai 2013;25(5):257–64.
116. Latson LA. The CardioSEAL Device : History, Techniques, Results. *J Intervent Cardiol*. Oktober 1998;11(5):501–5.
117. Pedra CA, Pihkala J, Lee KJ, Boutin C, Nykanen DG, McLaughlin PR, u. a. Transcatheter closure of atrial septal defects using the Cardio-Seal implant. *Heart Br Card Soc*. September 2000;84(3):320–6.
118. Carminati M, Chessa M, Butera G, Bini RM, Giusti S, Festa P, u. a. Transcatheter closure of atrial septal defects with the STARFlex device: early results and follow-up. *J Intervent Cardiol*. Juni 2001;14(3):319–24.

119. Kreutzer J, Ryan CA, Wright JA, Jenkins KJ, Marx G, Van Praagh R, u. a. Acute animal studies of the STARFlex system: a new self-centering cardioSEAL septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* Februar 2000;49(2):225–33.
120. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, u. a. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 15. März 2012;366(11):991–9.
121. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, u. a. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 21. Januar 2004;43(2):302–9.
122. Prof. Dr. Broich K, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Empfehlungen betreffend Produkte zum Verschluss atrialer Septumdefekte, die von der Firma NMT Medical, Inc. hergestellt wurden [Internet]. 2024 [zitiert 28. Februar 2024]. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/risikoerfassung/empfehlungen/NMT\\_swissmedic.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/risikoerfassung/empfehlungen/NMT_swissmedic.pdf?__blob=publicationFile)
123. Neuser J, Akin M, Bavendiek U, Kempf T, Bauersachs J, Widder JD. Mid-term results of interventional closure of patent foramen ovale with the Occlutech Figulla® Flex II Occluder. *BMC Cardiovasc Disord.* 10. November 2016;16(1):217.
124. Krizanic F, Sievert H, Pfeiffer D, Konorza T, Ferrari M, Hijazi Z, u. a. The Occlutech Figulla PFO and ASD occluder: a new nitinol wire mesh device for closure of atrial septal defects. *J Invasive Cardiol.* April 2010;22(4):182–7.
125. Krizanic F, Sievert H, Pfeiffer D, Konorza T, Ferrari M, Figulla HR. Clinical evaluation of a novel occluder device (Occlutech®) for percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO). *Clin Res Cardiol.* Dezember 2008;97(12):872–7.
126. Halabi A, Hijazi ZM. A new device to close secundum atrial septal defects: first clinical use to close multiple defects in a child. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1. Mai 2008;71(6):853–6.
127. Haas NA, Happel CM, Soetemann DB, Hanslik A, Moysich A, Kececioglu D, u. a. Optimal septum alignment of the Figulla Flex occluder to the atrial septum in patients with secundum atrial septal defects. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* Februar 2016;11(10):1153–60.
128. Occlutech Holding AG, Bois S CEO. Occlutech PFO Occluder [Internet]. 2024. [zitiert 28. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://occlutech.com/pfo/>
129. Trabattoni D, Gaspardone A, Sgueglia GA, Fabbiochi F, Gioffrè G, Montorsi P, u. a. AMPLATZER versus Figulla occluder for transcatheter patent foramen ovale closure. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20. April 2017;12(17):2092–9.

130. Castleman LS, Motzkin SM, Alicandri FP, Bonawit VL. Biocompatibility of nitinol alloy as an implant material. *J Biomed Mater Res.* September 1976;10(5):695–731.
131. Sahajanand Medical Technologies Ltd, Sabat GP CEO. *smtpl.com*. [zitiert 28. Februar 2024]. Cocoon PFO Occluder. Verfügbar unter: <https://smtpl.com/occluders/cocoon-pfo-occluder>
132. Srimahachota S, Sansanayudh N, Lertsuwunseri V, Cholteesupachai J, Lertsapcharoen P. New PFO device for closure of patent foramen ovale in patients who had a history of cryptogenic stroke; a report of 14 cases. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* Januar 2015;98 Suppl 1:S107-110.
133. Thanopoulos BD, Biasco L, Dardas P, De Backer O, Avraamides P, Deleanou D, u. a. Catheter closure of atrial septal defects using the Cocoon septal occluder: preliminary results of a European multicenter study. *Int J Cardiol.* 15. Dezember 2014;177(2):418–22.
134. Testa L, Popolo Rubbio A, Squillace M, Albano F, Cesario V, Casenghi M, u. a. Patent foramen ovale occlusion with the Cocoon PFO Occluder. The PROS-IT collaborative project. *Front Cardiovasc Med.* 11. Januar 2023;9:1064026.
135. Schuchlenz H, Mair J, Toth GG, Gabriel H. Review und Leitlinien für die Diagnostik und den interventionellen Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO) // Review and guidelines for diagnosis and interventional closure of PFO. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2019; 26 (7-8); 178–192 S.
136. Giblett JP, Williams LK, Kyranis S, Shapiro LM, Calvert PA. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. *Interv Cardiol Lond Engl.* April 2020;15:e15.
137. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A, u. a. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK): Teil 1: „Durchführung der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung“. *Kardiologie.* August 2021;15(4):370–403.
138. Maloku A, Hamadanchi A, Franz M, Dannberg G, Günther A, Klingner C, u. a. Patent foramen ovale-When to close and how? *Herz.* Oktober 2021;46(5):445–51.
139. Han Y, Zhang X, Zhang F. Patent foramen ovale closure by using transesophageal echocardiography for cryptogenic stroke: single center experience in 132 consecutive patients. *J Cardiothorac Surg.* 9. Januar 2020;15(1):11.
140. Akagi T. Transcatheter closure of patent foramen ovale: Current evidence and future perspectives. *J Cardiol.* Januar 2021;77(1):3–9.
141. Winter T, Zeindlhofer E, Kratzer H, Höllinger K, Winter A, Siostrzonek P. Fallbericht: PacMan Sign und Sombrero-Zeichen. Angiographische Hinweise für die Fehllage eines PDO-Okkluders. *Bd. Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology* 2009; 16 (5-6). 224–225 S.

142. Grech V, Felice H, Fenech A, Degiovanni J. Amplatzer ASO device closure of secundum atrial septal defects and patent foramen ovale. *Images Paediatr Cardiol.* April 2003;5(2):42–66.
143. Meier B. Pacman sign during device closure of the patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* Oktober 2003;60(2):221–3.
144. Levi DS, Moore JW. Embolization and retrieval of the Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* April 2004;61(4):543–7.
145. Hornung M, Bertog SC, Franke J, Id D, Taaffe M, Wunderlich N, u. a. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J.* November 2013;34(43):3362–9.
146. Seeger J, Uber A, Wöhrle J. Long-Term Outcome After Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale for Cryptogenic Ischemic Events. *J Invasive Cardiol.* August 2019;31(8):E242–8.
147. Braun M, Glied V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, u. a. 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.* März 2004;25(5):424–30.
148. Spies C, Strasheim R, Timmermanns I, Schraeder R. Patent foramen ovale closure in patients with cryptogenic thrombo-embolic events using the Cardia PFO occluder. *Eur Heart J.* Februar 2006;27(3):365–71.
149. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med.* 4. November 2003;139(9):753–60.
150. Nachoski D, Schroeder J, Almalla M, Kubini R, Tchaikovski V, Kosinski C, u. a. Dual-center experiences with interventional closure of patent foramen ovale: A medium-term follow-up study comparing two patient groups aged under and over 60 years. *Clin Cardiol.* März 2021;44(3):386–91.
151. Van Den Branden BJJ, Post MC, Plokker HWM, Ten Berg JM, Suttorp MJ. Percutaneous atrial shunt closure using the novel Occlutech Figulla device: 6-month efficacy and safety. *J Intervent Cardiol.* Juni 2011;24(3):264–70.
152. Trabattoni D, Gili S, Calligaris G, Teruzzi G, Troiano S, Ravagnani P, u. a. Patent foramen ovale closure with the Occlutech Figulla flex II device: A long-term (up to 10-years) follow-up. *Int J Cardiol.* 15. September 2023;387:131116.
153. Hildick-Smith D, Williams T, MacCarthy P, Melikian N, Monaghan M, Spence M, u. a. Occlutech percutaneous patent foramen ovale closure: Safety and efficacy registry (OPPOSE). *Int J Cardiol.* 15. Oktober 2017;245:99–104.
154. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schröder R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol.* 1. Oktober 2008;102(7):902–6.



155. Thanopoulos BVD, Bompotis GC, Deleanou D, Dardas P, Ninios V, Tsaousis GS, u. a. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Cocoon occluder: A multicenter retrospective study. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese*. 29. April 2023;S1109-9666(23)00067-2.
156. Mangieri A, Godino C, Montorfano M, Arioli F, Rosa I, Ajello S, u. a. PFO closure with only fluoroscopic guidance: 7 years real-world single centre experience. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. Juli 2015;86(1):105–12.
157. Manolis AS, Koulouris S, Rouska E, Pyrros J. Simplified percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect with use of plain fluoroscopy: Single operator experience in 110 consecutive patients. *Indian Heart J*. 2018;70(1):24–31.
158. Diaz T, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno PA, Cruz-Gonzalez I, Solis-Martin J, Buonanno FS, u. a. Management of residual shunts after initial percutaneous patent foramen ovale closure: a single center experience with immediate and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 1. Juli 2010;76(1):145–50.
159. Deng W, Yin S, McMullin D, Inglessis-Azuaje I, Elmariah S, Hung J, u. a. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2. Juni 2020;172(11):717–25.
160. Lipiec P, Miśkowiec D, Peruga JZ, Plewka M, Szymczyk E, Wejner-Mik P, u. a. Conscious sedation for transcatheter implantation of atrial septal occluders with two- and three-dimensional transoesophageal echocardiography guidance - a feasibility and safety study. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):406–12.
161. Calvert PA, Klein AA. Anaesthesia for percutaneous closure of atrial septal defects. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. Februar 2008;8(1):16–20.
162. Smer A, Salih M, Mahfood Haddad T, Guddeti R, Saadi A, Saurav A, u. a. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke. *Am J Cardiol*. 1. Juni 2018;121(11):1393–9.
163. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, Haass M, Schraeder R, Scholtz W, u. a. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 19. Juni 2002;39(12):2019–25.
164. Polzin A, Dannenberg L, Sophia Popp V, Kelm M, Zeus T. Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after interventional patent foramen ovale/ atrium septum defect closure. *Platelets*. Juni 2016;27(4):317–21.