

PARADOXNÍ EMBOLIZACE – DIAGNOSTIKA A LÉČBA PATENT FORAMEN OVALE

Jaroslav Januška

Kardiocentrum Nemocnice Podlesí a. s. Třinec

Foramen ovale patens (PFO) umožňuje paradoxní embolizaci trombů, plynových bublinek a vazoaktivních látek. Vznik pravo-levého zkratu podporuje desaturaci arteriální krve u některých onemocnění. V článku je popsán výčet onemocnění vztahujících se k PFO. Uvádíme současné indikace a intervenční postup při uzávěru PFO.

Klíčová slova: foramen ovale patens, aneurysma síňového septa, katetrizační uzávěr, paradoxní embolizace, CMP.

PARADOXICAL EMBOLISATION – DIAGNOSIS AND TREATMENT PATENT FORAMEN OVALE

Paradoxical embolisation of thrombi, gas bubbles and also vasoactive substances is possible due to foramen ovale patens (PFO). Right to left shunt formation supports arterial blood desaturation in certain diseases. Article is describing diseases related to PFO. We are showing indications and interventional approach to PFO closure.

Key words: foramen ovale patens, atrial septal aneurysm, catheterisation closure, paradoxical embolisation, CVA.

Interv Akut Kardiol 2008; 7(1): 24–29

Úvod

PFO většina publikací považuje za běžnou odchylku, přesto se v posledních letech objevují nové důkazy o podílu PFO na zhoršování některých onemocnění.

Anatomie a patofyziologie PFO

Patent foramen ovale apertum vzniká neúplným srůstem septum primum a sekundum po narození dítěte. Během intrauterinního života umožňuje vyvíjející se síňová přepážka přesměrování okysličené krve přiváděné z placenty dolní dutou žilou do pravé síně a odsud přes levou síň a komoru do systémového řečiště. Důvodem není jen vysoký tlak v plicním řečišti, ale i anatomie vyústění dolní duté žíly včetně Eustachovy chlopně, která směřuje krev na přepážku. Po narození dochází k prudkému poklesu tlaku v plicním řečišti a tím i v pravostranných srdečních oddílech. Obrací se tlakový spád v síních a přitlačí obě části septa k sobě. U většiny lidí dochází k srůstu a izolaci obou částí oběhu. Relativně velká část (kolem 30 % populace však má přepážku nesrostlou a určitá komunikace mezi oběma síněmi zůstává (graf 1). Za fyzi-

logických podmínek způsobuje pouze malý levo – pravý zkrat⁽¹⁾. V ojedinělých případech je však komunikace tak velká, že způsobí závažnou zkratovou vadu již v dětství. Stává se to většinou v rámci komplexních srdečních vad. Naopak u těžké plicní hypertenze může zmírnit selhání pravé komory vznikem pravo – levého zkratu, čímž se však zhoršuje saturace O₂ arteriální krve. Je zřetelný pokles prevalence PFO ve vyšších věkových skupinách^(1, 2), který se vysvětluje možným spontánním uzávěrem i ve vyšším věku, nebo předčasným úmrtím. Průměrná velikost PFO je dle autopsií 0,5 cm⁽¹⁾.

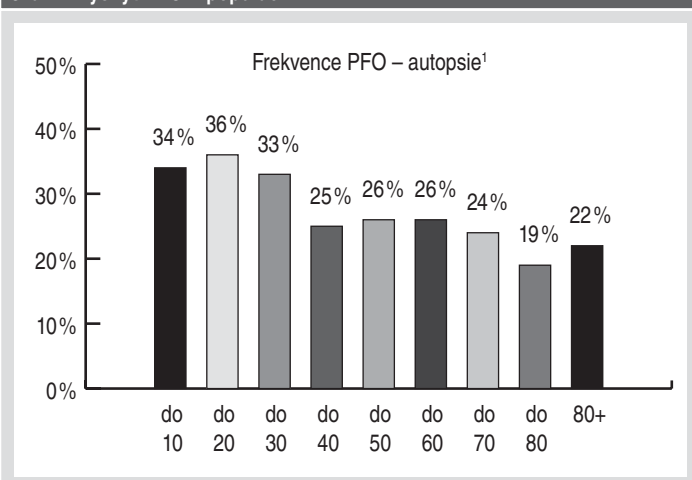
Pravděpodobně první poukázal na možnost vztahu PFO a mozkové příhody při pitvě mladé ženy Conheim v roce 1877. Potvrdilo se, že PFO umožňuje průchod embolů z žilního systému do systémového řečiště (paradoxní embolizace), což je jedna z možností vzniku CMP⁽³⁾. Jinou možností je vznik trombů na aneurysmatu síňového septa (ASA). I přes jasnou embolickou etiologii u CMP s prokázaným PFO se nachází žilní trombóza pouze asi v 1/3 případů.

Diagnostika PFO

Zkratový průtok u PFO diagnostikujeme pomocí kontrastní transtorakální, transkraniální (TCD – transcranial doppler) nebo jícnové echokardiografie (TEE – transesophageal echocardiography)^(4, 5). TTE vyšetření prokáže průtok přes PFO pomocí CFM (color flow mapping) jen sporadicky. Při jícnovém vyšetření hodnotíme morfologii septa, vztah PFO k bulbu aorty, stropu síně a chlopní. Při Valsalvu se měří vzdálenost obou listů, kde separace do 2 mm znamená malý, 2–4 mm střední, nad 4 mm velký defekt⁽⁶⁾. V barevném dopleru hodnotíme orientaci průtoku krve. Kontrastní vyšetření při TEE vykazuje velmi dobrou reprodukovatelnost^(7, 8).

Diagnózu PFO potvrdí průkaz bublin (kontrastu) v levé síni (LS) v prvních 3 sekundách po objevení se kontrastu v PS. Provádí se hlavně agitovaným fyziologickým roztokem, i když z našeho pohledu se jeví lepší polygelatinové přípravky⁹. Vyšetřuje se při klidném dýchání a po Valsalvu. Měří se počet bublin na zastaveném echokardiografickém snímku, kde 3–10 bublin znamená malý, 10–20 střední, více jak 20 velký zkrat-defekt⁽¹⁰⁾. TCD používá hodnocení počtu vysokofrekvenčních signálů vzniklých průchodem vzorkovacími

Graf 1. Výskyt PFO v populaci



MUDr. Jaroslav Januška

Kardiocentrum, Nemocnice Podlesí a. s., č. p. 453, 739 61 Třinec-Konská
e-mail: jaroslav.januska@seznam.cz

Článek přijat redakcí: 4. 1. 2008
Článek přijat po přepracování: 25. 1. 2008
Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2008

objemem pulzního doppleru (PW), tzv. HITS (high-intensity transient signals). Zde je dělení poněkud jiné – jako I. st. se hodnotí průnik 1–10 HITS, II. st. 10 a více HITS, III. st. curtain HITS – tzv. záclona, kdy nejde pro vysoký počet HITS je spočítat. Diagnóza pomocí transkraniálního doppleru se prokáže při objevení signálu v mozkové tepně do 11 sekund od aplikace kontrastu do žilního systému^(6, 7, 11, 14). Novým způsobem hodnocení počtu proniklých bublin je Power M-mode doppler, jehož výpovědní hodnota je podobná jako u klasického TCD⁽¹⁵⁾.

Ve studii porovnávající kontrastní druhou harmonickou echokardiografií a TCD s jícnovým echem u 56 pacientů jsme potvrdili velmi dobrou senzitivitu a specifitu hlavně při kombinaci obou metod (tabulka 1).

Současně se zjistilo, že pacienti s větší mobilitou septa (exkurze více jak 5 mm) mají větší zkrat mezi síněmi⁴. Hypermobilita septa s PFO byla potvrzena studiemi pomocí tkáňového doppleru (TDI) s vyššími rychlostmi ve střední systole ($S 23 \pm 7$ vs. 15 ± 5 cm/s) a na konci systoly ($D 16 \pm 7$ vs. 12 ± 6 cm/s)⁽¹⁶⁾.

Katetrizačně lze prokázat PFO intrakardiální echokardiografií (ICE). V současné době se používají 8 a 9 Frenchové katetry s řiditelným koncem, na kterém je miniaturní echokardiografická sonda umožňující 2D a CFM zobrazování. Je vynikající hlavně při monitoringu intervenčních výkonů v srdci (např. uzavěru PFO).

Jinou možností je přímý průnik katétru do levostanných oddílů při pravostanné katetrizaci. Zobrazení angiograficky lze nástřikem pomocí multipurpose katétru opřehného o dolní část síňového septa zprava, nebo po průchodu katétru přes septum angiografií levé síně.

PFO, aneurysma síňového septa a mozkové embolizace

Část pacientů s PFO má aneurysma septa síní (atrial septa aneurysm ASA) avšak jeho diagnóza není zcela jednotná (schéma 1). Používá se definice 10×10 mm, tedy pohyb septa mezi levou a pravou síní o více jak 10 mm v délce 10 mm^(17, 18). Někteří autoři se stále drží definice 15×15 mm (15 mm široká část septa vyklenutá do PS o 15 mm, nebo pohybující se o více jak 15 mm při dýchání)^(19, 20). Pro přísnější posuzování ASA svědčí práce, kde větší exkurze septa (více jak 5 mm) byla nalezena u 55 % pacientů s CMP ve srovnání s kontrolní skupinou, kde tyto větší exkurze byly nalezeny pouze v 17 %⁽⁴⁾. Podobný nález zvyšující riziko CMP ve spojení PFO a hypermobility septum našla další menší studie autorů De Castro a kol.⁽¹⁹⁾. Diagnostika ASA je problematická díky vysoké inter- a intraobserver variabilitě⁽¹⁷⁾. Podíl pacientů s PFO nebo PFO v kombinaci s ASA stoupá ve skupině s CMP, ale hlavně ve skupině s kryptogenní CMP (obrázek 1)⁽²¹⁾.

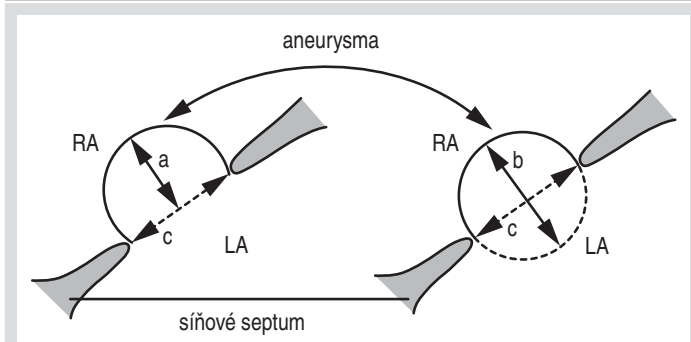
Embolizační etiologie vystupuje do popředí hlavně v mladších věkových skupinách do 55 let. Ve studii Mase a kol. se potvrdila vyšší incidence ASA u pacientů s PFO a současně statisticky významně vyšší počet recidiv CMP u pacientů s PFO a ASA⁽¹⁹⁾ (graf 2). U pacientů mladších 50 let byl zjištěn podíl embolizací na vzniku kryptogenní CMP a TIA ve 40–60 % (graf 3)^(20–22). Procento embolizační etiologie se zvyšovalo u nižších věkových skupin⁽²⁴⁾. Je prokázán vztah mezi CMP a PFO⁽¹⁹⁾. Je pozitivní vztah mezi velikostí reziduálního shuntu a rizikem CVA⁽²³⁾.

Z dalších několika studií vyplývá, že u pacientů nad 55 let je CMP i TIA spojena s vyšším výskytem PFO^(2, 25). U pacientů s kryptogenní CMP je riziko úmrtí a recidiv CMP vyšší hlavně ve skupině starších pacientů (nad 65 let)⁽²⁶⁾. Vysvětluje se to exponenciálně narůstajícímu množství formace trombembolického materiálu v žilním systému⁽²⁷⁾. Již dříve v autopsické studii se navíc prokázalo, že u starších pacientů se PFO zvětšuje s věkem⁽²⁸⁾. Penetrující tromby mezi síněmi lze zachytit i u velmi starých pacientů. Trombus lze vizualizovat při průchodu PFO TEE nebo NMR⁽²⁹⁾. Dalším rizikovým faktorem opakovaných CMP při otevřeném PFO je i trombofilní stav⁽³⁰⁾.

Tabulka 1. Porovnání efektivnosti kontrastní TTE a TCD proti TEE vyšetření

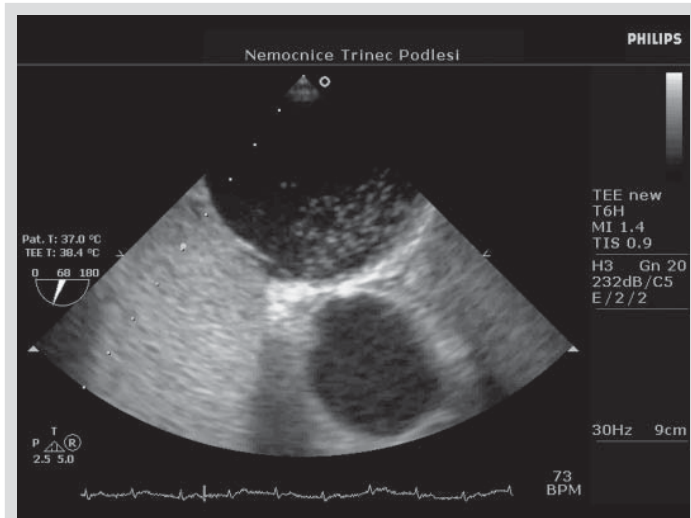
Senzitivita	
TTE	87%
TCD	53%
TTE + TCD	84%
Specifita	
TTE	82%
TCD	94%
TTE + TCD	94%

Schéma 1. Aneurysma síňového septa

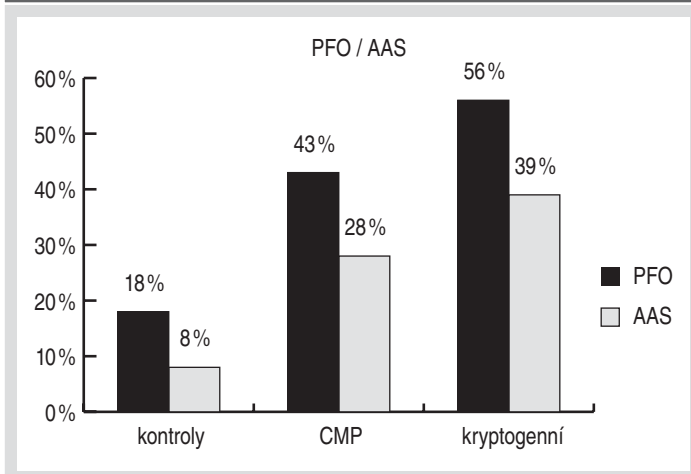


Vysvětlivky: a – vyklenutí septa do pravé síně, b – pohyb síňového septa, c – šířka aneurysmatu, mezi síněmi při dýchání

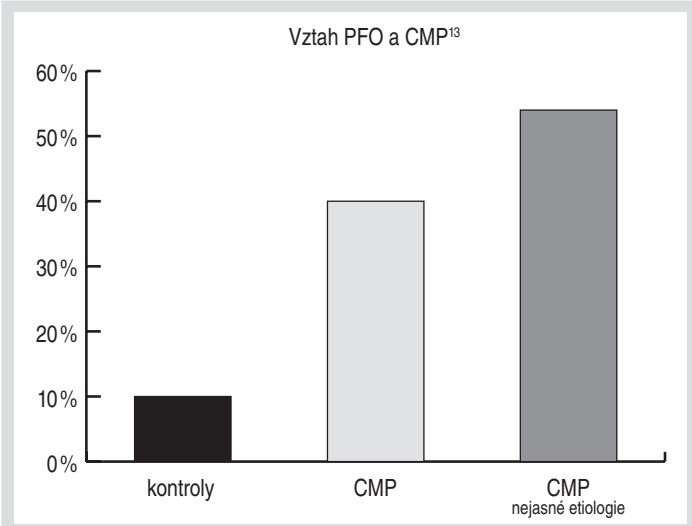
Obrázek 1. Při kontrastním transezofageálním echokardiografickým vyšetření dochází po uvolnění břišního lisu k průniku bublin přes PFO z pravé do levé síně



Graf 2. Výskyt PFO a ASA u nemocných po embolizační CMP



Graf 3. Výskyt PFO u nemocných po embolizační CMP



PFO a potápění

V případech přístrojového potápění, ale i „free divingu“ dochází k situacím, které zvyšují tlak v pravostranných oddílech srdečních a umožňují vznik paradoxní embolizace. Současně při vynořování potápěčů dochází k uvolňování bublinek nadbytečného dusíku z tkání. Ve studii DAN byly bublinky detekovány ve 37 % ponorů a v 85 % případech opakovaných ponorů u rekreačních potápěčů. Vzniklé bublinky se zachytávají v plicích, ale pokud proniknou do velkého oběhu mohou způsobit mozkovou příhodu ale i infarkt myokardu. Plynová paradoxní embolizace (PPE) je charakterizována embolizací do horní části páteře, mozku, mozečku a vnitřního ucha^(31, 32). Vzniká několik minut až 48 hodin po vynoření. Dle statistik se objevuje velká DCS v 5 případech na 10 000 ponorů. U profesionálů a aktivních potápěčů je DCS výrazným rizikem (při 100 ponorech ročně se objeví u 5 % potápěčů)⁽³³⁾. Potvrdil se taky vztah dekompresní nemoci k významnému PFO s hypermobilním síňovým septem^(34, 35). V jiné studii se neprokázal signifikantní vzestup ischemických ložisek zjištěných MR, ale byl zřetelný trend k vyšším procentuálním počtům CMP u potápěčů s PFO a současně i k vyšším počtům CMP u jednotlivých postižených⁽³⁶⁾. Vyšší prevalence PFO u pacientů s DCS prokázala i studie našich autorů⁽³⁷⁾.

PFO a migréna

Souvislost s PFO a migrénou byla paradoxně zjištěna při sledování pacientů po uzávěru PFO occluderem⁽³⁸⁾. Zjistil se podstatný pokles frekvence nebo i vymizení migrenózních záchvatů hlavně u pacientů s aurou, redukce byla i u pacientů bez aury. Pacienti s kombinací migrény, velkého PFO s P-L zkratem mají pravděpodobně i genetickou zátěž^(39–41). Vztah zkratu a migrény je vysvětlován dvěma způsoby, buď možnou mikroembolizací do mozku^(8, 42) nebo průnikem vazoaktivních látek z pravé síně do systémového řečiště. První ukončená randomizovaná studie MIST I (NMT) sledující pacienty s migrénou po uzávěru neprokázala signifikantní pokles počtu pacientů s migrénou, byla však pozitivní v sekundárních endpointech – omezení počtu a tíže záchvatů. Nyní probíhají další tři studie na zhodnocení zlepšení migrenózních záchvatů ESCAPE trial (St. Jude), Premium trial (AGA), MIST II trial (NMT).

Vztah PFO a dalších onemocnění

Platypnoea orthodeoxya

Je syndrom projevující se dušností a desaturací tepenné krve ve stoje, která mizí vleže. Je způsoben přechodným pravo-levým zkratem při zvýšených tlacích v pravostranných oddílech. Syndrom se vyskytuje u nemocných s plicním postižením (plicní fibrózy, po operaci plic nebo deformitách hrudníku), ale je pospáno

Tabulka 2. Indikace uzávěru PFO

A. Nevysvětlitelná systémová embolizace

B. Vyloučení jiného původu embolizace

- sonografie
- tepny mozku
- srdce
- aorta
- EKG Holter
- vyšetření hyperkoagulace

C. Průkaz PFO

TTE + TEE (průtok echoktrastu na konci Valsalvu)

Tabulka 3. Indikace uzávěru PFO

1. CMP nebo TIA + PFO (0,6 % risk/rok) → aspirin
2. Opakované CMP nebo TIA + PFO → uzávěr PFO
3. CMP nebo TIA + PFO + ASA: (4 % risk/rok) → uzávěr PFO
4. CMP nebo TIA + PFO + DVT → uzávěr PFO
5. CMP nebo TIA + PFO + stará ischemie CT mozku → uzávěr PFO

také u pacientů, kdy jedinou zjištěnou patologií byla dilatace bulbu aorty⁽⁴⁴⁾, která může změnit anatomii pravé síně po postavení. Uzávěrem PFO vymizí desaturace a prakticky všechny symptomy pacienta.

Karcinoid

Je typický příkladem, kdy pravo-levý zkrat umožňující průnik aktivním působkům (serotoninu) přes síňovou přepážku způsobuje postižení levostranných chlopní. Francouzská skupina potvrdila u všech pacientů s postižením aortální a mitrální chlopně otevřené patent foramen ovale⁽⁴⁵⁾.

Chronická obstruktivní choroba bronchopulmonální (CHOPN)

Je dle prvních prací zhoršována otevřeným PFO. Vzhledem k malému množství dat je však hodnocení vztahu velmi volné⁽⁴⁶⁾.

Vysokohorský plicní edém

Během pobytu ve vysokých nadmořských výškách může dojít k podobnému jevu jako při dekompresní nemoci u potápěčů. Vznikající bubliny dusíku při otevřeném PFO prochází do levostranných oddílů a mohou vyvolat symptomy charakterizující vysokohorský plicní edém⁽⁴⁷⁾.

Sleep apnea syndrom

Pacienti s tímto onemocněním mají vyšší frekvenci PFO a při chrápání či apnoe vyšší tendenci k desaturaci krve kyslíkem^(48, 49). Jsou popsány první zkušenosti s uzávěrem PFO a vymizením potíží⁽⁵⁰⁾.

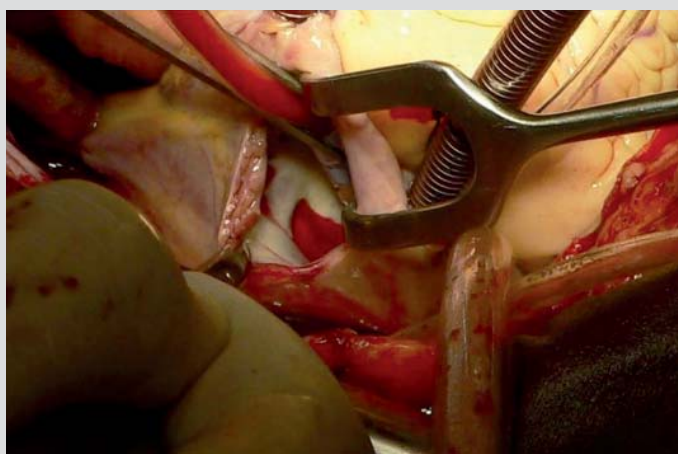
Indikace k uzávěru PFO

Indikace k uzávěru PFO nejsou v současné době pevně dané. Studie, které upřesní guidelines ještě probíhají. Tabulka 2 ukazuje základní předpoklady uzávěru u pacientů po proběhlé kryptogenní CMP s doporučením uzavírat všechny PFO⁽⁵¹⁾.

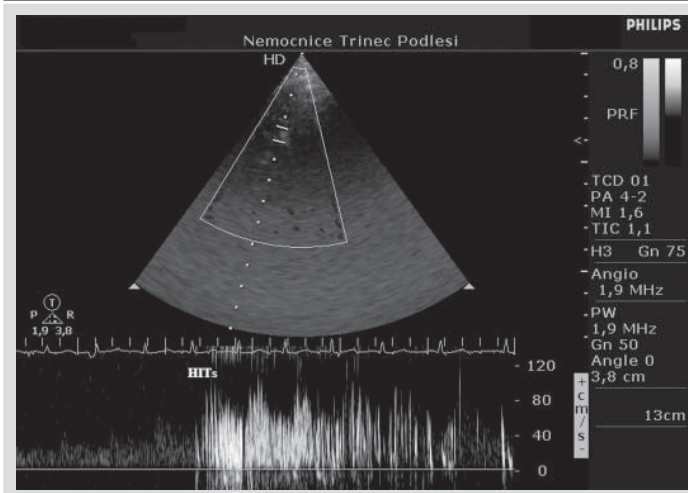
V tabulce 3 je doporučení postupu při uzávěru PFO po CMP formulovaná francouzskými neurology. Tato doporučení je však nutno modifikovat podle aktuálního stavu pacienta a také podle jeho věku. Pacient s CMP (nebo TIA) v mladém věku i při riziku 0,6 % ročně má šanci recidivy kolem 25 % v průběhu dalších 20 let. Jinou závažnou otázkou je velikost PFO a L-P zkratu, která není tímto schématem řešena⁽⁵²⁾.

Jinými možnými indikacemi k uzávěru PFO jsou migréna, dekompresní nemoc u potápěčů, sleep apnea syndrom a vysokohorský plicní edém. Hlavně u posledních tří indikací nejsou data o indikaci a doporučení se teprve vytváří. Většinou je známý pozitivní krátkodobý efekt, ale je nutný pečlivý výběr pacientů.

Obrázek 2. Chirurgický pohled otevřené pravé síně. V centru obrázku průnik krve přes otevřené patent foramen ovale



Obrázek 4. Průnik echoktrastu po Valsalvu zachycený transkraniálním dopplerem. Při PW vyšetření je vidět curtain HITs



Nedostatek dat z randomizovaných studií neumožňuje jednoznačné indikace k uzávěrům. Každý pacient musí být posuzován individuálně.

Studie v sekundární prevenci pacientů s CMP – CLOSURE I je prováděná s Amplatzovým occluderem a není ještě uzavřená. V roce 2007 bylo randomizováno kolem 700 pacientů a předpokládaný počet k uzavření studie by měl být kolem 900 pacientů. Průběžné výsledky jsou povzbudivé, ale zatím nedosahují statistické významnosti.

Metody uzávěru PFO

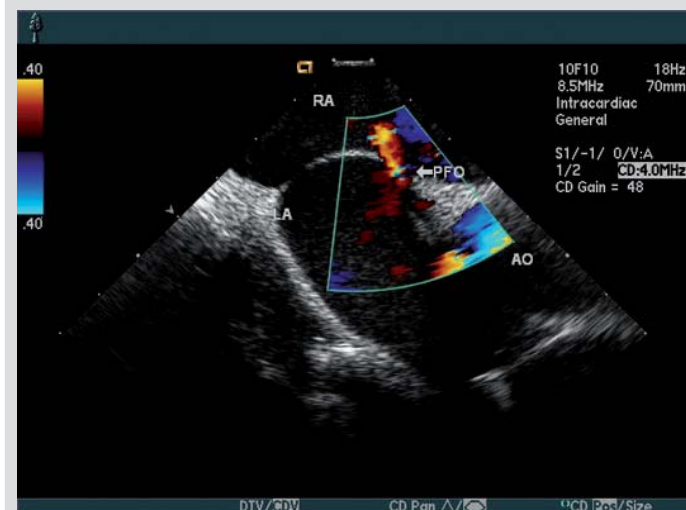
Operační řešení

Operační řešení samostatného PFO nemá v současné době výhody proti předchozím léčebným metodám^(53, 54). Přesto hlavně rozvojem endoskopických metod je vhodnou alternativou u pacientů, kde nejde provést uzávěr katetrizačně. V současné době většina chirurgických uzávěrů PFO se provádí při jiných operačních zásazích na srdci, např. při náhradě nebo plastice chlopní.

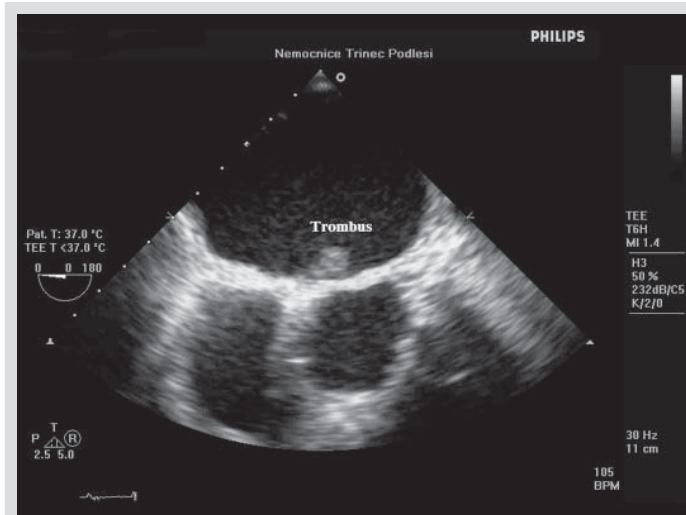
Katetrizační uzávěr

Uzávěr PFO occluderem patří k velmi bezpečným zákrokům^(55, 56). Jednotliví autoři popisují learning curve u occluderů do 50 pacientů. Mezi závažné komplikace patří nutnost operační extrakce occluderu, tamponáda a zcela výjimečně možnost eroze aorty a úmrtí. Frekvence všech typů komplikací se snižuje se zkušenostmi operátora a vyskytují se do 2 %^(55, 56).

Obrázek 3. Intrakardiální echokardiografie s viditelným průtokem v barevném doppleru přes otevřené foramen ovale z levé do pravé síně



Obrázek 5. 87letá pacientka se zachyceným trombem v PFO při TEE vyšetření

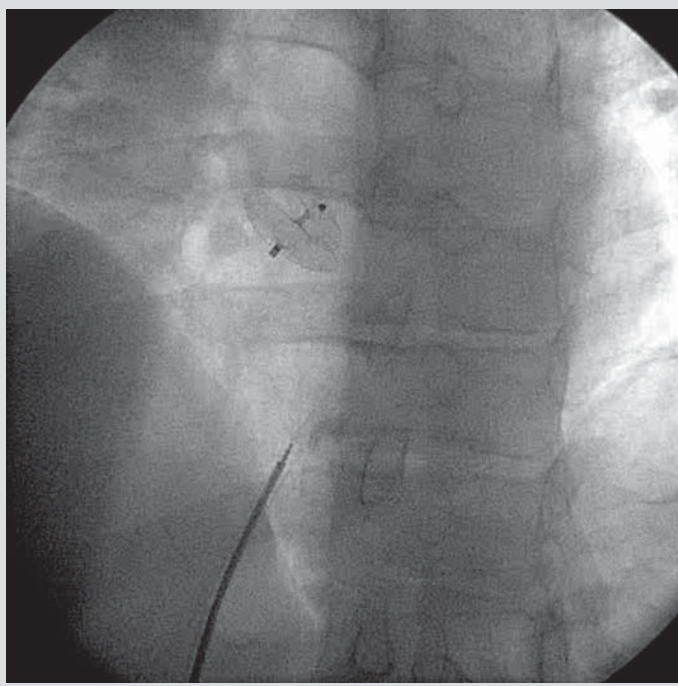


Během uzávěru PFO dochází nejčastěji při průchodu vodičem přes septum k mikroembolizacím, které však jsou klinicky němé⁽⁵⁹⁾. Přechodně mohou mít pacienti bolesti hlavy nebo iritační zrakové potíže (při alergii na nikl)⁽⁶⁰⁾. Jsou ale popisovány případy zcela nekomplikovaného průběhu i při této alergii.

V současné době je vyvinuta řada systémů ke katetrizačnímu závěru. Nejčastěji se však v rámci Evropy a Ameriky používají Amplatzův occluder, StarFlex, Helex, Premere. Ostatní systémy jsou zatím málo rozšířeny, nebo se již nepoužívají (BioStar, BioTrek, Intrasept, King/Mills, Rashkind Hook, Buttonseal, ASDOS, Angel Wings, TP Polysafe apod). Tyto occludery principiálně mají dva „deštníky“ spojené tenkou spojovací částí. Jeden „deštník“ se otevře v levé síni, spojovací segment projde PFO a druhý „deštník“ se otevře v pravé síni a přitiskne se k levému, čímž se zabrání průtoku krve přes PFO. Další možný princip je radiofrekvenční „svaření“ obou listů přepážky (Cierra Radiofreuency) nebo přímá sutura septa. Poslední dva jmenované systémy jsou ve stadiu klinických zkoušek.

Výsledky některých nerandomizovaných studií ukazují velmi dobrý efekt uzávěru po kryptogenním CMP zcela bez recidivy^(61–63). Nerandomizované studie i předběžné výsledky randomizované studie recidivu nevyklučují^(51, 63). Efektivnost uzávěru však při čtyřletém sledování 150 pacientů dosahuje statistické významnosti v kombinovaném endpointu úmrtí, CMP, TIA (8,5 % vs. 24,3 %; $p = 0,05$; 95 % CI 0,23 to 1,01) s trendem k redukci v kombinovaném endpointu CMP, TIA

Obrázek 6. Rentgenový obraz uloženého Amplatzova occluderu při uzávěru PFO



(7,8 % vs. 22,2 %; $p = 0,08$; 95 % CI 0,23 to 1,11)⁽⁶¹⁾. Možným vysvětlením recidivy je přetrvávající drobný zkrat i po uzávěru a tvorba sraženin v levostranných oddílech^(61, 63). Riziko vzniku trombů na některých typech occluderu je vyšší než na Amplatzově occluderu, kde jsou komplikace tohoto typu v rámci nečetných kauzistik.

Postup při uzávěru Amplatzovým occluderem

Po premedikaci aspirin (ASA) eventuálně v kombinaci s ticlopidinem nejméně 5 dnů před výkonem provedeme v lokální znecitlivění punkci v. femoralis l. dx. Podáme 5000–8000 U heparinu i. v. pomocí koronárního katétru Multipurpose (MP2) nebo JR4 projdeme vodičem přes PFO a katétr umístíme do horní v. pulmonalis l. sin. Vyměníme vodič za dlouhý tuhý vodič. Našroubujeme occluder na konec pushing vodiče a odvzdušníme jej. Po dlouhém vodiči zavedeme dlouhý

Tabulka 4. Recidiva tromboembolické CMP u pacientů s PFO při různých léčebných režimech

léčba PFO	procento recidiv/rok	Reference
ASA nebo warfarin	1,9–14 %	Stone et al ⁽⁵⁰⁾ Mas et al ⁽⁶⁷⁾ Bogousslavsky et al ⁽⁶⁸⁾
chirurgický uzávěr	0–19,5 %	Homma et al ⁽⁶⁹⁾ Devuyst et al ⁽⁷⁰⁾ Dearani et al ⁽⁷¹⁾
katetrizační uzávěr	3,4 %	Windecker et al ⁽⁷²⁾

sheat s dilatátorem do levé síně. Vytáhneme dilatátor s vodičem a sheatem zavedeme occluder na konec sheatu. Vysuneme levostranný disk a stáhneme celý systém k septu a pod tahem otevřeme pravý disk occluderu v pravé sině a lehce jej dotlačíme k septu. Zkontrolujeme skioskopicky a eventuálně i TTE/TEE/ICE polohu occluderu a odšroubujeme pushing vodič⁽⁶⁴⁾.

Farmakoterapie u PFO

Jaké jsou doporučení pro jiné typy léčby? Obecně není doporučována preventivní léčba u pacientů bez rizikových faktorů. Pacienti s nízkým rizikem jsou většinou indikováni k podávání antiagregační léčby⁽⁶⁵⁾. Pacienti s vyšším rizikem jsou indikováni k antikoagulační léčbě. Tato léčba je většinou srovnatelně účinná jako uzávěry occluderem⁽⁶⁶⁾. Závažné vedlejší účinky antikoagulační léčby zvyšují celkovou mortalitu i morbiditu pacientů⁽⁶⁵⁾ (tabulka 4).

Závěr

PFO společně s ASA tvoří patologii, která patří k jedné z nejběžnějších nálezů ve zdravé populaci. Jeho vztah k embolizačním CMP, PPE u potápěčů a migréně byl prokázán u jiných nozologických jednotek, kde je podíl PFO na potížích vysoce pravděpodobný. Léčba těchto pacientů je v současné době hlavně medikamentózní. Její rozšiřující se alternativou začíná být katetrizační uzávěr. Ve speciálních případech se používá operační uzávěr většinou při kombinovaných výkonech. V současné době je obecné mínění, že pacienti indikováni k warfarinaci pro embolizační CMP s PFO budou profitovat z katetrizačního uzávěru a antiagregační léčby. Stále však chybí dostatečné množství randomizovaných studií dovolujících vytvořit stabilní guidelines. Probíhající studie porovnávající riziko katetrizačního uzávěru PFO a medikamentózní léčby nejsou ukončeny, ale jejich předběžné výsledky jsou nadějně.

Literatura

- 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.
- Yahia AM, Shaukat A, Kirmani JF, Qureshi AI. Age is not a predictor of patent foramen ovale with right-to-left shunt in patients with cerebral ischemic events. *Echocardiography.* 2004; 21: 517–522.
- Hargreaves M, Maloney D, Gribbin B, Westaby S. Impending paradoxical embolism: a case report and literature review. *Eur Heart J.* 1994; 15: 1284–1285.
- Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr.* 2004; 5: 176–181.
- Blum A, Reisner S, Farbstein Y. Transesophageal echocardiography (TEE) vs. transthoracic echocardiography (TTE) in assessing cardio-vascular sources of emboli in patients with acute ischemic stroke. *Med Sci Monit.* 2004; 10: CR521–523.
- 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.
- Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, Jeanrenaud X, Lamy C, Zuber M, Mas JL; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 May; 15: 441–446.
- Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068–2077.
- Buttignoni SC, Khorsand A, Mundigler G, Bergler-Klein J, Heger M, Zehetgruber M, Baumgartner H, Binder T. Agitated saline versus polygelatine for the echocardiographic assessment of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct; 17: 1059–1065.

- Daniels C, Weytjens C, Cosyns B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiography* 2004; 5: 449–452.
- Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke.* 1991; 22: 740–745.
- Chimowitz MI, Nemec JJ, Marwick TH, Lorin RJ, Furlan AJ, Salcedo EE. Transcranial Doppler ultrasound identifies patients with right-to-left cardiac or pulmonary shunts. *Neurology.* 1991; 41: 1902–1904.
- Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke.* 1993; 24: 1020–1024.
- Blersch WK, Draganski BM, Holmer SR, et al. Transcranial duplex sonography in detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002; 225: 693–699.
- Saqqur M, Dean N, Scheibel M, et al. Improved detection of microbubble signal using Power M-mode doppler. *Stroke* 2004; 35: e14–e17.
- Engelbrecht H, Naber CK, Plato C, Erbel R, Bartel T. Analysis of fossa ovalis membrane velocities by transesophageal Doppler tissue echocardiography: a novel approach to functional assessment of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 1161–1166.
- Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarencio P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke.* 1993 Dec; 24: 1865–1873.
- Mügge A, Daniel WG, Angermann Ch, Spes Ch, Khandheria BK, Kronzon I, Freedberg RS, Keren A, Dennig K, Engberding R, Sutherland GR, Vered Z, Erbel R, Visser CA, Lindert O, Hausmann D, Wenzlaff P. Atrial Septal Aneurysm in Adult Patients. *Circulation.* 1995; 91: 2785–2792.

19. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura N, Anzini A, Zanette EM, Beccia M, Colonnese C, Fedele F, Fieschi C, Pandian NG. Morphological and Functional Characteristics of Patent Foramen Ovale and Their Embolic Implications. *Stroke*. 2000; 31: 2407.
20. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6: 1370–1382.
21. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1148–1152.
22. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *NEJM* 2001; 345: 1740–1746.
23. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Covalt JL, Wiebers DO, Seward JB. Frequency of Atrial Septal Aneurysms in Patients With Cerebral Ischemic Events. *Circulation*. 1999; 99: 1942–1944.
24. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lenti A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18: 154–159.
25. Meier B. Patent foramen ovale, guilty but only as a gang member and for a lesser crime. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 446–448.
26. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP, PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke*. 2004; 35: 2145–2159. Epub 2004 Jul 01.
27. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case/fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–985.
28. Hagen PT, Scholz DG, Edwards JP et al. 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.
29. Fukumoto A, Yaku H, Doi K et al. Continuous Trombus in the Right and Left Atria Penetrating the Patent Foramen Ovalis. *Circulation* 2005; 112: e143–e144.
30. Giardini A, Donti A, Formigari R, Bronzetti G, Prandstraller D, Bonvicini M, Palareti G, Guidetti D, Gaddi O, Picchio FM. Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1012–1016.
31. Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1622–1626.
32. Germonpré P, Hastir F, Dendale P, Marroni A, Nguyen AF, Balestra C. Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *AJC* 2005; 95: 912–915.
33. Walsh KP, Wilmshurst PT, Morrison WL. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart* 1999; 81: 257–261.
34. Cartoni D, De Castro S, Valente G, Costanzo C, Pelliccia A, Beni S, Di Angelantonio E, Pappetti F, Vitali Serdoz L, Fedele F. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 270–273.
35. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, Seiler C. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1014–1020.
36. Koch AE, Kampen J, Tetzlaff K, Reuter M, McCormack P, Schnoor PW, Struck N, Heine L, Prytulla I, Rieckert H. Incidence of abnormal cerebral findings in the MRI of clinically healthy divers: role of a patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med*. 2004; 31: 261–268.
37. Honěk T, Veselka J, Tomek A et al. Foramen ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u sportovních potápěčů. *Cor Vasa* 2006; 48: 286–288.
38. Azarbal B, Tobis J, Suh W et al. Association of interatrial shunts and migraine headaches. *JACC* 2005; 45: 489–492.
39. Wilmshurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart*. 2004; 90: 1315–1320.
40. Domitrz I, Mieszkowski J, Kwieciński H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol*. 2004; 38: 89–92.
41. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, Meier B, Windecker S. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. 2004; 62: 1399–1401.
42. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427–434.
43. Reif M. Foramen ovale patens v neurologii. *Neurol. pro praxi*, 2007; 3: 175–178.
44. Pemberton J, Irvine T, Stewart MJ, Antunes G, Gibson GJ. Platypnoea orthodeoxia in a patient with aortic root dilatation and patent foramen ovale. *Eur J Echocardiography* 2007; 8: 151–154.
45. Mansencal N, Mitry E, Forisier JF et al. Assessment of patent foramen ovale in carcinoid heart disease. *Am Heart J* 2006; 151: 1129. e1–6.
46. Hacievlivagil SS, Gunen H, Kosar FM, Sahin I, Kilic T. Prevalence and clinical significance of a patent foramen ovale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Medicine* 2006; 100: 903–910.
47. Molenat F, Boussuges A, Operation Everest III (Comex'97): Altitude-induced decompression sickness during a hypobaric chamber experiment. *Chest* 2002; 121: 173–177.
48. Shanoudy, Soliman A, Raggi, Liu JW, Russel DC, Jarmukli NF. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1998; 113: 91–96.
49. Beelke M, Angeli S, Del Sette M et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003; 4: 219–223.
50. Agnoletti G, Iserin L, Lafont A, Sidi D, Desnos M. Obstructive sleep apnoea and patent foramen ovale: successful treatment of symptoms by percutaneous foramen ovale closure. *J Interv Cardiol* 2005; 18: 393–395.
51. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 759–761.
52. 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: 158–160.
53. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Patients. *Stroke*. 1997; 28: 2376–2381.
54. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999; 100: 1171–1175.
55. Alameddine F, Block PC. Transcatheter patent foramen ovale closure for secondary prevention of paradoxical embolic events: Acute results from the FORECAST registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004; 62: 512–516.
56. Masura J, Gavara P, Formanek A, Hijazi ZM. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder: initial human experience. *Catheter Cardiovasc Diagn*. 1997; 42: 388–393.
57. 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.
58. Purcell IF, Brecker SJ, Ward DE. Closure of defects of the atrial septum in adults using the Amplatzer device: 100 consecutive patients in a single center. *Clin Cardiol*. 2004; 27: 509–513.
59. Ferrari J, Baumgartner H, Tentschert S, Dorda V, Lang W, Willfort-Ehringer A, Probst P, La-louschek W. Cerebral microembolism during transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Neurol*. 2004; 251: 825–829.
60. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really „shut the door?“ A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke*. 2004; 35: 2140–2144. Epub 2004 Jul 29.
61. Demkow M, Ruzyllo W, Kepka C, Pruszczyk P, Opuchlik A, Szyluk B, Konka M, Wilczyński J, Szulc M, Kwieciński H. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Kardiologia Pol*. 2004; 61: 101–109; discussion 109.
62. Wahl A, Meier B, Haxel B et al. Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001; 57: 1330–1332.
63. Varma C, Benson LN, Warr MR, Yeo E, Yip J, Jaigobin CS, Webb G, McLaughlin PR. Clinical outcomes of patent foramen ovale closure for paradoxical emboli without echocardiographic guidance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004; 62: 519–525.
64. Salome N, Braga P, Goncalves M, Rodrigues A, Ribeiro J, Fonesca C, Pinto F, Ribeiro VG. Transcatheter device occlusion of atrial septal defects and patent foramen ovale under intracardiac echocardiographic guidance. *Rev Port Cardiol*. 2004; 23: 709–717.
65. Homma S, Sacco PL, Di Tullio MR et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Circulation*. 2002; 105: 2625–2631.
66. Kennedy J, Buchan AM. Ever Decreasing Circles: Advances in Antiplatelet Therapy and Anticoagulation. *Stroke*. 2003; 34: 348.
67. Vojáček J, Mates M, Popelová J, Mašura J. Katetrizační uzávěr defektu septa siní typu secundum a otevřeného foramen ovale u dospělých – naše první zkušenosti. *Supplementum Cor Vasa*. 2001; 43: 55.