

# IL PUZZLE DEL FORAME OVALE PERVIO. L'INCERTEZZA DEI TRIAL SUL TRATTAMENTO PERCUTANEO

*A. Gaspardone, G. Gioffrè, M. Iamele, A. Giardina,  
G.A. Sgueglia, A. De Santis, F. Piccioni, M. Polzoni, C. Iani\**

**Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Eugenio, Roma.**

**\* Divisione di Neurologia, Ospedale S. Eugenio, Roma.**

Circa un terzo degli ictus e degli attacchi ischemici cerebrali transitori (TIA) non hanno una chiara eziopatogenesi e vengono perciò definiti criptogenici<sup>1</sup>. Sulla scorta di studi osservazionali condotti nei primi anni '90 e di isolate evidenze aneddotiche, la pervietà del forame ovale (PFO) è stata identificata come una potenziale via attraverso la quale formazioni trombotiche, formatesi nel circolo venoso o addirittura in situ, potessero embolizzare in modo paradossale nella circolazione arteriosa sistemica causando ischemia cerebrale. In effetti, la prevalenza di PFO nei pazienti con eventi ischemici cerebrali criptogenici è circa il doppio che nella popolazione generale (44-66% vs 20-25%)<sup>1,2</sup>. Queste considerazioni, nate fondamentalmente dall'osservazione clinica empirica e alimentate da una forte spinta commerciale, hanno costituito le premesse per l'introduzione di tecniche percutanee basate sull'utilizzo off-label di vari dispositivi per la chiusura meccanica del PFO al fine di prevenire le recidive emboliche cerebrali. A causa del consistente numero di potenziali utenti, delle idee controverse della maggior parte dei neurologi, del "furor operandi" dei cardiologi interventisti, spinti anche dalla relativa facilità della tecnica di impianto, in brevissimo tempo le procedure di chiusura percutanea di PFO hanno avuto una crescita esponenziale in molti paesi europei, Italia compresa. È interessante osservare che tutto ciò si è realizzato in assenza di una chiara indicazione scientifica "evidence-based" comprovante l'effettiva utilità della chiusura meccanica del PFO nella prevenzione secondaria dell'ischemia cerebrale. Inoltre, nessuna linea guida di società scientifiche cardiologiche e neurologiche indicava la chiusura meccanica del PFO come terapia di scelta nella prevenzione dell'embolia cerebrale né delle recidive.

Malgrado ciò, la notevole diffusione della procedura percutanea ha dato luogo ad una moltitudine di studi osservazionali spontanei, spesso monocentrici e non controllati che, nel complesso, hanno stabilito una chiara superiorità della chiusura meccanica rispetto alla terapia medica nella prevenzione delle

recidive ischemiche cerebrali<sup>3-5</sup>. Di converso e forse inaspettatamente, la recente pubblicazione, dopo quasi una decade di attesa, dei primi tre studi controllati e randomizzati, ha sollevato non poche perplessità sull'effettiva utilità e sicurezza della chiusura meccanica rispetto alla terapia medica, dando luogo ad un acceso dibattito di estremo interesse per i numerosi risvolti clinici, scientifici e medico-legali<sup>6-8</sup>.

### **Il puzzle del forame ovale pervio: una variante anatomica normale o una sindrome complessa?**

Uno degli aspetti più interessanti relativamente alle tematiche del PFO è rappresentato dalla sorprendente distanza ideologica che c'è tra coloro (in maggioranza neurologi) che considerano il PFO una variante anatomica del tutto normale con nessuno o pochi nessi causali con l'ischemia cerebrale criptogenica, da coloro (in maggioranza cardiologi) che invece ritengono che ci sia un chiaro rapporto causale tra PFO ed embolismo cerebrale paradossale. In effetti, circa una persona su quattro presenta una comunicazione anatomica tra atrio destro e sinistro sondabile nella maggior parte dei casi mediante fine speccillazione al tavolo operatorio. Quindi, la presenza di una comunicazione anatomica tra i due atri è estremamente frequente in natura, del tutto silente clinicamente nella stragrande maggioranza dei casi ed è da considerarsi quindi una variante anatomica normale. Questa evidenza, puntualmente sottolineata dai detrattori fondamentalisti della terapia meccanica del PFO, ha ben poco a che vedere con il complesso quadro anatomo-funzionale e clinico rappresentato da quella che riteniamo sia una vera e propria complessa sindrome clinica. Quest'ultima è caratterizzata in primis da uno o più eventi cerebrovascolari neurologicamente accertati, la cui patogenesi non è chiaramente riconducibile a cause determinabili, in pazienti con evidenza di significativo shunt destro-sinistro basale o inducibile attraverso un PFO<sup>9</sup>. Quest'ultimo, diversamente dalla comunicazione speccillabile presente nel 25% dell'umanità, si presenta generalmente come un vero e proprio difetto strutturale del setto interatriale, frequentemente associato (in circa 50% dei casi) ad anomalie anatomiche caratteristiche come ridondanza/iperplasia della valvola di Eustachio, persistenza della rete di Chiari, aneurisma e/o ipermobilità del setto interatriale, iperplasia e ridondanza del septum primum con prolungamento di quest'ultimo lungo il lato sinistro dell'aorta (tunnel del PFO) e fenestrature multiple del setto interatriale. L'insieme di queste alterazioni anatomiche è conseguente ad un'alterata morfogenesi fetale delle strutture atriali e la penetranza familiare di tali alterazioni anatomiche (riscontrabile nel 25-50% della progenie) suggerisce una trasmissione genetica<sup>10</sup>. Nel complesso, la presenza di uno shunt basale o di grado elevato è riscontrabile in meno del 4% dei soggetti sottoposti a ecocardiografia transtoracica con micro bolle per sospetto PFO. Quindi, nella popolazione generale la prevalenza di un PFO con shunt spontaneo o inducibile grave è di circa l'1%. Verosimilmente, solo una minima percentuale di questi soggetti, stimata dello 0.25% (se al di sotto di 55 anni) presenterà nel corso della vita un evento sintomatico<sup>11</sup>.

A corteo di questi elementi clinici (ischemia cerebrale) ed anatomici (anomalie anatomiche delle strutture veno-atriali) vi sono almeno altri tre aspetti clinici che meritano considerazione nella descrizione del quadro sindromico del PFO.

L'emicrania è presente in circa il 50% dei casi, con prevalenza nel sesso femminile<sup>12-15</sup>. In circa un terzo dei casi è presente un'aura prodromica. La prevalenza di emicrania nei soggetti con PFO è il doppio di quella della popolazione generale. Gli attacchi sono frequentemente debilitanti, con frequenza anche settimanale e spesso con gravi ripercussioni sulla vita lavorativa ed affettiva dei pazienti. Similmente all'emicrania non associata al PFO, gli attacchi emicranici generalmente iniziano nell'adolescenza, con recrudescenza nel periodo mestruale. Spesso l'emicrania è resistente alla terapia farmacologica comune (inclusi i topiramati) e fortemente debilitante. Sul ruolo svolto dal PFO nella patogenesi dell'emicrania le idee sono molto incerte e controverse. Evidenze osservative suggeriscono un effetto sorprendentemente positivo della chiusura meccanica del PFO sulla sintomatologia emicranica, anche se l'unico studio controllato non ha dato risultati positivi<sup>16,17</sup>. Attualmente sono in corso due studi controllati sull'argomento ma il reclutamento è lentissimo. Altro elemento clinico caratterizzante la sindrome da PFO è l'habitus ansioso-depressivo, con tendenza ipocondriaca, rilevabile in circa il 30-50% dei pazienti, anche in questo caso più frequentemente nel sesso femminile<sup>18,19</sup>. Questo atteggiamento psicologico ha spesso importanti ripercussioni sulla vita socio-familiare e lavorativa dei pazienti. Anche in questo caso, al momento, il nesso tra il PFO ed il quadro psicologico è solo di tipo associativo. Infine, ma di grande importanza clinica, è la frequente presenza di aritmie sopraventricolari (in circa il 20% dei pazienti) compresa la fibrillazione atriale (circa nel 4% dei pazienti) che in genere si presenta come brevi episodi inferiori ai 10-15 minuti e indipendenti da situazioni ambientali identificabili<sup>20</sup>. L'alta prevalenza di aritmie sopraventricolari non appare sorprendente in quanto simile a quella riscontrata in pazienti con difetti del setto interatriale; inoltre, evidenze già note da tempo, suggeriscono una maggior suscettibilità dei pazienti con PFO alla induzione di aritmie sopraventricolari<sup>21-24</sup>. Questo rilievo è di notevole interesse patogenetico in quanto almeno in una percentuale dei pazienti con PFO una patogenesi aritmica dell'ischemia cerebrale non può essere esclusa a priori e deve essere indagata approfonditamente prima della chiusura meccanica del PFO mediante sistemi di registrazione prolungata. Inoltre, siccome l'incidenza e la tipologia di aritmie sopraventricolari dopo chiusura percutanea del PFO è simile a quella riscontrabile pre-proceduralmente, ne deriva che la comparsa di aritmie non sia legata alla procedura percutanea, come generalmente ritenuto, ma sia una tendenza strutturale intrinseca del PFO. La procedura quindi, a causa della manipolazione dei cateteri all'interno dell'atrio e dello stiramento strutturale causato dal dispositivo metallico, fungerebbe da elemento trigger per l'induzione di aritmie in soggetti già predisposti.

In sintesi, la sindrome da PFO si configura come un quadro clinico e funzionale complesso nel quale l'ischemia cerebrale associata alla presenza di anomalie anatomiche atriali rappresenta l'elemento caratterizzante ma che presenta, nel contempo, un corteo sintomatologico caratteristico costituito da emicrania, un habitus psicologico ansioso-depressivo ed aritmie sopraventricolari.

### **Trial e PFO: il conflitto tra la medicina "in vivo" e la medicina "in vitro"**

Il panorama scientifico relativo al trattamento percutaneo del PFO è quanto mai ampio e variegato. Dal 2007 al 2012 è stata pubblicata, su riviste refe-

renziate da PubMed.gov, una media di un articolo originale a settimana. In sintesi, nel loro insieme, gli studi non controllati (definibili “in vivo”) dimostrano un’efficacia clinica superiore della chiusura percutanea rispetto alla terapia medica nel prevenire le recidive ischemiche. Una recente ed accurata meta-analisi effettuata su 48 studi (circa 10.000 pazienti) e 10 studi osservazionali con comparazione diretta tra terapia percutanea e medica ha concluso che la chiusura meccanica del PFO riduce del 75% l’incidenza di ricorrenze ischemiche rispetto alla migliore terapia medica (0.8 vs 5.0 eventi per 100 pazienti/anno, rispettivamente)<sup>3</sup>. Al contrario, i tre studi controllati (“in vitro”) pubblicati ad oggi (CLOSURE I, RESPECT e PC Trial) sono pervenuti a conclusioni del tutto opposte o quantomeno controverse; peraltro, le numerose meta-analisi basate sui dati di questi studi (al momento ben 9!) non forniscono conclusioni definitive<sup>5,25-31</sup>. Come spiegare quindi queste differenze così marcate tra gli studi “in vivo” e quelli “in vitro”?

Al di là delle ben note ed indiscutibili limitazioni degli studi osservazionali, c’è da sottolineare la difficoltà “epidemiologica” nel condurre studi controllati sul PFO. Questo spiega le lunghissime gestazioni e conduzioni che hanno avuto tutti e tre gli studi randomizzati pubblicati finora; tra finanziamento, ideazione e presentazione ufficiale dei dati sono passati in media 12 anni. Un tempo decisamente troppo lungo. Per gli altri tre studi controllati in corso (uno sull’ischemia cerebrale e due sull’emicrania) la situazione sembra ancora peggiore. Il motivo principale di questa difficoltà operativa sta fondamentalmente nella bassa incidenza di eventi neurologici. Nella meta-analisi sopra menzionata, su 48 studi osservazionali coinvolgenti più di 10.000 pazienti, l’incidenza di eventi nei pazienti in terapia medica è stata del 5% contro lo 0.8% dei pazienti trattati per via percutanea (riduzione assoluta del rischio 4.2%)<sup>3</sup>. Al contrario, in un’accurata meta-analisi condotta solamente sui RCT l’incidenza di eventi nel gruppo terapia medica e percutanea è stata dell’1.45% e dell’1% rispettivamente (riduzione assoluta del rischio 0.45%). In breve, la differenza del rischio assoluto è risultata circa 10 volte inferiore negli studi controllati rispetto a quelli osservazionali. Quindi, per approssimazione, per avere un potere statistico adeguato (derivante dalle incidenze di eventi degli studi osservazionali) gli studi controllati dovrebbero durare almeno 10 volte di più (circa 30 anni di follow-up!) oppure reclutare 10 volte più pazienti (circa 20.000!), con tutte le relative conseguenze sui costi. È evidente che, attualmente, nessuno sponsor potrebbe sostenere i costi di uno studio siffatto. Il motivo per il quale l’incidenza di eventi è 10 volte più bassa nei pazienti reclutati negli studi controllati è ragionevolmente legato al fatto che i pazienti più a rischio vengono indirizzati direttamente alla terapia percutanea nella convinzione che sia più efficace. Questa ipotesi è fortemente suggerita dal rilievo che i pazienti sottoposti a chiusura percutanea del PFO presso la Cleveland Clinic nel periodo di reclutamento dello studio CLOSURE I, ma non reclutati, sono stati il 300% in più di quelli reclutati<sup>32</sup>. In conclusione, è veramente improbabile che la risposta al puzzle sulla migliore terapia del PFO ci verrà mai fornita da uno studio “in vitro”, cioè controllato.

Gli studi controllati condotti fino ad oggi presentano comunque anche limiti metodologici piuttosto grossolani (tab. I). Nello studio CLOSURE I, che ha coinvolto 87 centri tra i migliori del nord-America, il rate di reclutamento è stato di solo 2 pazienti per centro per anno e ben il 10% dei centri non ha

Tabella I - Studi clinici controllati sulla terapia medica o percutanea del forame ovale pervio.

TRIAL*	Pts	Device	Event	N° centers	Recruitment time (yrs)	Recruitment rate (pts/center/yr)	Follow-up time
CLOSURE I	909	Starflex	Stroke TIA	87	5 (2003-2008)	2.08**	2.0
PC-TRIAL	414	Amplatzer	Stroke TIA-PE	29	9 (2000-2009)	1.58	4.1
RESPECT	980	Amplatzer	Stroke	69	8 (2003-2011)	1.77	2.6
Mean/total	2.303			61.66	7.33	1.69	2.9

\* All-comers studies; \*\* 10% of centers did not enroll patients.

reclutato alcun paziente. Ciò francamente lascia perplessi, essendo un “all-comers study”. Altrettanto perplessi lascia il fatto che in questo studio i pazienti ad alto rischio (pazienti con malattia trombotica periferica e diatesi trombofilica) siano stati esclusi, essendo forse quelli che maggiormente avrebbero potuto beneficiare di un trattamento percutaneo. Infine, il follow-up di questo studio è durato solo due anni; un tempo troppo breve per rilevare differenze tra i due gruppi di trattamento. In effetti, in tutti gli studi osservazionali, la forbice tra i due trattamenti iniziava a manifestarsi proprio dopo i primi due anni<sup>3</sup>. Anche lo studio RESPECT (sponsorizzato dalla S. Jude) e il PC trial (spontaneo ma supportato sempre dalla S. Jude), nei quali è stato utilizzato lo stesso dispositivo Amplatzer, presentano limiti metodologici grossolani. Il PC trial, disegnato nel 1999 e durato 14 anni, ha coinvolto 29 centri, con una media di reclutamento di 1.5 paziente/centro/anno; dato, questo, che si commenta da solo. A parte il calcolo del potere dello studio, eccessivamente ottimistico, avendo ipotizzato un’incidenza di eventi pari al 3% pazienti/anno nel gruppo in terapia medica, anche la definizione di stroke e TIA appare discutibile (entrambe caratterizzate da una lesione cerebrale). A questo proposito, c’è da sottolineare come le stesse definizioni di stroke e TIA sono oggetto di dibattito tra i neurologi dei due lati dell’atlantico<sup>9</sup>. Mentre per gli americani la definizione del TIA si basa generalmente su un criterio temporale e clinico (manifestazioni regredite entro 24 ore) per i neurologi europei la definizione del TIA si basa sull’assenza di lesioni cerebrali alla risonanza magnetica (a diffusione). È interessante quindi notare che utilizzando nel PC trial la stessa definizione di stroke utilizzata nel RESPECT, magicamente ben sette pazienti del gruppo terapia medica sono risultati affetti da stroke, portando alla quasi significatività ( $p=0.07$ ) la differenza tra le due terapie. Comunque, il PC trial è stato uno studio sostanzialmente negativo, malgrado una riduzione di ricorrenze ischemiche nel gruppo “dispositivo” di ben l’80%. Nello studio RESPECT, nel quale il reclutamento è durato 8 anni, con una media per centro di 1.7 pazienti/anno, è stato preso in considerazione solo lo stroke (indipendentemente dalla durata dei sintomi < o >24 ore) con evidenza di lesione ischemica alla risonanza. Tra i tre, il RESPECT è sicuramente lo studio controllato disegnato meglio. In questo studio, benché il follow-up medio non fosse particolarmente lungo (2.6 anni), è stato calcolato un numero di eventi ( $n=25$ ) tale che, ipotiz-

zando una riduzione assoluta del rischio pari 1.65/anno (75%), il potere dello studio sarebbe stato sufficiente a rilevare differenze nei due trattamenti. Il punto è che in questo studio si è fatta un po' di inutile confusione con l'analisi statistica, che è stata condotta (pre-hoc) secondo tre modalità: l'“intention to treat”, “per protocol” e “as treated”. Infatti, trattandosi di uno studio non in cieco (sia il medico che il paziente sapevano ovviamente la terapia effettuata), così come per qualsiasi studio che implica trattamenti invasivi e/o chirurgici, l'analisi più ragionevole è quella “as treated” cioè confrontando i pazienti sulla base della loro effettiva terapia (chirurgica/invasiva o medica). Utilizzando l'analisi “as treated”, la chiusura percutanea ha prodotto una riduzione del 73% ( $p=0.0007$ ) di eventi rispetto alla terapia medica. Infine, nel gruppo terapia medica il drop out è stato il doppio che nel gruppo interventistico (90 vs 48), producendo una differenza significativa nella durata/paziente del follow-up. I motivi di questo eccesso di drop out (20% dei pazienti) non sono chiari, ma il sospetto è che si sia trattato di cross-over verso il gruppo intervento percutaneo con utilizzo off-label della procedura. Malgrado queste sostanziali limitazioni, lo studio RESPECT dà certamente indicazioni importanti. Tra queste, la conferma, derivante dall'analisi dei sottogruppi (pur con tutti i limiti di questa procedura statistica), che nei pazienti con shunt più gravi e aneurisma, la procedura invasiva è più efficace della terapia medica e il dato, di estremo interesse, che la terapia percutanea sembra essere efficace solo rispetto alla terapia antiaggregante ma non anticoagulante. Quest'ultimo aspetto apre una nuova problematica su quale sia una terapia medica ottimale. Nello studio RESPECT la metà dei pazienti assumeva solo aspirina, un quarto anticoagulante orale e un quarto una doppia terapia antiaggregante. In effetti, anche su questo aspetto c'è molta confusione. Certamente sottoporre un paziente giovane ad una terapia anticoagulante (risultata la più efficace) per molti anni pone problemi di sicurezza non facilmente gestibili. Infine, dato di particolare interesse è il rilievo che nei pazienti sottoposti a chiusura percutanea la recidiva ischemica dava luogo a lesioni cerebrali di dimensioni minori rispetto ai soggetti trattati in terapia medica, suggerendo un effetto filtro del dispositivo anche nei casi di chiusura parziale (cioè con shunt residuo).

Come spesso succede, si è cercato di risolvere le incertezze dei risultati degli studi controllati mediante meta-analisi. Attualmente sono state pubblicate otto meta-analisi (circa il triplo degli studi randomizzati) sui dati dei tre studi controllati. Il dato prevedibile che emerge, pur nelle differenze statistiche, è che, se si uniscono i dati del RESPECT e del PC trial, la tendenza è a favore della procedura percutanea, se si aggiunge il CLOSURE I, l'effetto benefico si annulla. Chiaramente, il puzzle del PFO non è risolvibile neanche sulla base delle meta-analisi.

Per affrontare in modo razionale il puzzle del PFO, riteniamo più utile percorrere vie decisionali alternative. Recentemente, è stato pubblicato per la prima volta da un gruppo di esperti italiani, un documento di consenso che, mettendo insieme competenze specialistiche diverse, ha permesso di definire una via procedurale, dalla diagnosi al trattamento, secondo un filo logico sequenziale e molto pratico. In base a tale documento, si sono individuate situazioni cliniche-funzionali per le quali, sulla base dei dati scientifici disponibili, si suggeriscono percorsi terapeutici differenziati (fig. 1).

In conclusione, a distanza di 20 anni, il puzzle del PFO non può dirsi ri-



solo. I tanto attesi studi controllati non hanno dato risposte definitive ed è improbabile che le diano nel prossimo futuro. Probabilmente un approccio più sartoriale, basato su fattori clinici, funzionali ed anatomici, può garantire nel singolo paziente la terapia più sicura ed efficace.

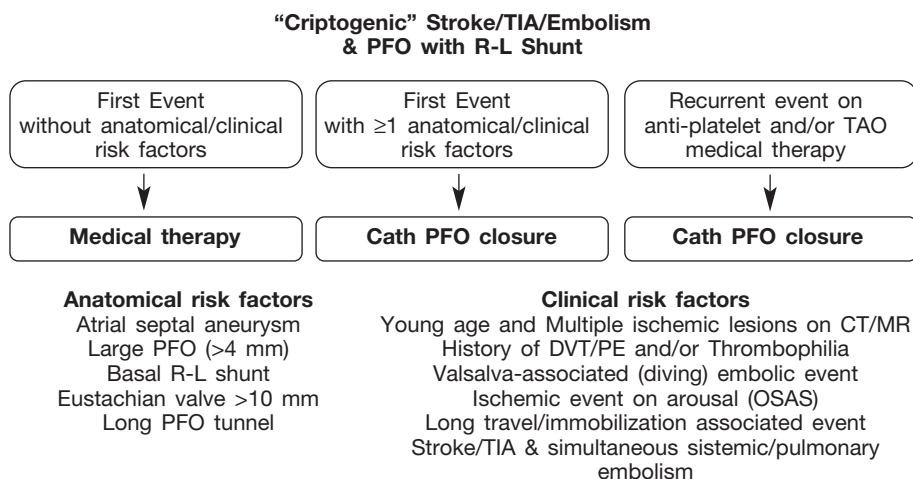


Fig. 1. Proposta di indicazione alla chiusura percutanea del forame ovale pervio (PFO).  
Da Ref. 9 modificato. Catheter Cardiovasc Interv. 2012 Aug 31. doi: 10.1002/ccd.24637.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK. Patent foramen ovale: the known and the to be known. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(19):1665-71
- 2) 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 Nov 4; 139(9):753-60
- 3) Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 Jul; 5(7):777-89
- 4) Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke* 2012; 43(2):422-31
- 5) Kitsios GD, Thaler DE, Kent DM. Potentially Large yet Uncertain Benefits: A Meta-analysis of Patent Foramen Ovale Closure Trials. *Stroke* 2013; 44(9):2640-3. Epub 2013 Jul 18
- 6) Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al for the CLOSURE I investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *New Engl J Med* 2012; 366:991-9
- 7) Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:1092-100
- 8) Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368:1083-91
- 9) Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, Bartorelli A, Cecconi M, Chessa M, Donti A, Gaspardone A, Neri G, Onorato E, Palareti G, Rakar S, Rigatelli G, Santoro

- G, Toni D, Ussia GP, Violini R. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: A Collaborative, Multidisciplinary, Position Paper: Executive Summary. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82(1):122-9
- 10) Elliott GC, Sargurupremraj M, Velupandian U, Gurtu R, Trump D, Newman W, Wang T, McCollum C. Genetics of patent foramen ovale--NKX2-5 and beyond. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(6):457-8
  - 11) Kraywinkel K, Jauss M, Diener HC, Weimar C. Patent foramen ovale, atrial septum aneurysm, and stroke. An examination of the status of recent evidence. *Nervenarzt* 2005; 76(8):935-42
  - 12) Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:327-30
  - 13) 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* 1999; 52:1622-5
  - 14) Wilmshurst P, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356:1648-51
  - 15) Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci* 2001; 100:215-20
  - 16) Papa M, Gaspardone A, Fragasso G, Ajello S, Gioffrè G, Iamele M, Iani C, Margonato A. Usefulness of transcatheter patent foramen ovale closure in migraineurs with moderate to large right-to-left shunt and instrumental evidence of cerebrovascular damage. *Am J Cardiol* 2009 Aug 1; 104(3):434-9
  - 17) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) Trial. *Circulation* 2008; 117:1397-1404
  - 18) Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, Wang Y, Frosch MP, Waeber C, Ayata C, Moskowitz MA. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol* 2010; 67(2):221-9
  - 19) Cohen M, Daniela M, Lorber A. Patent foramen ovale closure in post-CVA/TIA patients: psychological distress, quality of life and optimism. *Int J Clin Pract* 2010; 64(2):182-7
  - 20) Gaspardone A, Giardina A, Iamele M, Gioffrè G, Polzoni M, Lamberti F, Remoli R, Sgueglia GA, Papa M, Iani C. Effect of percutaneous closure of patent foramen ovale on post-procedural arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 10.1016/j.jacc.2013.07.084. [Epub ahead of print]
  - 21) Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schrader R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol* 2008; 102:902-6
  - 22) Alaeddini J, Feghali G, Jenkins S, Ramee S, White C, Abi-Samra F. Frequency of atrial tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Invasive Cardiol* 2006; 18:365-8
  - 23) Burow A, Schwerzmann M, Wallmann D et al. Atrial fibrillation following device closure of patent foramen ovale. *Cardiology* 2008; 111:47-50
  - 24) Berthet K, Lavergne T, Cohen A et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000; 31:398-403
  - 25) Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013; Jul 19
  - 26) Capodanno D, Milazzo G, Vitale L et al. Updating the evidence on patent foramen ovale closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke. *Europa Dig & Publishing* 2013; 1-10



- 27) *Pineda AM et al.* Catheterization and Cardiovascular Interventions. Epub online 2013
- 28) *Nagaraja V et al.* Heart, Lung and Circulation 2013 (HLC-1421) <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2013.07.022>
- 29) *Wolfrum M et al.* Heart 2013 [Heart Online First June 21, 2013 as doi: 10.1136/heartjnl-2013-304394]
- 30) *Ntaios G et al.* Int J Cardiology 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.058>
- 31) *Kwong JSW et al.* Int J Cardiology 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.077>
- 32) *Stackhouse KA, Goel SS, Qureshi AM.* Off-label closure during CLOSURE study. J Invasive Cardiol 2012; 24:608-611