

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Κρυπτογενές Παροδικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Μετά Από Διαδερμική Σύγκλειση Μεσοκολπικού Ελλείμματος

ΠΕΤΡΟΣ ΔΑΡΔΑΣ¹, ΒΛΑΣΣΗΣ ΝΙΝΙΟΣ¹, ΝΙΚΟΣ ΜΕΖΙΛΗΣ¹, ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ ΘΕΟΦΙΛΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΤΣΙΚΑΛΕΡΗΣ¹, ΣΩΤΗΡΗΣ ΔΑΡΔΑΣ¹, ΒΑΣΙΛΗΣ ΘΑΝΟΠΟΥΛΟΣ²

¹Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη, ²Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών Αγία Σοφία, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Μεσοκολπικό έλλειμμα, ανοικτό ωοειδές τρήμα, διαδερμική σύγκλειση, συσκευή amplatzer device, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας ασθενούς η οποία υποβλήθηκε σε διαδερμική σύγκλειση ενός δευτερογενούς μεσοκολπικού ελλείμματος (atrial septal defect - ASD) με συσκευή Amplatzer, οι διαστάσεις της οποίας ήταν μικρότερες από αυτές που χρειαζόταν για το συγκεκριμένο έλλειμμα. Μια εβδομάδα και ένα μήνα αργότερα η ασθενής εμφάνισε δύο παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Το τρισδιάστατο Διοισοφάγειο Υπερηχοκαρδιογράφημα (3D-TEE) αποκάλυψε την ύπαρξη ενός εναπομείναντος ανοικτού ωοειδούς τρήματος (patent foramen ovale - PFO) με θετική δοκιμασία μικροφυσαλλίδων (bubble test). Η ασθενής κατόπιν υποβλήθηκε σε νέα επιτυχή διαδερμική τοποθέτηση συσκευής-ομπρέλας Amplatzer για τη σύγκλειση του PFO υπό την καθοδήγηση ακτινοσκόπησης και ταυτόχρονης διενέργειας 3D-TEE. Ο ακριβής καθορισμός του μεγέθους και της μορφολογίας των ASD και PFO καθώς και η κατάλληλη επιλογή του μεγέθους των συσκευών σύγκλεισης αποτελούν το κλειδί στην επιτυχή διαδερμική σύγκλειση. Το 3D-TEE είναι μια καινοτόμος σύγχρονη διαγνωστική τεχνική, η οποία προσφέρει τη δυνατότητα της τρισδιάστατης και λεπτομερούς περιγραφής του καρδιακού ελλείμματος καθώς επίσης και την ακριβή τοποθέτηση της συσκευής.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 17 Ματίου 2010
 Ημερ. αποδοχής:
 15 Ματίου 2010

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Πέτρος Δάρδας

Κλινική Άγιος Λουκάς,
 Πανόραμα, 552 36
 Θεσσαλονίκη
 e-mail: pdardas@otenet.gr

Η διαδερμική σύγκλειση των δευτερογενών ASDs και των PFOs έχει πλέον εδραιωθεί ως κατάλληλη θεραπεία.¹ Είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος με εξαιρετικά ποσοστά βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης επιτυχίας,² με την προϋπόθεση όμως ότι το έλλειμμα είναι κατάλληλο για διαδερμική σύγκλειση και ότι η συσκευή τοποθετείται σωστά.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς που υφίστανται ένα κρυπτογενές ΑΕΕ, το οποίο αποδόθηκε στην ύπαρξη PFO, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης δεύτερου ΑΕΕ παρά τη λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.³⁻⁶ Η ετήσια επίπτωση ΑΕΕ στους ασθενείς αυτούς ποικίλει από 0-15%.⁷⁻¹⁰ Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος στην περίπτωση που το PFO συν-

δυάζεται με την ύπαρξη ανευρύσματος του μεσοκολπικού διαφράγματος.^{5,11,12} Ο πιθανότερος μηχανισμός του ΑΕΕ στους ασθενείς αυτούς είναι η παράδοση εμβολή διαμέσου του PFO.¹³ Η διαδερμική σύγκλειση του PFO είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματική με τη φαρμακευτική θεραπεία στην πρόληψη νέου ΑΕΕ. Επιπλέον, η διαδερμική σύγκλειση είναι αποτελεσματικότερη συγκριτικά με τη φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με περισσότερα από ένα ΑΕΕ.¹⁴

Οι συσκευές-ομπρέλες Amplatzer® (AD) Amplatzer (AGA, Medical Corporation, Golden Valley, MN, USA) έχουν πάρει την έγκριση του FDA για τη χρήση τους στη διαδερμική σύγκλειση των ASDs και των PFOs. Σήμερα οι συσκευές αυτές είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενες για

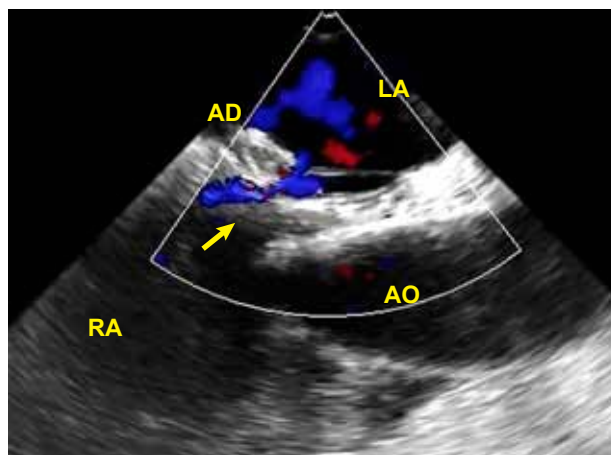
τη διαδερμική σύγκλειση των ASDs.¹⁵ Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής είναι πολύ ενθαρρυντικά.^{16,17} Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας 34 ετών ασθενούς η οποία εμφάνισε δύο επεισόδια παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων μια εβδομάδα και ένα μήνα μετά τη διαδερμική σύγκλειση ενός δευτερογενούς ASD, λόγω της παρουσίας ενός PFO.

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

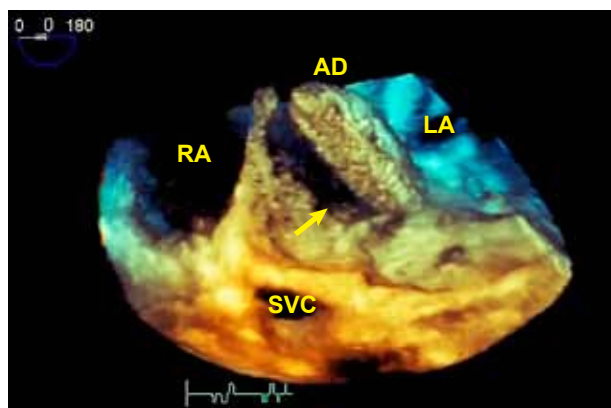
Γυναίκα 34 ετών, με εικόνα υπερφόρτωσης όγκου στις δεξιές κοιλότητες, υποβλήθηκε σε ανεπίπλεκτη διαδερμική σύγκλειση ενός δευτερογενούς ASD με τη χρήση μιας συσκευής Amplatzer 18 mm. Η ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο λαμβάνοντας ασπιρίνη 100 mg ημερησίως. Μια εβδομάδα αργότερα η ασθενής εμφάνισε ένα παροδικό ΑΕΕ (στιγμαία απώλεια όρασης- παροδική αμαύρωση- του δεξιού ματιού). Το 2D-TEE έθεσε την υπόνοια της πιθανής ύπαρξης θρόμβου στην επιφάνεια της συσκευής από την πλευρά του αριστερού κόλπου και για το λόγο αυτό η ασθενής τέθηκε άμεσα σε αγωγή με ασενοκουμαρόλη με τιμή-στόχο του INR 2-2,5. Ένα μήνα αργότερα και παρά το γεγονός ότι η ασθενής ήταν υπό πλήρη αντιπηκτική αγωγή (σε διαδοχικές μετρήσεις η τιμή του INR ήταν μεταξύ 2,5-3), η ασθενής υπέστη και δεύτερο παροδικό ΑΕΕ.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε 2D (Εικόνα 1) και 3D (Εικόνα 2) TEE το οποίο αποκάλυψε την παρουσία ενός εναπομείναντος PFO το οποίο παρέμεινε ακάλυπτο από τη συσκευή σύγκλεισης του ASD, με θετική δοκιμασία μικροφουσαλλίδων (Valsalva bubble test) και χωρίς να απεικονίζεται θρόμβος εντός των καρδιακών κοιλοτήτων και πάνω στις δύο επιφάνειες της συσκευής. Η τρισδιάστατη εικόνα αποκάλυψε ότι οι δύο δίσκοι της συσκευής σύγκλεισης του ASD απέτυχαν να καλύψουν από την πρόσθια και πάνω πλευρά το δευτερογενές διάφραγμα, καλύπτοντας μόνο το πρωτογενές διάφραγμα. Εξαιτίας του βάρους της συσκευής, το προηγουμένως αδιάγνωστο PFO, αυξήθηκε περαιτέρω σε μέγεθος επιτρέποντας την ευρεία διέλευση μικροφουσαλλίδων κατά τη διάρκεια χειρισμού Valsalva. Επομένως, το εναπομείναν PFO αποτέλεσε το υπόστρωμα για τη δημιουργία θρόμβου και την οδό επικοινωνίας του δεξιού με τον αριστερό κόλπο και κατά συνέπεια το λόγο των παροδικών ΑΕΕ.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε δεύτερη επέμβαση και έγινε επιτυχής διαδερμική σύγκλειση PFO χρησιμοποιώντας συσκευή σύγκλεισης Amplatzer των

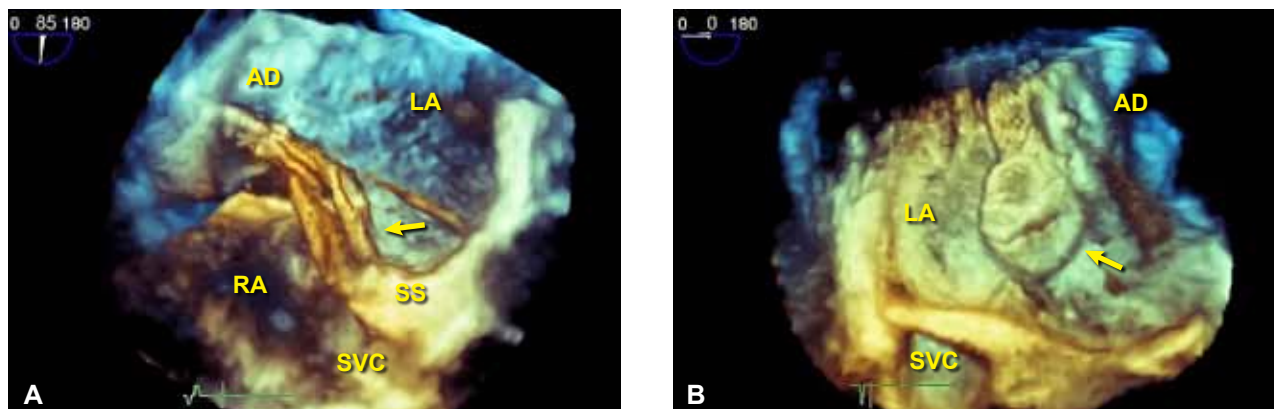


Εικόνα 1. Επιμήκης μέσο-οισοφαγική τομή στις 900 που απεικονίζει την αριστερό-δεξιά γραμμική ροή διαμέσου του PFO. Η συσκευή Amplatzer απεικονίζεται κάτω από το έλλειμμα. (AD: Συσκευή Amplatzer, AO: Αορτή, LA: Αριστερός Κόλπος, RA: Δεξιός Κόλπος).



Εικόνα 2. 3D TEE εικόνα σε πραγματικό χρόνο που απεικονίζει την ύπαρξη ενός μεγάλου σε εύρος PFO το οποίο εκτείνεται προς τα πάνω και πίσω. Το PFO παραμένει ανοικτό λόγω του γεγονότος ότι η συσκευή Amplatzer που τοποθετήθηκε για τη σύγκλειση του ASD είχε μικρότερο του αναγκαίου μέγεθος με αποτέλεσμα να μην καλύπτει ολόκληρο το δευτερογενές μεσοκοιλιακό διάφραγμα και να καλύπτει μερικώς μόνο το δευτερογενές έλλειμμα. (AD: Συσκευή Amplatzer, LA: Αριστερός Κόλπος, RA: Δεξιός Κόλπος, SVC: Άνω Κοίλη Φλέβα).

25 mm. Η διαδικασία έγινε υπό την καθοδήγηση ακτινοσκόπησης και του 2D/3D TEE. Οι 2D και 3D (Εικόνα 3) TEE εικόνες επιβεβαίωσαν την πλήρη σύγκλεισή του (η δεύτερη συσκευή σύγκλεισης του PFO τοποθετήθηκε πάνω στην προϋπάρχουσα συσκευή του ASD). Η ασθενής τέθηκε σε ασπιρίνη 325 mg ημερησίως για 6 μήνες. Τρία χρόνια μετά την επέμβαση η ασθενής παραμένει ασυμπτωματική και ελεύθερη θρομβοεμβολικών επεισοδίων.



Εικόνα 3. 3D TEE εικόνα σε πραγματικό χρόνο που απεικονίζει τη σχετική θέση της συσκευής Amplatzer του PFO σε σχέση με την προϋπάρχουσα συσκευή σύγκλεισης του ASD. Οι δύο δίσκοι «αγκαλιάζουν» το δευτερογενές μεσοκολπικό διάφραγμα και τις επιφάνειες της πρώτης συσκευής σύγκλεισης (AD) και από τις δύο κοιλιακές πλευρές, κλείνοντας με τον τρόπο αυτό το PFO. (AD: Η πρώτη συσκευή Amplatzer, LA: Αριστερός Κόλπος, RA: Δεξιός Κόλπος, SVC: Άνω Κοίλη Φλέβα).

Συζήτηση

Η διαδερμική σύγκλειση των ASDs έχει συγκρίσιμο ποσοστό επιτυχίας με τη χειρουργική θεραπεία και πλεονεκτεί έναντι της δεύτερης στο ότι έχει λιγότερες επιπλοκές.^{18,19} Με βάση τις τρέχουσες οδηγίες η διαδερμική σύγκλειση έχει ένδειξη για τη σύγκλειση αιμοδυναμικά σημαντικών ASDs (με εικόνα υπερφόρτωσης όγκου των δεξιών κοιλοτήτων) με την προϋπόθεση ότι υπάρχει ικανοποιητικού μεγέθους απομεινόμενα περιμέτρος του μεσοκολπικού διαφράγματος (rims) γύρω από το ASD έτσι ώστε η συσκευή σύγκλεισης να μην έρχεται σε επαφή με την άνω και κάτω κοίλη φλέβα καθώς επίσης και με την τριγλώχινα και τη μιτροειδή βαλβίδα.²⁰

Οι συσκευές σύγκλεισης Amplatzer είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές.²¹ Η περί-επεμβατικές επιπλοκές είναι σπάνιες και οι μακροχρόνιες ακόμη σπανιότερες.²²⁻²⁴ Κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την τοποθέτηση της συσκευής έχει αναφερθεί μια αυξημένη επίπτωση αρρυθμιών (συνήθως παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή) χωρίς όμως κλινικές συνέπειες.²⁴ Ο πρώιμος ή αργότερος εμβολισμός της συσκευής λόγω της κακής τοποθέτησής της, οφείλεται συνήθως στη χρήση μικρότερων συσκευών και στην έλλειψη επαρκούς περιμέτρου ιστού (rims) γύρω από το μεσοκολπικό έλλειμμα.²⁵ Η συχνότητα δημιουργίας θρόμβων πάνω στην επιφάνεια των συσκευών Amplatzer είναι πολύ μικρή.²⁶ Οι επιπλοκές που χρήζουν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση (αιμοπερικάρδιο, εμβολή της συσκευής και καρδιακός επιπωματισμός) είναι μόνο 0,9%.²⁰ Η επίπτωση της εναπομείναντος επικοινωνίας μεταξύ των δύο κόλπων

(residual shunt) είναι πολύ χαμηλή και συνδέεται με την παρουσία μεγάλων και πολλαπλών ελλειμμάτων και τη χρήση πολλαπλών συσκευών.²⁷

Στη δική μας ασθενή η πρώτη συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκλειση του ASD ήταν μικρότερου του αναγκαίου μεγέθους και δεν κάλυπτε το δευτερογενές μεσοκολπικό διάφραγμα από την πρόσθια και άνω πλευρά του, περιοριζόμενη μόνο στην πλήρη κάλυψη του πρωτογενούς διαφράγματος. Εξαιτίας του βάρους της συσκευής, το προηγούμενος αδιάγνωστο PFO, αυξήθηκε περαιτέρω σε μέγεθος επιτρέποντας την ευρεία διέλευση μικροφυσαλλίδων κατά τη διάρκεια του χειρισμού Valsalva. Το PFO ήταν τελικά αυτό που προκάλεσε τα δύο παροδικά AEE λόγω δύο πιθανών μηχανισμών: (α) των μεταβολών στην ανατομία της περιοχής λόγω της τοποθέτησης της πρώτης συσκευής και (β) η ανατομική σχέση της πρώτης συσκευής με το PFO ίσως αποτέλεσε το υπόβαθρο για το σχηματισμό θρόμβου.

Το PFO έχει συνδεθεί με την εμφάνιση κρυπτογενών AEE.²⁸ Πράγματι υπάρχει μια αυξημένη επίπτωση του PFO στην ομάδα των ασθενών με κρυπτογενή AEE (44-66%) συγκριτικά με την ομάδα των υγιών (9-27%).²⁸ Λόγω της μορφολογίας σαν τούνελ του PFO, θεωρείται ότι ο θρόμβος σχηματίζεται εντός του PFO (*in-situ* θρόμβωση).²⁸ Τα υποτροπιάζοντα AEE έχουν συνδεθεί με την ύπαρξη PFO όπως επίσης και με την παρουσία ανευρύσματος του μεσοκολπικού διαφράγματος.²⁹ Οι θεραπευτικές επιλογές δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με PFO που υπέστησαν AEE περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή (αντιαμοπεταλιακά ή από του στόματος αντιπηκτικά) και τη διαδερμική ή τη χειρουργική σύ-

γκλειση του ελλείμματος. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες η αντιμετώπιση των ασθενών με PFO που υπέστησαν ΑΕΕ είναι η χορήγηση αντιαμιοπεταλικής αγωγή (Class IIa, Level of Evidence C).³⁰ Η σύγκλειση του PFO ενδείκνυται σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενα ΑΕΕ παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία (Class IIb, Level of Evidence C).³⁰ Η δική μας ασθενής παρά τη λήψη ασπιρίνης και αντιπηκτικής αγωγής υπέστη δύο παροδικά ΑΕΕ. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε η σύγκλειση του PFO ως οριστική θεραπευτική λύση.

Στις μέρες μας η εκτίμηση ενός μεσοκοιλιακού ελλείμματος πριν τη σύγκλειση (μέγεθος ελλείμματος, κατεύθυνση ροής διαμέσου της επικοινωνίας, σχέση του ελλείμματος με τις παρακείμενες ανατομικές δομές) αλλά και η παρακολούθηση μετά την εμφύτευση της συσκευής (θέση συσκευής, παρουσία θρόμβου, ύπαρξη εναπομείναντος επικοινωνίας) γίνεται με τη 2D TEE.³¹ Παρόλο αυτά, τα ASDs συχνά έχουν πολύπλοκη γεωμετρία η οποία μπορεί να είναι ελλειπτική ή επιμήκης, ενώ μπορεί να υπάρχουν και πολλαπλά ελλείμματα³² καθιστώντας τη λεπτομερή απεικόνιση τους με το 2D TEE δύσκολη και ανακριβή. Το 2D TEE υποεκτιμά της διαστάσεις του ASD στον επιμήκη άξονα και τις υπερεκτιμά στο βραχύ.³³ Το 3D TEE ξεπερνά αυτούς τους περιορισμούς επιτρέποντας την ακριβή και λεπτομερή απεικόνιση των ASDs. Στη δική μας περίπτωση το 3D TEE σε πραγματικό χρόνο διευκόλυνε τη διάγνωση του PFO και την ακριβή τοποθέτηση της δεύτερης συσκευής.

Συζήτηση

Στο περιστατικό που παρουσιάζουμε η μικρότερη μεγέθους, συγκριτικά με το μέγεθος του ASD, συσκευή που χρησιμοποιήθηκε ήταν η αιτία της αναποτελεσματικής σύγκλεισης του δευτερογενούς ASD. Η αναγνώριση του εναπομείναντος PFO ήταν δυσχερής και έγινε ευκολότερη με τη χρήση του 3D TEE. Το PFO ήταν κλινικά σιωπηρό πριν τη σύγκλειση του ASD, αλλά οδήγησε σε δύο εμβολικά ΑΕΕ μετά την τοποθέτηση της συσκευής Amplatzer. Για το λόγο αυτό προχωρήσαμε σε επιτυχή διαδερμική σύγκλειση του PFO χρησιμοποιώντας μια δεύτερη συσκευή, υπό τη συνεχή καθοδήγηση του 3D TEE. Η ακριβής εκτίμηση και απεικόνιση της μορφολογίας του ASD και η κατάλληλη επιλογή της συσκευής σύγκλεισης αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιτυχή διαδερμική σύγκλειση. Το 3D TEE σε πραγματικό χρόνο είναι συμπληρωματική μέθοδος του 2D TEE για την εκτίμηση της μορφολογίας και την κα-

θοδήγηση τοποθέτησης της συσκευής σύγκλεισης του ASD αυξάνοντας την επιτυχία και μειώνοντας τις επιπλοκές της διαδερμικής σύγκλεισης των ASDs και των PFOs.

Βιβλιογραφία

- Holzer R, Hijazi ZM. Interventional approach to congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19: 84-90.
- Opatowsky AR, Landzberg MJ, Kimmel SE, Webb GD. Percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect in adults: the impact of clinical variables and hospital procedure volume on in-hospital adverse events. *Am Heart J*. 2009; 157: 867-874.
- 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*. 2002; 105: 2625-2631.
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Neurology*. 1996; 46: 1301-1305.
- Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. Am Heart J*. 1995; 130: 1083-1088.
- Nedelchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 347-350.
- Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. *Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. Stroke*. 1994; 25: 782-786.
- Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol*. 1999; 15: 57-64.
- Murat TE. Devices to reduce stroke. *J Invasive Cardiol*. 2004; (Suppl): 54-58.
- Sievert H. Patent foramen ovale: The jury is still out. *Eur Heart J*. 2004; 25: 361-362.
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999; 99: 1942-1944.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1740-1746.
- Srivastava, Payment MF. Images in clinical medicine. Paradoxical embolism-thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 1997; 337: 681.
- Windecker S, Wahl A, Nedelchev K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 750-758.
- Masura J, Gavora P, Formanek A, Hijazi ZM. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder: initial human experience. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997; 42: 388-393.

16. Berger F, Ewert P, Björnstad PG, et al. Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Young*. 1999; 9: 468-473.
17. Fischer G, Stieh J, Uebing A, Hoffmann U, Morf G, Kramer HH. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart*. 2003; 89: 199-204.
18. Losay J, Petit J, Lambert V, et al. Percutaneous closure with Amplatzer device is a safe and efficient alternative to surgery in adults with large atrial septal defects. *Am Heart J*. 2001; 142: 544-548.
19. Dardas PS, Ninios VN, Mezilis NE, Tsikaderis DD, Thanopoulos VD. Percutaneous closure of atrial septal defects: immediate and mid-term results. *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51: 104-112.
20. Majunke N, Bialkowski J, Wilson N, et al. Closure of atrial septal defect with the Amplatzer septal occluder in adults. *Am J Cardiol*. 2009; 15: 550-554.
21. Rao PS. When and how should atrial septal defects be closed in adults? *J Invasive Cardiol*. 2009; 21: 76-82.
22. Chessa M, Carminati M, Butera G, et al. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1061-1065.
23. Masura J, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 505-507.
24. Hill SL, Berul CI, Patel HT, et al. Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000; 4: 469-474.
25. Levi DS, Moore JW. Embolization and retrieval of the Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004; 61: 543-547.
26. Krumdordf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 302-309.
27. Everett AD, Jennings J, Sibinga E, Owada C, Lim DS, Cheatham J, et al; Community use of the amplatzer atrial septal defect occluder: results of the multicenter MAGIC atrial septal defect study. *Pediatr Cardiol*. 2009; 30: 240-247.
28. Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1768-1776.
29. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke*. 1994; 25: 582-586.
30. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006; 114: 113: e409-449.
31. Acar P, Saliba Z, Bonhoeffer P, Sidi D, Kachaner J. Assessment of the geometric profile of the Amplatzer and Cardioseal septal occluders by three dimensional echocardiography. *Heart*. 2001; 85: 451-453.
32. Acar P, Saliba Z, Bonhoeffer P, et al. Influence of atrial septal defect anatomy in patient selection and assessment of closure with the Cardioseal device; a three-dimensional transesophageal echocardiographic reconstruction. *Eur Heart J*. 2000; 21: 573-581.
33. Lodato JA, Cao QL, Weinert L, et al. Feasibility of real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography for guidance of percutaneous atrial septal defect closure. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10: 543-548.