

## Κλινική Έρευνα

## Διαδερμική Σύγκλειση Μεσοκολπικών Ελλειμμάτων: Άμεσα και Μεσοπρόθεσμα Αποτελέσματα

ΠΕΤΡΟΣ ΔΑΡΔΑΣ<sup>1</sup>, ΒΛΑΣΗΣ ΝΙΝΙΟΣ<sup>1</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΕΖΙΛΗΣ<sup>1</sup>, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΙΚΑΔΕΡΗΣ<sup>1</sup>,  
ΑΝΔΡΕΑΣ ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>, ΒΑΣΙΛΗΣ ΘΑΝΟΠΟΥΛΟΣ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Καρδιολογικό Τμήμα, Κλινική Αγίου Λουκάς, Θεσσαλονίκη,

<sup>2</sup>Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη,

<sup>3</sup>Καρδιολογικό τμήμα Νοσοκομείου Παιδών Αγία Σοφία, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Μεσοκολπικά  
ελλείμματα,  
διαδερμική  
σύγκλειση.**

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
2 Ιανουαρίου 2009  
Ημερ. αποδοχής:  
12 Ιανουαρίου 2009

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Πέτρος Δάρδας

Βίτσι 21 Πανόραμα  
552 36 Θεσσαλονίκη  
e-mail:  
[pdardas@otenet.gr](mailto:pdardas@otenet.gr)

**Εισαγωγή:** Η διαδερμική σύγκλειση του δευτερογενούς μεσοκολπικού ελλείμματος και του ανοικτού ωοειδούς τρήματος αποτελεί μία διαρκώς αυξανόμενη και κοινά αποδεκτή θεραπεία. Στη παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε την εμπειρία των άμεσων και μεσοπρόθεσμων αποτελεσμάτων από την χρήση της παραπάνω συσκευής.

**Μέθοδοι-Αποτελέσματα:** Μελετήθηκαν 103 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλειση μεσοκολπικού ελλείμματος (δευτερογενούς ελλείμματος και ανοικτού ωοειδούς τρήματος) στο εργαστήριό μας (30 άρρενες, μέση ηλικία 37 + 15,5, μέσος χρόνος παρακολούθησης 21,7 + 15 μήνες). Η εμφύτευση ήταν επιτυχής στους 102 από τους παραπάνω ασθενείς (άμεση πλήρης σύγκλειση 100%). 69 ασθενείς (μέση ηλικία 36,3 + 17,1, 81% θήλεις) υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλειση δευτερογενούς μεσοκολπικού ελλείμματος. 33 ασθενείς με μέση ηλικία 3,1 + 11,5, (16 θήλεις και 17 άρρενες), υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλειση ανοικτού ωοειδούς τρήματος λόγω «κρυπτογενών» εγκεφαλικών επεισοδίων. Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης (θάνατος, εμβολή συσκευής ή ανάγκη για άμεση καρδιοχειρουργική επέμβαση). Ελάσσονες επιπλοκές καταγράφηκαν σε 8 (7,7%) ασθενείς (αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας φλέβας, παροδική ανύψωση του ST διαστήματος στις κατώτερες επαγωγές, παροδική εκτακτοσυστολική αρρυθμία). 5 ασθενείς (5%), εμφάνισαν παροδική ανύψωση του ST διαφράγματος στις κατώτερες απαγωγές πιθανά λόγω εμβολής αέρος. Η επιπλοκή αυτή αποκαταστάθηκε σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 3 λεπτών. Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε σε όλο το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (21,7 + 14,8 μήνες) μείζων επιπλοκή (καρδιακή ρήξη, εμβολή συσκευής, σχηματισμός θρόμβου, θρομβοεμβολή ή λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα). Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με διαδερμική σύγκλειση ανοικτού ωοειδούς τρήματος δεν εμφανίστηκε υποτροπή του καρδιογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 24,3 + 14,5 μηνών.

**Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής με μέγιστο χρόνο παρακολούθησης 4 χρόνια δείχνουν ότι οι συσκευές σύγκλεισης τύπου Amplatzer μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια και εξαιρετικά αποτελέσματα για την μη χειρουργική θεραπεία ασθενών με δευτερογενή ελλείμματα του μεσοκολπικού διαφράγματος.

Η επιλογή των κατάλληλων ασθενών και του μεγέθους της συσκευής σύγκλεισης με βάση τα ανατομικά χαρακτηριστικά και την διάμετρο του ελλείμματος αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία και την ασφάλεια της μεθόδου.

**Η** διαδερμική σύγκλειση του δευτερογενούς μεσοκολπικού ελλείμματος και του ανοικτού ωοειδούς τρήματος αποτελεί μία διαρκώς αυξανόμενη και κοινά αποδεκτή θεραπεία.<sup>1</sup> Είναι πλέον γνωστό ότι ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο σχετίζεται με ανοιχτό ωοειδές τρήμα, βρίσκονται σε κίνδυνο υποτροπής παρά την λήψη φαρμακευτικής αγωγής.<sup>2-5</sup> Η συχνότητα υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς αυτούς ποικίλει από 0-15% ανά έτος.<sup>6-9</sup> Ο κίνδυνος αυτός είναι ιδιαίτερα αυξημένος στους ασθενείς με συνδυασμό ανοικτού ωοειδούς τρήματος και ανευρύσματος μεσοκολπικού διαφράγματος.<sup>4,10,11</sup> Ο πιθανότερος μηχανισμός δημιουργίας εγκεφαλικού επεισοδίου στους παραπάνω ασθενείς είναι η παράδοση εμβολή διαμέσου του ανοικτού ωοειδούς τρήματος.<sup>12</sup> Η διαδερμική σύγκλειση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος εμφανίζεται να είναι τουλάχιστον τόσο αποτελεσματική όσο και η φαρμακευτική αγωγή στην πρόληψη υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφανίζεται δε να είναι πιο αποτελεσματική από την φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με πλήρη σύγκλειση του ελλείμματος και ιστορικό περισσότερου του ενός εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>13</sup>

Η μόνη συσκευή που έχουν μέχρι τώρα έχει λάβει την έγκριση του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων (FDA) για διαδερμική σύγκλειση δευτερογενών μεσοκολπικών ελλειμμάτων και ανοικτού ωοειδούς τρήματος είναι η συσκευή Amplatzer Septal Occluder (ASO) και Amplatzer PFO Occluder (APF OO), αντίστοιχα (AGA, Medical Cooperation, Golden Valley, MN). Η συσκευή αυτές αποτελούν επί του παρόντος τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες συσκευές διαδερμικής σύγκλεισης των μεσοκολπικών ελλειμμάτων.<sup>14</sup> Τα αποτελέσματα της διαδερμικής σύγκλεισης με την παραπάνω συσκευή είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.<sup>15,16</sup> Στη παρούσα μελέτη, πρώτη στην Ελληνική βιβλιογραφία, παρουσιάζουμε την εμπειρία των άμεσων και μεσοπρόθεσμων αποτελεσμάτων από την χρήση της παραπάνω συσκευής.

## Μέθοδοι

### Ομάδα Ασθενών

Από τον Απρίλιο του 2004 έως τον Απρίλιο του 2008, 103 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλειση μεσοκολπικού ελλείμματος (δευτερογενούς ελλείμματος και ανοικτού ωοειδούς τρήματος) στο

εργαστήριό μας (30 άρρενες, μέση ηλικία 37+15,5, μέσος χρόνος παρακολούθησης 21,7+15 μήνες).

Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση πριν από τη διαδερμική σύγκλειση και παρακολουθούνται τακτικά στα εξωτερικά ιατρεία.

### Ασθενείς με δευτερογενές μεσοκολπικό έλλειμμα

Οι αρχικές ενδείξεις για σύγκλειση του δευτερογενούς μεσοκολπικού ελλείμματος ήταν: Α) Ευμέγεθες έλλειμμα με shunt (Qp/Qs) μεγαλύτερο 1.5/1 Β) Διάταση δεξιών κοιλοτήτων και Γ) Ανάπτυξη συμπτωμάτων. Η επιλογή ασθενών για διαδερμική σύγκλειση βασίστηκε στη μορφολογία των ελλειμμάτων καθώς και στην παρουσία ικανού ιστού γύρω από το έλλειμμα και κυρίως στο κατώτερο και οπίσθιο τμήμα του ελλείμματος. Η παραπάνω εκτίμηση έγινε με τη χρήση διοισοφαγίου υπερηχογραφήματος 2D (σε όλους τους ασθενείς) και 3D (στους 32 τελευταίους ασθενείς).

### Ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα

Η αρχική ένδειξη για σύγκλειση ανοικτού ωοειδούς τρήματος ήταν το ιστορικό μονήρους ή πολλαπλών καρδιογενών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η διάγνωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου βασίστηκε σε συμπτώματα και σημεία αιφνιδίως εισβάλλοντος νευρολογικού ελλείμματος καθώς και στα αντίστοιχα ευρήματα στην αξονική τομογραφία ή στην μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου. Παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίστηκε σαν ένα εντοπισμένο εγκεφαλικό έλλειμμα το οποίο αποκαταστάθηκε πλήρως μέσα σε 24 ώρες. Όλοι οι ασθενείς με πιθανό κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο υποβλήθηκαν σε Doppler καρωτίδων και σπονδυλοβασικών αρτηριών, σε ενδοκράνιο Doppler, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διαθωρακικό υπερηχογράφημα και διοισοφαγίο υπερηχογράφημα με ταυτόχρονη έγχυση μικροφυσαλιδώδους ορού κατά τη δοκιμασία Valsalva. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο θεωρήθηκε αποτέλεσμα παράδοξης εμβολής κάτω από τρεις προϋποθέσεις: 1) Παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος με ή χωρίς συνοδό παρουσία ανευρύσματος μεσοκολπικού διαφράγματος, με αυτόματη ή προκλητή δεξιά-αριστερή επικοινωνία, 2) Κλινικά και αγγειογραφικά επιβεβαιωμένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο και 3) Αποκλεισμός κάθε άλλης εμφανούς πηγής εμβολικού επεισοδίου.

## Διάγνωση παράδοξης εμβολής από το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα

Η διάγνωση του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος με ή χωρίς συνοδό ανεύρυσμα μεσοκολπικού διαφράγματος βασίστηκε στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (2D και 3D) με ταυτόχρονη έγχυση μικροφυσαλιδώδους ορού στη διάρκεια και στο τέλος της δοκιμασίας Valsalva σε όλους του ασθενείς. Το ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος ορίστηκε σαν παρουσία περισσειας ιστού στο μεσοκολπικό διάφραγμα με κυματοειδή μορφή και απόσταση διαδρομής μεγαλύτερης των 10mm από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο.<sup>10</sup> Αυτόματη ή προκλητή δεξιό-αριστερή επικοινωνία υπολογίστηκε ημι-ποσοτικά ανάλογα με το βαθμό φυσαλίδων που διαπέρασαν τον αριστερό κόλπο διαμέσου του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος: Μικρού (1-5 φυσαλίδες), μετρίου (6-20 φυσαλίδες) και σοβαρού βαθμού (περισσότερες από 20 φυσαλίδες).<sup>17</sup>

### Περιγραφή συσκευών Amplatzer

*Amplatzer Septal Occluder (ASO)*. Η συσκευή αυτή αποτελείται από 2 αυτοεκπτυσσόμενους δίσκους κατασκευασμένους από λεπτό σύρμα νιτινόλης, που συνδέονται με μία βραχεία συνδετική μέση (4 mm) αντιστοιχούσα στο πάχος του μεσοκολπικού διαφράγματος. Ο αριστερός και δεξιός δίσκος είναι 14 mm και 10 mm μεγαλύτεροι, αντίστοιχα, από την διάμετρο της συνδετικής μέσης. Η συσκευή περιέχει ίνες Dacron. Η ASO είναι διαθέσιμη σε μεγέθη 4-40 mm, που αντιστοιχούν στην διάμετρο της συνδετικής μέσης, και προωθείται στην καρδιά από την μηριαία φλέβα μέσα από ένα μακρύ θηκάρι 7-12 F (σύστημα απελευθέρωσης). Για την προώθηση της στο σύστημα απελευθέρωσης η ASO βιδώνεται σε ένα μεταλλικό σύρμα πάχους 0.038-in και τοποθετείται μέσα σε ένα ειδικό βραχύ θηκάρι (θηκάρι φόρτωσης).

*Amplatzer PFO Occluder (APFOO)*. Η συσκευή απόφραξης ανοιχτού ωοειδούς τρήματος είναι μια τροποποίηση της ASO, αποτελείται από 2 δίσκους νιτινόλης με μια λεπτή συνδετική μέση μήκους 3 mm. Ο δεξιός δίσκος είναι μεγαλύτερος από τον αριστερό δίσκο. Κατά τον χρόνο της μελέτης η APFOO ήταν διαθέσιμη σε μέγεθος 25 mm και 35 mm (διάμετρος δεξιού δίσκου), αντίστοιχα.

### Τεχνική εμφύτευσης

Το πρωτόκολλο για την τεχνική εμφύτευσης έχει πε-

ριγραφεί λεπτομερειακά σε προηγούμενες μελέτες.<sup>14</sup> Η επιλογή του μεγέθους της ASO (διάμετρος μέσης) έγινε με βάση την μετροηθείσα διάμετρο του ελλείμματος με ειδικό καθετήρα-μπαλόνι υπό διάταση (εμφάνιση χαρακτηριστικής εντομής στο μπαλόνι) κάτω υπό ακτινοσκοπική-ηχοκαρδιογραφική (TEE) καθοδήγηση. Σε ασθενείς με ανοιχτό ωοειδές τρήμα η συσκευή επιλογής ήταν η APFOO μεγέθους 25 mm. Η συσκευή 35 mm επιλέχθηκε μόνο για την απόφραξη ανοιχτών ωοειδών τρημάτων με συνοδό ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος μεγάλου σε μήκος ( $\geq 20$  mm) Η όλη επέμβαση γίνεται με παρακολούθηση διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφήματος. Η πληρότητα σύγκλεισης του ελλείμματος ελέγχεται λεπτομερώς πριν από την αποδέσμευση του καθετήρα προώθησης. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης και πάντα με τη χρήση διοισοφαγείου υπερηχογραφήματος ελέγχεται το σχήμα της συσκευής, ο πιθανός σχηματισμός θρόμβων επί ή γύρω από τη συσκευή και λεπτομερειακή χαρτογράφηση με έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα για ανίχνευση πιθανών ελλειμμάτων. Επίσης πριν από την αποδέσμευση του καθετήρα προώθησης ελέγχονται οι σχέσεις της συσκευής με τις κολποκοιλιακές βαλβίδες, τις πνευμονικές φλέβες, την άνω και κάτω κοίλη φλέβα καθώς και τον στεφανιαίο κόλπο. Εφόσον τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά η συσκευή αποδεσμεύεται από τον καθετήρα προώθησης.

### Πρωτόκολλο παρακολούθησης ασθενών

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγωγή με ασπιρίνη 3mg/kg βάρους για χρονικό διάστημα 6 μηνών μέχρι την πλήρη ενδοθηλιοποίηση της συσκευής. Στις 24 ώρες υποβλήθηκαν σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος και διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Διαθωρακικό 2D και 3D υπερηχογράφημα διενεργήθηκε στον 1<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> μήνα παρακολούθησης. Στον 6<sup>ο</sup> μήνα, μέρος των ασθενών υποβλήθηκε σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα αφού είχε προηγηθεί πλήρης έλεγχος με 2D και 3D διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Σε περίπτωση που η διαθωρακική 2D και η 3D υπερηχογραφική εικόνα ήταν απόλυτα ικανοποιητική χωρίς παρουσία υπολειπόμενου shunt οι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Μετά το εξάμηνο οι ασθενείς παρακολουθούνται περιοδικά ανά 6 μήνες έως 1 έτος με κλινική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα και διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Οι ασθενείς μετά από διαδερμική σύγκλειση ανοιχτού ωοειδούς  $\pm$  ανευρύσματος μεσοκολπικού διαφράγματος και πι-



θανή υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου αξιολογήθηκαν κλινικά από τον νευρολόγο και υποβλήθηκαν σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

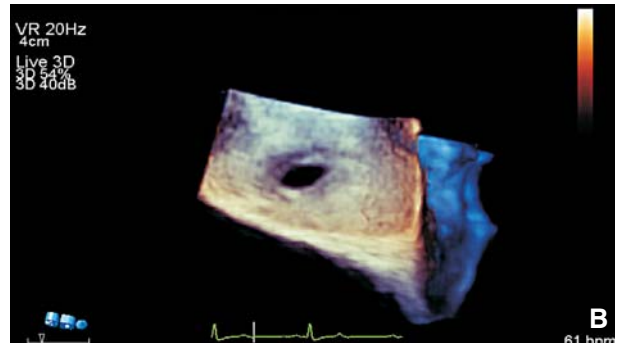
Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  SD όπου αυτό επιβάλλεται.

**Αποτελέσματα**

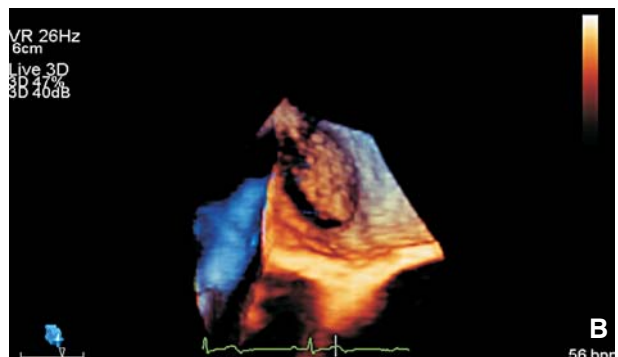
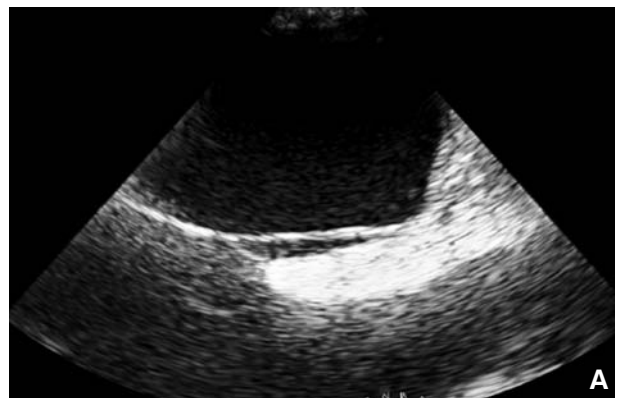
Από τον Απρίλιο 2004 έως Απρίλιο 2008 103 ασθενείς οδηγήθηκαν στο εργαστήριο για σύγκλιση μεσοκολπικών ελλειμμάτων. Η εμφύτευση ήταν επιτυχής στους 102 από τους παραπάνω ασθενείς (άμεση πλήρης σύγκλιση 100%). 69 ασθενείς (μέση ηλικία 36,3+17,1, 81% θήλεις) υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλιση δευτερογενούς μεσοκολπικού ελλείμματος. Η μέγιστη ηχοκαρδιογραφική (TEE) διάμετρος του ελλείμματος κυμαινόταν από 18- 35 mm (24  $\pm$  0,7 mm). Η διάμετρος της συσκευής Amplatzer κυμάνθηκε από 22- 40 mm (27,7  $\pm$  7,5 mm). Διάταση δεξιών κοιλοτήτων, και πνευμονική υπέρταση (>40 mmHg) παρατηρήθηκε σε 47 ασθενείς και 21 ασθενείς, αντίστοιχα (πίνακας 1, εικόνες 1α, 1β). Σε έναν ασθενή με δευτερογενή μεσοκολπική επικοινωνία δεν κατέστη δυνατή η σύγκλιση του ελλείμματος λόγω ανεπαρκούς ιστού στο κατώτερο – οπίσθιο τοίχωμα του. Ο ασθενής ως εκ τούτου οδηγήθηκε σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση.

Τριάντα τρεις ασθενείς με μέση ηλικία 39,1+11,5, (16 θήλεις και 17 άρρενες), υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλιση ανοιχτού ωοειδούς τρήματος λόγω «κρυπτογενών» εγκεφαλικών επεισοδίων. Οκτώ ασθενείς είχαν συνοδό ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος (εικόνες 2α, 2β). Εννέα (9) και 14 ασθενείς είχαν εμφανίσει παροδικό και πολλαπλά (2-3) εγκεφαλικά επεισόδια, αντίστοιχα. Το μέγεθος των συσκευών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 25 mm και 35mm σε 24 και 9 ασθενείς αντίστοιχα. (πίνακας 2).

2D διοισοφάγειο υπερηχογράφημα διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς (εικόνα 3) και 3D διοισο-



Εικόνες 1A, 1B. 2D και 3D διοισοφάγειο υπερηχογράφημα μεσοκολπικής επικοινωνίας πριν από την σύγκλιση.



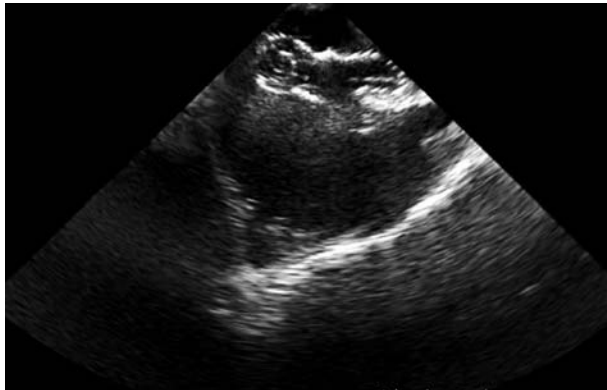
Εικόνες 2A, 2B. 2D και 3D διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ανοιχτού ωοειδούς τρήματος πριν από τη σύγκλιση.

**Πίνακας 1.** Ασθενείς με μεσοκολπική επικοινωνία.

Αριθμός	69
Ηλικία	36,3 $\pm$ 17,1
Φύλο	81% ♀ (56/69)
Διάταση δεξιών κοιλοτήτων	68,1% (47/69)
Πνευμονική υπέρταση > 40mmHg	30,4% (21/69)
Μέγιστη Διάμετρος Ελλείμματος	2,4 $\pm$ 0,7 cm
Μέγεθος συσκευής	27,7 $\pm$ 7,5 mm
Μήνες παρακολούθησης	22,1 $\pm$ 14,6
ΤΟΕ στους 6 μήνες	42% (29/69)

**Πίνακας 2.** Ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα.

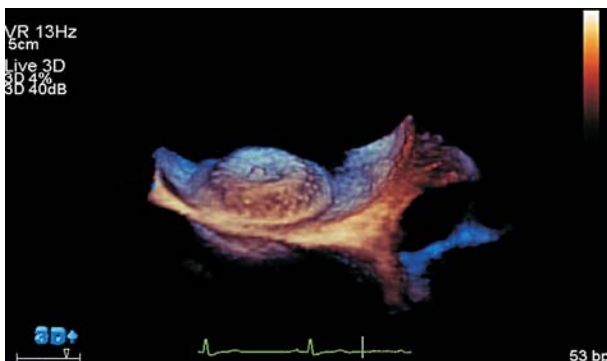
Αριθμός	33
Ηλικία	39,1 ± 11,5
Φύλο	48,4% Θ (16/33)
Συνοδό ανεύρυσμα μεσοκολπικού	39,4% (13/33)
Παροδικό εγκεφαλικό	27,3% (9/33)
Πολλαπλά (>1) εγκεφαλικά	42,4% (14/33)
Θρομβοφιλία	15,1% (5/33)
Μέγεθος συσκευής	27,1 ± 3,8 mm
Μήνες παρακολούθησης	24,3 ± 14,5
ΤΟΕ στους 6 μήνες	24,2% (8/33)



**Εικόνα 3.** 2D διοισοφάγιο υπερηχογράφημα αμέσως μετά τη σύγκλιση μεσοκολπικής επικοινωνίας.

φάγιο υπερηχογράφημα στους τελευταίους 32 ασθενείς (εικόνα 4) κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης (θάνατος, εμβολή συσκευής ή ανάγκη για άμεση καρδιοχειρουργική επέμβαση). Ελάσσονες επιπλοκές καταγράφηκαν σε 8 (7,7%) ασθενείς (αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας φλέβας, παροδική ανύψωση του ST διαστήματος στις κατώτερες επαγωγές, παροδική εκτακτοσυτολική αρρυθμία). Πέντε ασθενείς (5%), εμφάνισαν παροδική ανύψωση του ST



**Εικόνα 4.** 3D διοισοφάγιο υπερηχογράφημα αμέσως μετά τη σύγκλιση μεσοκολπικής επικοινωνίας.

διαφράγματος στις κατώτερες απαγωγές πιθανά λόγω εμβολής αέρος. Η επιπλοκή αυτή αποκαταστάθηκε σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 3 λεπτών.

Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε σε όλο το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (21,7 + 14,8 μήνες) μείζων επιπλοκή (καρδιακή ρήξη, εμβολή συσκευής, σχηματισμός θρόμβου, θρομβοεμβολή ή λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα). Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με διαδεσμική σύγκλιση ανοιχτού ωοειδούς τρήματος δεν εμφανίστηκε υποτροπή του καρδιογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 24,3+14,5 μηνών.

Σε μία ασθενή παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής καθώς και μέτρια ποσότητα (μη προϋπάρχουσα) περικαρδιακού υγρού στους πρώτους 4 μήνες από την επέμβαση. Η ασθενής ήταν αιμοδυναμικά σταθερή και αντιμετωπίστηκε σαν σύνδρομο Dressler με βραχεία χορήγηση κορτιζόνης και κολχικίνης. Η αυξημένη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής αντιμετωπίστηκε με αμιοδαρόνη. Στους 6 μήνες το περικαρδιακό υγρό υποχώρησε πλήρως και η ασθενής δεν εμφάνισε περαιτέρω επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής.

Στις υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες παρακολούθησης (διαθωρακική μελέτη σε όλους τους ασθενείς, διοισοφάγεια μελέτη στους 6 μήνες σε 37 – 36,6% ασθενείς) (εικόνες 5α, 5β) ελέγχθηκαν η σχέση της συσκευής με την τριγλώχινα βαλβίδα, η σχέση της συσκευής με την άνω κάτω κοίλη, τις πνευμονικές φλέβες και τον πνευμονικό κόλπο, πιθανή παρουσία υπολειπόμενου shunt, πιθανή παρουσία θρόμβου στη συσκευή καθώς και παραμόρφωση του σχήματος της συσκευής. Σε έναν από τους ασθενείς που παρατηρήθηκε μερική παραμόρφωση της συσκευής αμέσως μετά την εμφύτευση, αποκαταστάθηκε προοδευτικά στο υπερηχογράφημα παρακολούθησης στους 6 μήνες. Οι υπόλοιπες μελέτες δεν έδειξαν παθολογικά ευρήματα.

### Συζήτηση

Η παραπάνω μελέτη κατέδειξε πολύ καλά άμεσα και μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα με τη χρήση των συσκευών Amplatzer διαδεσμικής σύγκλισης μεσοκολπικών ελλειμμάτων, τα οποία συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών.

Πρόσφατη μελέτη που αφορά 151 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή διαδεσμική σύγκλιση δευτερογενούς μεσοκολπικού ελλείμματος έδειξε πολύ καλά μακροχρόνια αποτελέσματα (απουσία θανά-



**Εικόνες 5A, 5B.** 2D και 3D διοισοφάγιο υπερηχογράφημα μεσοκολπικής επικοινωνίας 6 μήνες μετά από την σύγκλιση. Διακρίνεται η ενδοθηλιοποίηση της συσκευής στην 3D εικόνα.

του ή σημαντικών επιπλοκών μετά από τρία χρόνια παρακολούθησης, πλήρης σύγκλιση των ελλειμμάτων και διατήρηση του αποτελέσματος στα τρία χρόνια).<sup>18</sup> Το 2005 μία ομάδα Καναδών Ερευνητών διαπίστωσε μακροχρόνια βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας μετά από διαδερμική σύγκλιση των μεσοκολπικών ελλειμμάτων καθώς και ελάττωση του μεγέθους αριστερού κόλπου.<sup>19</sup> Πρόσφατη επίσης μελέτη μακροχρόνια παρακολούθησης ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλιση μεσοκολπικών ελλειμμάτων με τη συσκευή Amplatzer αφορά 103 ασθενείς για χρονικό διάστημα παρακολούθησης 4 ετών οι οποίοι εμφάνισαν πολύ μικρό ποσοστό άμεσων και μεσοπρόθεσμων επιπλοκών.<sup>20</sup>

Τα αποτελέσματα της διαδερμικής σύγκλισης μεσοκολπικών ελλειμμάτων είναι συγκρίσιμα με την χειρουργική σύγκλιση. Σε μία πολυκεντρική μη τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία σύγκρινε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλιση (442 ασθενείς) με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική σύγκλιση (154 ασθενείς) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα

αρχικά αποτελέσματα επιτυχίας, παρόλα αυτά παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα άμεσων επιπλοκών στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική σύγκλιση.<sup>21</sup>

### Ασφάλεια της διαδερμικής σύγκλισης μεσοκολπικών ελλειμμάτων με συσκευή Amplatzer

Οι επιπλοκές από τη διαδερμική σύγκλιση μεσοκολπικών ελλειμμάτων με τη συσκευή Amplatzer που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι σπάνιες και αφορούν κυρίως πρώιμο στάδιο μετά την επέμβαση.<sup>16,22</sup> Όψιμες επιπλοκές εμφανίζονται ακόμα πιο σπάνια.<sup>22-24</sup>

Η συχνότητα εμφάνισης παροδικών αρρυθμιών είναι αυξημένη κυρίως στην πρώιμη περίοδο μετά την εμφύτευση της συσκευής. Το φαινόμενο αυτό παρακολούθησαμε και στους ασθενείς της δικής μας μελέτης, όπου το σύνολο των αρρυθμιών ήταν παροδικό χωρίς ιδιαίτερη κλινική επίπτωση.<sup>25</sup>

Μη καλή τοποθέτηση και εμβολή της συσκευής έχει περιγραφεί σαν πρώιμη και όψιμη επιπλοκή.<sup>26,27</sup> Τοποθέτηση συσκευής μικρότερης σε μέγεθος από την μέγιστη διάμετρο του ελλείμματος και ανεπάρκεια ιστού στο κατώτερο – οπίσθιο τοίχωμα του ελλείμματος αποτελούν αιτίες της επιπλοκής αυτής.

Η συχνότητα σχηματισμού θρόμβου στις συσκευές Amplatzer είναι πολύ χαμηλή.<sup>28,29</sup> Στην ομάδα ασθενών που παρακολούθησαμε δεν ανιχνεύθηκε θρόμβος ούτε στην άμεση ούτε στην μεσοπρόθεση περίοδο. Παρόλα αυτά, στους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε διοισοφάγιο υπερηχογράφημα 6 μήνες μετά την επέμβαση μπορεί να μην κατέστη δυνατή η ανίχνευση μικρών θρόμβων, κλινικά σιωπηλών.

Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχαν όψιμοι θάνατοι. Η καρδιακή ρήξη αποτελεί μία σπάνια και άμεσα απειλητική επιπλοκή η οποία δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους ασθενείς της μελέτης μας. Σπανίως αναφέρεται στην βιβλιογραφία όψιμη καρδιακή ρήξη που συνοδεύεται με αιμοδυναμική κατάρρευση καθώς και επικοινωνία μεταξύ της αορτής και του δεξιού κόλπου.<sup>23,24</sup> Μία πιθανή αιτία αυτής της σπάνιας επιπλοκής είναι η τοποθέτηση υπερβολικά ευμεγέθους συσκευής που προκαλεί διάβρωση και τελικά ρήξη του καρδιακού τοιχώματος. Άλλη πρόσφατη μελέτη<sup>30</sup> κατέδειξε πολύ μικρή πιθανότητα διάβρωσης καρδιακού τοιχώματος που οφείλεται στη συσκευή (0,1%). Η πιθανότητα αυξάνει σε ασθενείς με ελλειμματικό όριο στην πλευρά της αορτής καθώς και σε ασθενείς που χρησιμοποιή-



θηκε υπερμεγέθης συσκευή. Διάτρηση καρδιακού τοιχώματος σύμφωνα με άλλη μελέτη<sup>31</sup> εμφανίζεται συνήθως στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο αλλά μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και τρία χρόνια μετά την επέμβαση. Παρόλα αυτά η συχνότητα εμφάνισης της επιπλοκής αυτής είναι σπάνια.

Δεν εμφανίστηκαν σημεία λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας στους ασθενείς της ομάδας. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται περιστατικό λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας δύο μήνες μετά την εμφύτευση της συσκευής και έτσι κρίθηκε απαραίτητη η αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη μέχρι την πλήρη ενδοθηλιοποίηση της συσκευής (συνήθως 12 μήνες).<sup>32</sup>

Παρεμπόδιση της λειτουργίας των κολποκοιλιακών βαλβίδων καθώς και της αποχέτευσης της άνω και κάτω κοίλης των δεξιών πνευμονικών φλεβών και του στεφανιαίου κόλπου δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους ασθενείς της ομάδας μας. Παρόλα αυτά απαιτείται πλήρης εκτίμηση αμέσως μετά την τοποθέτηση της συσκευής με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και πριν από την απόσυρση του καθετήρα προώθησης.

Σε έναν από τους ασθενείς παρατηρήθηκε μερική παραμόρφωση της συσκευής αμέσως μετά την εμφύτευση η οποία όμως προοδευτικά αποκαταστάθηκε στο υπερηχογράφημα παρακολούθησης στους 6 μήνες. Αναφέρεται στην βιβλιογραφία ότι η μερική παραμόρφωση της συσκευής μπορεί να αποκατασταθεί προοδευτικά κατά τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης.<sup>33</sup>

### Διαδερμική σύγκλιση ανοικτού ωοειδούς τρήματος

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι το ανοιχτό ωοειδές τρήμα δεν σχετίζεται μόνο αλλά μπορεί να αποτελεί και την αιτία του κρυπτογενούς επεισοδίου. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο έχει βρεθεί σε πολλές σειρές ασθενών (συχνότητα 44-66% σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, 9-27% σε φυσιολογικούς ασθενείς).<sup>9,34-38</sup> Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ο θρόμβος να σχηματίζεται στο ανοιχτό ωοειδές τρήμα ο οποίος ουσιαστικά αποτελεί μία σχισμή.<sup>12,39-40</sup> Η υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου σχετίζεται με το μέγεθος του ωοειδούς τρήματος καθώς και με την παρουσία ή όχι ανευρύσματος μεσοκολπικού διαφράγματος.<sup>10,38,41-44</sup> Ο Mas και συν. επίσης, τόνισαν την αυξημένη επικινδυνότητα υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με συνδυασμό ανοικτού ωοειδούς τρήματος και ανευρύσματος μεσοκολπικού διαφράγματος.<sup>11</sup>

Οι θεραπευτικές επιλογές για τη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ανοιχτό ωοειδές τρήμα και παράδοξη εμβολή περιλαμβάνουν μακροχρόνια χρήση αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, καθώς και διαδερμική ή χειρουργική σύγκλιση του ελλείμματος. Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν ότι η φαρμακευτική αγωγή (αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική) δεν προφυλάσσει επαρκώς την πρόληψη των επεισοδίων αυτών.<sup>8,9,45,46</sup> Επιπρόσθετα η φαρμακευτική αγωγή συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών από 2-15% ανά έτος.<sup>9,45</sup> Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει σαφής υπεροχή μεταξύ αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.<sup>45</sup> Από την άλλη μεριά η χειρουργική σύγκλιση του ελλείμματος συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα λόγω της θωρακοτομής.<sup>34</sup>

Η διαδερμική σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος στους ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο σε διάφορες μελέτες δείχνει να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα με ποσοστά πλήρους σύγκλισης από 86-100% ανάλογα με τις σειρές και υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου 0-4,9% ανά έτος.<sup>13,34,47-53</sup>

Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η διαδερμική σύγκλιση ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίζει σαφή υπεροχή έναντι της φαρμακευτικής αγωγής σε δύο κυρίως ομάδες ασθενών: 1) Ασθενείς με πλήρη σύγκλιση του ελλείμματος και 2) Ασθενείς με περισσότερα του ενός αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>13</sup>

Άλλη μελέτη που αφορά 276 ασθενείς με ιστορικό ανοικτού ωοειδούς τρήματος και κρυπτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος αναφέρει πολύ χαμηλό ποσοστό υποτροπής (1,7% για παροδικό εγκεφαλικό και 0% για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 34 μηνών.<sup>48</sup> Πρόσφατη δική μας αναδρομική μελέτη έδειξε σαφή υπεροχή της διαδερμικής σύγκλισης έναντι της φαρμακευτικής αγωγής όσο αφορά τις επιπλοκές καθώς και την υποτροπή των εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>54</sup>

Οπωσδήποτε η υπεροχή της διαδερμικής σύγκλισης μεσοκολπικού ελλείμματος έναντι της φαρμακευτικής αγωγής θα περιμένει τα αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών. Στους επόμενους μήνες αναμένονται μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες (CLOSURE I, RESPECT) οι οποίες θα αποσαφηνίσουν το θέμα.

Οι επιπλοκές της διαδερμικής σύγκλεισης ανοιχτού ωοειδούς τρήματος είναι σχετικά σπάνιες.<sup>46,55</sup> Αυτό επιβεβαιώνεται σε πρόσφατη μελέτη που δείχνει ότι η διαδερμική σύγκλειση του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος εμφανίζεται ασφαλής, με πολύ χαμηλά ποσοστά επιπλοκών και μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>56</sup>

### Αποτελεσματικότητα σύγκλεισης του ελλείμματος

Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν πλήρη σύγκλειση του ελλείμματος στην άμεση μετεγχειρητική παρακολούθηση χωρίς υπολειπόμενο shunt καθόλη τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Αυτό συμβαδίζει με προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν πολύ καλό ποσοστό πλήρους σύγκλεισης σε μέσο χρόνο παρακολούθησης άνω των 2 ετών.<sup>16,18,57</sup>

### Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής με μέγιστο χρόνο παρακολούθησης 4 χρόνια δείχνουν ότι οι συσκευές σύγκλεισης τύπου Amplatzer μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια και εξαιρετικά αποτελέσματα για την μη χειρουργική θεραπεία ασθενών με δευτερογενή ελλείμματα του μεσοκολπικού διαφράγματος.

Η επιλογή των κατάλληλων ασθενών και του μεγέθους της συσκευής σύγκλεισης με βάση τα ανατομικά χαρακτηριστικά και την διάμετρο του ελλείμματος αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία και την ασφάλεια της μεθόδου.

### Βιβλιογραφία

- Holzer R, Hijazi ZM. Interventional approach to congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19: 84-90.
- 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.
- Nedeltchev 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 TN, 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, Nedeltchev 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.
- 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.
- 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.
- Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988; 2: 11-12.
- 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.
- Salehian O, Horlick E, Schwerzmann M, et al. Improvements in cardiac form and function after transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 499-504.
- Khositseth A, Cabalka AK, Sweeney JP, et al. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 35-41.
- Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K; Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1836-1844.
- 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. Preventza O, Sampath-Kumar S, Wasnick J, Gold JP. Late cardiac perforation following transcatheter atrial septal defect closure. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: 1435-1437.
24. Chun DS, Turrentine MW, Moustapha A, Hoyer MH. Development of aorta-to-right atrial fistula following closure of secundum atrial septal defect using the Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003; 58: 246-251.
25. 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.
26. Levi DS, Moore JW. Embolization and retrieval of the Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 61: 543-547.
27. Verma PK, Thingnam SK, Sharma A, Taneja JS, Varma JS, Grover A. Delayed embolization of Amplatzer septal occluder device: an unknown entity. A case report. *Angiology.* 2003; 54: 115-118.
28. Krumdordf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 302-309.
29. Anzai H, Child J, Natterson B, et al. Incidence of thrombus formation on the CardioSEAL and the Amplatzer interatrial closure devices. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 426-431.
30. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 63: 496-502.
31. Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N, Raabe M, Ducas J. Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1213-1218.
32. Bullock AM, Menahem S, Wilkinson JL. Infective endocarditis on an occluder closing an atrial septal defect. *Cardiol Young.* 1999; 9: 65-67.
33. Cao QL, Du ZD, Joseph A, et al. Immediate and six-month results of the profile of the Amplatzer septal occluder as assessed by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 754-759.
34. 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.
35. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 950-956.
36. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59: 17-20.
37. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, Rosen SE, Goldman ME. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest.* 1995; 107: 1504-1509.
38. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 1998; 29: 944-948.
39. Falk V, Walther T, Krankenberg H, Mohr FW. Trapped thrombus in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 45: 90-92.
40. Kessel-Schaefer A, Lefkovits M, Zellweger MJ, et al. Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation.* 2001; 103: 1928.
41. 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.
42. Hausmann D, Mügge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1030-1038.
43. Stone DA, Godard J, Corretti MC, et al. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J.* 1996; 131: 158-161.
44. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med.* 2000; 109: 456-462.
45. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1444-1451.
46. 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.* 2003; 139: 753-760.
47. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation.* 2000; 101: 893-898.
48. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 2019-2025.
49. Martín F, Sánchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation.* 2002; 106: 1121-1126.
50. Du ZD, Cao QL, Joseph A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: intermediate-term risk of recurrent neurological events. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002; 55: 189-194.
51. Hong TE, Thaler D, Brorson J, Heitschmidt M, Hijazi ZM; Amplatzer PFO Investigators. Transcatheter closure of patent foramen ovale associated with paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder: initial and intermediate-term results of the U.S. multicenter clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003; 60: 524-528.
52. Braun M, Gliech V, Boscheri A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J.* 2004; 25: 424-430.
53. Bruch L, Parsi A, Grad MO, et al. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. *Circulation.* 2002; 105: 2845-2848.
54. Thanopoulos BV, Dardas PD, Karanasios E, Mezilis N. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 68: 741-746.
55. Meier B. Closure of patent foramen ovale: Technique, pitfalls, complications, and follow-up. *Heart* 2005; 59: 518-521.

56. Balbi M, Casalino L, Gnecco G, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism: periprocedural results and midterm risk of recurrent neurologic events. *Am Heart J.* 2008; 156: 356-360.
57. Egred M, Andron M, Albouaini K, Alahmar A, Grainger R, Morrison WL. Percutaneous closure of patent foramen ovale and atrial septal defect: procedure outcome and medium-term follow-up. *J Interv Cardiol.* 2007; 20: 395-401.