

# Znaczenie przegrody międzyprzedsionkowej w patogenezie kryptogennego udaru niedokrwienego mózgu

Paul E. Cotter,<sup>1</sup> Peter J. Martin,<sup>2</sup> Mark Belham<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania

<sup>2</sup> Department of Neurosciences, Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, Wielka Brytania

<sup>3</sup> Department of Cardiology, Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, Wielka Brytania

Adres do korespondencji:

Paul E. Cotter  
Department of Medicine,  
University of Cambridge, Box  
83, Addenbrooke's Hospital,  
Hills Rd., Cambridge CB2  
0QQ, UK

e-mail: paul.cotter@  
addenbrookes.nhs.uk

Int J Stroke 2011; 6: 445-453

Neurologia po Dyplomie  
2012; 7 (2): 8-17

Udar niedokrwieny mózgu u osób młodych występuje stosunkowo często, jednak jego przyczyna nierzadko pozostaje niewyjaśniona. Istnieje dobrze udokumentowana zależność między udarem u ludzi młodszych o nieznaną przyczynę a obecnością drożnego otworu owalnego. Dlatego przy braku wyraźnej przyczyny udaru często przeprowadza się dokładną diagnostykę serca w celu wykrycia rzadszych czynników ryzyka tej choroby. Diagnostyka ta obejmuje zwykle przezprzełykowe badanie echokardiograficzne oraz ocenę pod kątem obecności przecieku prawo-lewego. Zrozumienie anatomii przegrody międzyprzedsionkowej i związanych z nią nieprawidłowości ma istotne znaczenie dla neurologa zajmującego się pacjentami z udarem mózgu, który musi podejmować decyzje dotyczące odpowiedniej wtórnej profilaktyki udaru. Autorzy artykułu dokonali przeglądu danych na temat ewolucji i anatomii prawego serca, skupiając się na drożnym otworze owalnym i innych współistniejących nieprawidłowościach. Omówiono metody obrazowania serca u osób z udarem mózgu o niewyjaśnionej etiologii i przedstawiono odpowiednie przykłady. Na końcu przedstawiono sugestie dotyczące stosowanych metod badawczych w świetle najnowszych wytycznych European Association of Echocardiography. Celem tej pracy jest pomoc neurologom w poznaniu możliwości diagnostycznych serca u pacjentów z udarem mózgu o niejasnej etiologii i zrozumieniu znaczenia wykrytych nieprawidłowości.

**SŁOWA KLUCZOWE:** przedsionkowy, echokardiografia z podaniem środka kontrastowego, przetrwąły otwór owalny, przegroda, udary mózgu

## Wprowadzenie

Udar niedokrwieny mózgu stanowi główną przyczynę zgonu i inwalidztwa. Przyczyn tej choroby jest wiele. U osób w średnim i starszym wieku dominują choroby zwyrodnieniowe i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, podczas gdy u młodych ludzi częstszą przyczyną jest rozwarstwienie tętnicy i etiologia kardiogenna (tab. 1). Pomimo przeprowadzenia kompletnej diagnostyki, w znacznym odsetku (do 40%) przypadków udaru w młodym wieku etiologia choroby pozostaje jednak niewyjaśniona (udar kryptogeny). Nie jest to sytuacją zadowalającą, ponieważ rozpoznanie prawdopodobnej przyczyny udaru ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia właściwego postępowania, mającego na celu zminimalizowanie ryzyka nawrotu choroby.

Szeroka dostępność metod echokardiografii przezklatkowej (transthoracic echocardiography, TTE) o wysokiej jakości obrazów, uzupełnionej podaniem środka kontrastowego (contrast TTE, cTTE) oraz echokardiografii przezprzełykowej (transesophageal echocardiography,

TEE), przyczyniły się do zwiększenia częstości rozpoznawania drożnego otworu owalnego (patent foramen ovale, PFO) u wielu pacjentów (40-75%) z kryptogennym udarem mózgu, w porównaniu z rozpowszechnieniem PFO w populacji ogólnej (20-25%).<sup>1,2</sup> Chociaż u niektórych pacjentów jest to prawdopodobnie odkrycie przypadkowe, u innych może jednak stanowić czynnik patogenny, zwłaszcza jeżeli do udaru doszło w sytuacji sprzyjającej przeciekowi prawolewemu.<sup>3</sup>

Postępowanie i wtórna profilaktyka udaru niedokrwienego mózgu u pacjentów z PFO została przeanalizowana w innym artykule.<sup>3</sup> W niniejszej pracy opisujemy budowę i ewolucję przegrody międzyprzedsionkowej, ponieważ znajomość jej anatomii ma istotne znaczenie dla zrozumienia związanych z nią anomalii rozwojowych. Następnie opisano metody ich wykrywania i potencjalny związek z udarem mózgu o niewyjaśnionej etiologii.

## Przegroda międzyprzedsionkowa

### EMBRIOLOGIA

Złożona i niezwykła budowa przegrody międzyprzedsionkowej serca jest wynikiem jej różnej funkcji przed urodzeniem i po porodzie. W okresie płodowym jej rolą jest połączenie dwóch przedsionków serca, a następnie ich oddzielenie po urodzeniu. We wczesnym okresie rozwoju cała żylna krew systemowa spływa do prawej strony prymitywnego przedsionka serca przez żyłę główną górną (superior vena cava, SVC) i żyłę główną dolną (inferior vena cava, IVC). Podczas podziału przedsionka przegroda pierwotna stopniowo dzieli jamę prymitywnego przedsionka na część prawą i lewą, ale pozostawia między nimi połączenie zwane otworem pierwotnym (*foramen primum*). Otwór ten później zamyka się, ale powstaje otwór wtórny (*foramen secundum*), umożliwiający przepływ krwi ze strony prawej na lewą. W tym czasie po prawej stronie przegrody pierwotnej tworzy się druga grubsza przegroda mięśniowa zwana wtórną (*septum secundum*). Rośnie ona w kierunku przegrody przedsionkowo-komorowej, po czym zatrzymuje się, pozostawiając otwór, zwany otworem owalnym.

Dzięki takiej budowie, w krążeniu płodowym utlenowana krew z żyły pępkowej wpływa do IVC i prawego przedsionka serca. Zastawka Eustachiusza (Eustachian valve [EV] lub zastawka żyły głównej dolnej) kieruje prąd krwi w kierunku otworu owalnego i przez ten otwór, a także przez otwór wtórny, z prawego przedsionka do lewego. Prąd ten następnie zostaje oddzielony od krwi odtlenowanej, powracającej żyłą główną górną, wpływającej bezpośrednio do prawej komory serca.

Po urodzeniu, wraz z pierwszym oddechem noworodka, płuca napełniają się powietrzem, a naczynia płucne ulegają rozszerzeniu, co w konsekwencji powoduje spadek ich oporu.

TABELA 1. PRZYCZYNY UDARU MÓZGU U MŁODYCH PACJENTÓW NA PODSTAWIE WYNIKÓW BADAŃ OPUBLIKOWANYCH W LATACH 2000-2009

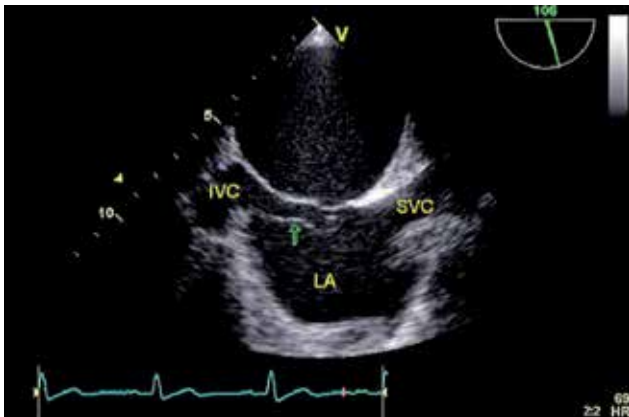
Klasyfikacja TOAST	Odsetek (%)
Miażdżyca dużych tętnic	11
Choroba małych naczyń	12
Zator kardiogeny	20
Inna określona przyczyna (w tym rozwarstwienie tętnicy)	25
Przyczyna nieokreślona	32
Łączna liczba przypadków	3151

Ciśnienie w lewym przedsionku przewyższa teraz ciśnienie w prawym, co powoduje ucisk działającej jak klapka przegrody pierwotnej względem mięśniowej przegrody wtórnej i zamknięcie potencjalnego ubytku podczas cyklu pracy serca. Ten czysto mechaniczny proces u większości ludzi prowadzi do zamknięcia ubytku w ciągu około 3 miesięcy. Jeśli jest on niekompletny, mówimy o PFO.<sup>4</sup> Połączenie to, bardziej niż otwór, działa na zasadzie klapki, w której przegroda pierwotna i wtórna nie przylegają do siebie.

### ANATOMIA

Budowa anatomiczna prawego przedsionka i przegrody międzyprzedsionkowej wykazuje różnice indywidualne. Często stwierdza się pozostałości zastawki Eustachiusza na przedniej powierzchni ujścia żyły głównej dolnej i, niekiedy, siatkę Chiariego, a także zastawkę u ujścia zatoki wieńcowej (zastawka Tebejusza). Miejsce otworu owalnego stanowi owalne zagłębienie na przysrodkowej ścianie nazywane dołem owalnym, odpowiadające przegrodzie wtórnej. Lokalizacja i wielkość dołu są różne, co może mieć znaczenie przy zabiegach z użyciem cewnika wewnątrznaczyniowego. Otoczony jest on, zwłaszcza od przodu, wyniosłym brzegiem zwanym rąbkami dołu owalnego. Właściwa przegroda międzyprzedsionkowa ogranicza się do dołu owalnego i małego obszaru wokół niego. W sąsiedztwie właściwej przegrody znajduje się zagięcie zawierające tkankę pozasercową, leżące między przedsionkami.

Budowa anatomiczna lewego przedsionka również może mieć istotne znaczenie przy analizowaniu mechanizmu powstania udaru niedokrwienego o nieznaną etiologię. W migotaniu przedsionków głównym źródłem zatorów sercopochodnych jest bowiem jego koniuszek. U pacjentów z kryptogennym udarem niedokrwienym mózgu, dokładna ocena przegrody międzyprzedsionkowej może wykryć koncentryczną wypukłość na przysrodkowej ścianie lewego przedsionka, skierowaną wklęsłością ku górze, która odpowiada miejscu wejścia do otworu owalnego. W przypadku niecałkowitego połączenia się przegrody pierwotnej i wtórnej, może dojść do powstania kieszonki lewego przedsionka (częściej niż PFO, który jest wynikiem braku połączenia przegród).



**RYCINA 1.** Badanie przezprzełykowe w projekcji dwujamowej. Widoczna jest żyła główna dolna (IVC) i prawy przedsionek z zastawką Eustachiusza i siatką Chiariego (strzałka). IVC – żyła główna dolna, SVC – żyła główna górna, LA – lewy przedsionek.

## Nieprawidłowości budowy przegrody międzyprzedsionkowej

### PFO

O obecności PFO, nazywanym niekiedy przetrwałym otworem owalnym (co jest prawdopodobnie trafniejszym określeniem) lub dodatnią próbą drożności (probe-patency – stary termin, stosowany w opisach badań pośmiertnych), mówimy w przypadku stwierdzenia trwałego połączenia między światłem lewego i prawego przedsionka w miejscu odpowiadającym lokalizacji otworu owalnego. Do jego powstania dochodzi w przypadku niezrośnięcia się ze sobą po urodzeniu przegrody pierwotnej i wtórnej. Częstość występowania PFO, oceniana na podstawie badań pośmiertnych i badań z użyciem echokardiografii, wynosi około 25%.<sup>5,6</sup> Przyczyna niezrośnięcia się przegród nie jest dobrze poznana, jakkolwiek może mieć ona podłoże genetyczne, z możliwym autosomalnie dominującym sposobem dziedziczenia.<sup>7</sup>

PFO wykazuje związek z różnymi chorobami. Często obserwuje się jego zależność z występowaniem migreny, ale dotąd nie wykazano wyraźnego efektu terapeutycznego w tym schorzeniu zabiegu zamknięcia otworu.<sup>8</sup> Istnieje bezpośredni związek przyczynowy między PFO a występowaniem choroby dekompresyjnej u nurków, spowodowanej paradoksalnymi zatorami, utworzonymi z pęcherzyków azotu.<sup>9</sup> PFO wpływa również na przebieg zatorowości płucnej (pulmonary embolism, PE), przy czym u osób z PE, u których stwierdzono PFO, często występują paradoksalne zatory narządowe, a wynik leczenia jest gorszy.<sup>10,11</sup>

### PFO a udar mózgu

Począwszy od dwóch badań seryjnych przeprowadzonych w 1988 roku, wyniki wielu kolejnych wykazały większe

rozpowszechnienie PFO u osób z kryptogennym udarem niedokrwiennym mózgu.<sup>3,10,11</sup> Podczas gdy anomalię tę stwierdza się u około 25% osób zdrowych, wykazano, że może ona występować nawet u 70-80% młodych pacjentów z udarem kryptogennym.<sup>2,12</sup> Wyniki dwóch innych badań nie potwierdziły takiej zależności.<sup>13,14</sup> Ostatnio dokonano przeglądu danych dotyczących tego problemu i wyniki uaktualnionej metaanalizy potwierdzają zwiększoną częstość występowania PFO u osób z udarem mózgu o niejasnej etiologii w porównaniu z chorymi, u których przyczyna udaru została określona lub z osobami z grupy kontrolnej.<sup>3</sup> Podczas gdy zależność ta jest ogólnie akceptowana, trwa debata na temat przyczyn leżących u jej podłoża. Prawdopodobnie główną z nich stanowi zator paradoksalny, chociaż możliwy jest udział takich czynników, jak zakrzepica *in situ* i współistniejące zaburzenia rytmu serca.<sup>15</sup>

### KIESZONKA PRZEDSIONKA

Podczas gdy PFO jest wynikiem niezrośnięcia się przegrody pierwotnej i wtórnej z zachowaniem połączenia między przedsionkami, istnieją również przypadki niecałkowitego ich zrośnięcia się. W tej sytuacji po stronie lewego przedsionka powstaje ślepo zakończony woreczek lub kieszonka. Struktura ta występuje często, stwierdzono ją u 60% osób poddanych badaniu autopsyjnemu (podczas gdy u 27% badanych wykryto PFO).<sup>16</sup> Może ona być dobrze uwidoczniiona za pomocą echokardiografii przezprzełykowej. Chociaż może dojść do powstawania w tym miejscu skrzepliny, wskutek zwolnienia przepływu krwi w tej kieszonce, brakuje badań (poza opisami przypadków) oceniających jej znaczenie w powstawaniu zatorów.<sup>17,18</sup>

### UBYTEK PRZEGRODY MIĘDZYPRZEDSIONKOWEJ

Oddzielną, ale powiązaną grupą zaburzeń strukturalnych przedsionków serca są ubytki przegrody międzyprzedsionkowej (atrial septal defect, ASD). Anatomia i patologia tej grupy anomalii jest złożona, głównie jednak obejmuje nieprawidłowości dotyczące opisanego wcześniej procesu podziału prymitywnego przedsionka serca. Najczęstszym zaburzeniem jest ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego (*ostium secundum* ASD), w którym stwierdza się połączenie między światłem obu przedsionków serca w miejscu otworu owalnego. Inne rodzaje ASD obejmują ASD typu otworu pierwotnego (*ostium primum* ASD) i ASD typu zatoki żyłnej (*sinus venosus* ASD). W przeciwieństwie do PFO ubytek przegrody międzyprzedsionkowej zawsze traktowany jest jako poważna wada, wymagająca specjalistycznego postępowania.

### TĘTNIAK PRZEGRODY MIĘDZYPRZEDSIONKOWEJ

Kolejną nieprawidłowością budowy przegrody międzyprzedsionkowej, którą powiązano z powstawaniem zatorów naczyń mózgowych, jest tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (atrial septal aneurysm, ASA). Jest to nieprawidłowe

TABELA 2. WSKAZANIA DO OCENY PRZEGRODY MIĘDZYPRZEDSIONKOWEJ U PACJENTA Z UDAREM MÓZGU

Wskazana szczegółowa diagnostyka kardiologiczna	Brak wskazań do szczegółowej diagnostyki kardiologicznej
Nieznana przyczyna udaru mimo pełnej diagnostyki*	Obecność jakiegokolwiek przyczyny udaru*
Młodszy wiek pacjenta (zwykle $\leq 55$ lat)	Starszy wiek pacjenta
Istotne podejrzenie paradoksalnego zatoru, np. współistniejąca zatorowość płucna	Wysokie ryzyko choroby naczyniowej†

\* Zgodnie z poziomem dowodu 1 według ASCO.<sup>30</sup> † Częstość występowania incydentów naczyniowych większy niż częstość występowania nawracającego udaru wśród pacjentów z PFO i udarem o niewyjaśnionej przyczynie (1-2% rocznie). PFO – przetrzywały otwór owalny.

wpuklenie tej przegrody do światła prawego lub lewego przedsionka, spowodowane nadmiarem cienkiej (będącej pozostałością przegrody pierwotnej) i przez to ruchomej tkanki w okolicy dołu owalnego. Pierwsza duża seria przypadków pacjentów z ASA została opisana na podstawie wyników badań *post mortem*, w których wada ta została wykryta u 16 osób, co stanowiło 1% wszystkich badań sekcyjnych.<sup>19</sup> Maksymalna średnica wpuklonej części tętniaka (zwykle do jamy prawego przedsionka) wynosiła w tych przypadkach 1,1-2,4 cm, a średnica dołu owalnego 1,5-2,5 cm.

Obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej wiąże się ze współistnieniem wielu innych nieprawidłowości budowy serca, najczęściej z PFO, przy czym wykazano zależność między ASA a wielkością przecieku wewnątrzsercowego. Wyniki badań wykazały współwystępowanie PFO o dużej średnicy z ASA, wydatną zastawką Eustachiusza i siatką Chiariego,<sup>20</sup> a także znaczenie stopnia ruchomości przegrody jako czynnika predykcyjnego wielkości przecieku prawo-lewego w spoczynku i po prowokacji.<sup>21</sup> Zwiększone ryzyko nawracającego udaru mózgu, obserwowane u pacjentów z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej, może odzwierciedlać współistnienie z nim dużych przecieków wewnątrzsercowych, a także wynikające z tego znaczenie tej wady jako markera dużego przecieku. Niemniej u pacjentów z PFO współistniejącym z ASA skrzeplinę stwierdzano również w obszarze przegrody międzyprzedsionkowej, stanowiącym potencjalne źródło zatorów.<sup>19,22,23</sup>

#### ZASTAWKA EUSTACHIUSZA I SIATKA CHIARIEGO

Mimo że zastawka Eustachiusza (Eustachian valve, EV) nie jest częścią przegrody międzyprzedsionkowej, stanowi powiązaną z nią nieprawidłowość, wykazującą związek z kryptogennym udarem niedokrwiennym mózgu. Chociaż zwykle ulega ona regresji po urodzeniu, może przetrwać do wieku dorosłego. W zależności od stosowanej definicji, obecność tej struktury stwierdza się u 19-57% pacjentów poddanych badaniu TEE.<sup>24,25</sup> Może jej towarzyszyć siatka włóknikowa, rozciągająca się do światła prawego przedsionka, zwana siatką Chiariego (ryc. 1). Stwierdza się ją u około 2% badanych.<sup>26,27</sup> Pod względem anatomicznym zastawka Eustachiusza składa się z części mięśniowej, położonej do przodu od ujścia żyły

głównej dolnej i położonej wyżej części błoniastej. Podobnie jak w okresie płodowym, kiedy funkcją tej zastawki jest kierowanie prądu krwi z żyły głównej dolnej do otworu owalnego, jej obecność u dorosłych z ubytkiem przegrody wiąże się występowaniem przecieku prawo-lewego.<sup>28</sup> Ponadto zauważono, że występuje ona częściej u osób z PFO<sup>25</sup> i tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej,<sup>20</sup> a także, że stanowi czynnik predykcyjny nawracających incydentów zatorowych mózgu.<sup>29</sup>

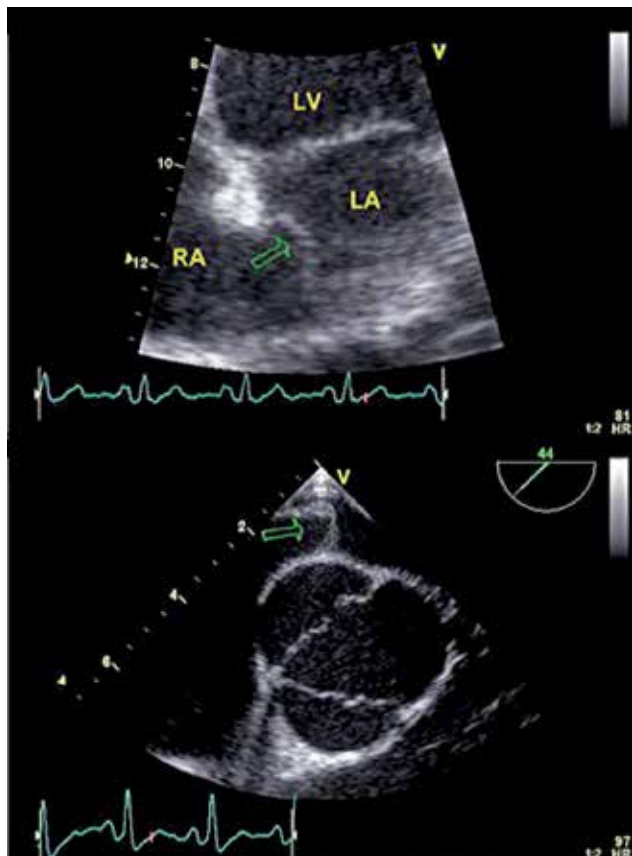
## Metody oceny przegrody międzyprzedsionkowej

Z klinicznego punktu widzenia autorzy opracowania jako rutynowe postępowanie u młodszych pacjentów z udarem mózgu o niewyjaśnionej przyczynie przyjęli szczegółowe badanie serca (w tym ocenę przegrody międzyprzedsionkowej) (tab. 2).

#### ECHOKARDIOGRAFIA DWUWYMIAROWA

Echokardiografia stanowi metodę z wyboru w obrazowaniu przegrody międzyprzedsionkowej. Objemuje ona badanie przezklatkowe (TTE) i przezprzełykowe (TEE). Oba można połączyć z dożylnym podaniem środka kontrastowego, służącym do wykrycia przecieku prawo-lewego. Technikę, którą można wykorzystać również w przezczaszkowym badaniu dopplerowskim (transcranial Doppler, TCD). Ostatnio zostały opublikowane zalecenia European Association of Echocardiography (sekcja ESC), zawierające odpowiednie wskazówki dla kardiologów,<sup>31</sup> aczkolwiek nadal istnieją różnice dotyczące sposobu wykonywania tych badań i stosowanych kryteriów diagnostycznych.

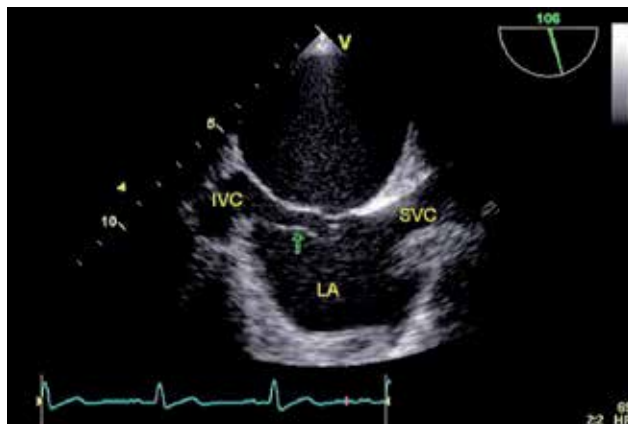
Ze względu na położenie w tylnej części serca i związaną z tym odległość od ściany klatki piersiowej przegroda międzyprzedsionkowa nie jest zbyt dobrze widoczna w badaniu TTE, co wynika z ograniczonej rozdzielczości obrazu na tej głębokości. Mimo to umożliwia ona wykrycie pewnych nieprawidłowości przegrody, których należy szukać u wszystkich pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu (zakładając, że nie można ich tą metodą wykluczyć). Przekłatkowa echokardiografia pozwala uwidoczniać cienkościenną



**RYCINA 2.** Obraz echokardiograficzny uzyskany metodą przezklatkową (na górze) i przezprzełykową (na dole), przedstawiający tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (strzałka) u tego samego pacjenta. LA – lewy przedsionek, RA – prawy przedsionek, AV – zastawka aortalna, ASA – tętniak przegrody międzyprzedsionkowej.

i ruchomą czy nawet tętniakowatą przegrodę międzyprzedsionkową (ryc. 2). Niekiedy też z wykorzystaniem metody kolorowego dopplera (colour-flow Doppler), można też wykryć obecność przecieku prawo-lewego.

Echokardiografia przezprzełykowa (TEE) pozwala uzyskać obrazy przegrody międzyprzedsionkowej o wysokiej rozdzielczości (ryc. 3, dodatkowy materiał informacyjny S1 jest dostępny na stronie internetowej *International Journal of Stroke*). W tym badaniu lewy przedsionek znajduje się zawsze w bliskim polu (u dorosłych w punkcie szczytowym sektora górnego), ponieważ przylega do tylnej ściany przełyku. Szczegółowa ocena przegrody międzyprzedsionkowej jest możliwa dzięki zastosowaniu różnych kątów płaszczyzny obrazowania, pozwalających na uwidocznienie brzegów dołu owalnego z każdej perspektywy. Szczególną uwagę należy poświęcić górnej krawędzi, ponieważ stanowi ona najczęstszą lokalizację tunelu PFO. Gdy płaszczyzna obrazu jest prawie pionowa, można uwidocznić ujścia żyły głównej górnej i żyły



**RYCINA 3.** Obraz w projekcji przezprzełykowej środkowej przedstawiający prawy przedsionek i przegrodę międzyprzedsionkową (projekcja dwujamowa). Cienka przegroda pierwotna widoczna jest centralnie, a grubsza przegroda wtórna po każdej stronie. Niezrośnięcie się przegrody pierwotnej z wtórną widoczne jest jako kanał PFO (strzałka). IAS – przegroda międzyprzedsionkowa, IVC – żyła główna dolna, SVC – żyła główna górna, RA – prawy przedsionek.

głównej dolnej (tzw. projekcja dwukomorowa), co pozwala na wykrycie zastawki Eustachiusza (ryc. 1).

Echokardiografia przezprzełykowa umożliwia wykrycie i dokładną ocenę tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej (ryc. 1). Przeprowadzenie pośrednich pomiarów maksymalnego wychylenia przegrody i podstawy dołu owalnego pozwala na zastosowanie definicji umożliwiających rozpoznanie tętniaka przegrody na podstawie stopnia jej ruchomości.

#### ECHOKARDIOGRAFIA Z UŻYCIEM ŚRODKA KONTRASTOWEGO

Metoda echokardiografii z podaniem środka kontrastowego dożylnie (echokardiografia kontrastowa) w celu wykrycia przecieku prawo-lewego została po raz pierwszy opisana w 1976 roku.<sup>32</sup> Początkowo badania prowadzono w spoczynku, ale z czasem zmodyfikowano metodę, stosując u badanego próbę Valsalvy i prowokację kaszlem, co pozwoliło na zwiększenie wykrywalności przewyższającą metodę kolorowego dopplera.<sup>33-35</sup> Ta technika była początkowo wykorzystywana głównie w pediatrii, ale wraz ze wzrostem zainteresowania problemem PFO u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu znalazła szerokie zastosowanie u dorosłych. Ze względu na brak jasnych wytycznych w tej dziedzinie, zarówno metodologia, jak i interpretacja wyników różnią się w licznych badaniach.

#### WYKRYWANIE PRZECIEKU: TCD, TEE CZY TTE?

Badanie z użyciem środka kontrastowego podawanego dożylnie może być przeprowadzone zarówno metodą echokardiografii przezklatkowej (TTE), przezprzełykowej (TEE), jak i metodą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD) (dodatkowy materiał informacyjny S2 i S3 dostępny

na stronie *International Journal of Stroke*). W porównaniu ze złotym standardem w wykrywaniu PFO, jakim jest echokardiografia przezprzełykowa, czułość badania przezklatkowego wynosiła początkowo jedynie 31-63%, dlatego badanie TEE z użyciem środka kontrastowego słusznie zostało od początku uznane za złoty standard.<sup>36-40</sup> Jednak dalsze udoskonalenia metody TTE (w tym obrazowanie harmoniczne) ułatwiły wizualizację mikropęcherzyków, a wyniki nowszych badań wykazały, że jej czułość jest podobna lub niekiedy większa niż TEE.<sup>41-44</sup> Podczas gdy jakość obrazu stanowi ograniczenie metody TTE trudność związana z badaniem przezprzełykowym z podaniem środka kontrastowego polega na właściwym wykonaniu przez pacjenta manewru Valsalvy. Zarówno sedacja, jak i obecność endoskopu w przełyku utrudniają wzrost ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej. To może wyjaśniać, dlaczego w niektórych przypadkach przeciek jest wykrywany w TTE, a nie TEE.<sup>45</sup> Badanie przezprzełykowe pozwala natomiast dokładnie ocenić przegrodę międzyprzedsionkową, stanowi więc najlepszą metodę oceny nasilenia przecieków przedsionkowych i płucnych. Ponadto, ponieważ u większości pacjentów z tej grupy będzie konieczne wykonanie badania TEE, zasadne wydaje się jednoczesne podanie środka kontrastowego. Duże przecieki można łatwo, dokładnie i skutecznie wykryć, natomiast pozostają obawy, czy czas potrzebny do właściwej oceny pod kątem małych przecieków u pacjentów sedowanych jest wystarczający.

Badania, w których oceniano skuteczność metody TCD w wykrywaniu obecności mikrozatorów utworzonych z pęcherzyków powietrza w świetle tętnicy środkowej mózgu, stosowanej początkowo podczas operacji kardiochirurgicznych jako alternatywy dla wykrywania przecieku prawo-lewego w echokardiografii, przyniosły pozytywne wyniki.<sup>46</sup> W kolejnych badaniach porównujących TCD z echokardiografią przezprzełykową jako złotym standardem jej czułość wyniosła 68-100%.<sup>47-52</sup> Podobnie jak w przypadku echokardiografii, wcześniejsze badania dotyczące przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej różniły się pod względem metodologii. W związku z tym zorganizowano konferencję mającą na celu uzgodnienie konsensusu, rozpatrzenie dostępnych dowodów i opracowanie zaleceń.<sup>53</sup> W kolejnych badaniach stosowano się do tych wytycznych, unikając rozbieżności związanych z metodą echokardiografii. Ograniczeniem TCD jest trudność w rozróżnieniu przecieku przedsionkowego i płucnego, wynikająca z nakładania się czasów, w których mikropęcherzyki pojawiają się w świetle tętnicy środkowej mózgu, zarówno w przypadku przecieku płucnego, jak i przedsionkowego.<sup>53,54</sup> Ponadto w dalszym etapie diagnostyki konieczne jest wykonanie badania przezprzełykowego, zwłaszcza w przypadku wykrycia przecieku.

Wiele grup badawczych stosuje obydwie z omawianych metod diagnostycznych, jednocześnie jest wielu zwolenników każdej z nich jako metody z wyboru. Wydaje się, że każda z tych technik, odpowiednio wykorzystana, jest skuteczna w wykrywaniu przecieków prawo-lewych. Należy więc zwrócić szczególną uwagę raczej na jakość wykonywanego badania

(i standaryzację techniki, jak przy TCD) niż na wybór samej metody.

## Kryteria echokardiograficzne

### PFO

Nie istnieją ogólnie przyjęte kryteria rozpoznania PFO na podstawie badania echokardiograficznego. Skutkiem tego jest stosowanie w różnych badaniach odmiennych definicji i kryteriów. Wstępne doniesienia dotyczące wykrywania PFO w badaniu echokardiograficznym z użyciem środka kontrastowego nie spełniały ścisłych kryteriów diagnostycznych, a pojawienie się kontrastu w lewym przedsionku było wystarczające do postawienia rozpoznania. Później określono minimalną liczbę pęcherzyków, jaka musi zostać uwidoczniona. Okazało się również, że opóźnione lewostronne wzmocnienie kontrastowe występuje w przypadku obecności przecieku na poziomie płucnym. Dlatego wprowadzono określoną liczbę cykli serca, w których uwidoczni się środek kontrastowy (zwykle 3-5).

Te rozbieżności mogą odpowiadać za różnice w wykrywaniu bardzo małych PFO. Prawdopodobnie są one mniej istotne klinicznie, chociaż nie ma co do tego pewności. Jednoznaczność kryteriów rozpoznania ma istotne znaczenie, ułatwiające odniesienie się do tej kwestii. W dokumencie zawierającym stanowisko ESC nie odniesiono się szczegółowo do tego tematu. Zgodnie z nim, uwidocznienie jakiegokolwiek liczby pęcherzyków przechodzących bezpośrednio z prawego do lewego przedsionka lub pojawiających się wcześniej (w ciągu trzech cykli od stwierdzenia ich w prawym przedsionku) w świetle lewego przedsionka wskazuje na obecność PFO.

### Wielkość PFO

Anatomia PFO jest złożona i wykazuje różnice osobnicze. Z pewnością nie jest możliwa ocena jego wielkości za pomocą obrazów dwuwymiarowych. Wielkość i lokalizacja otworu w prawym przedsionku, długość kanału, wielkość otworu w lewym przedsionku i jego ukierunkowanie wpływają na kształt i średnicę połączenia. Możliwą namiastką rozmiaru PFO jest wielkość przecieku prawo-lewego, dlatego w wielu badaniach podjęto próby jego oceny ilościowej za pomocą echokardiografii z użyciem środka kontrastowego. Próby oszacowania rozmiaru PFO mają uzasadnienie praktyczne, ponieważ z fizjologicznego punktu widzenia powstanie zatoru paradoksalnego jest bardziej prawdopodobne w przypadku większych otworów (jeśli zator jest przyczyną udaru mózgu w tej grupie pacjentów), a wyniki obserwacji sugerują istotną zależność między ryzykiem wystąpienia udaru a wielkością przecieku.<sup>11,22,55-62</sup> Wyniki dwóch badań prospektywnych potwierdziły te informacje,<sup>63,64</sup> chociaż duże badanie PFO-ASA i ostatnio przeprowadzone CODICIA dały odmienne wyniki.<sup>12,65</sup>

Biorąc pod uwagę potencjalne znaczenie wielkości PFO, istotne jest, aby jego ocena stała się postępowaniem standardowym. Stosowane definicje różniły się pod względem liczby kategorii, wartości odciętych i nomenklatury. Standardowe podejście obejmuje ilościową analizę maksymalnej liczby pęcherzyków pojawiających się w lewym sercu za pomocą ręcznych obliczeń dokonywanych przez badacza, które następnie są kategoryzowane. Według najczęściej stosowanych definicji stwierdzenie dwudziestu pęcherzyków klasyfikuje przeciek jako duży, „stopnia 3”, „istotny” lub „ciężki”. Jako wartości odcięcia stosowane były również liczby 10, 30 i 50. Dwadzieścia pęcherzyków jest, według wytycznych ECS, wartością graniczną. Z doświadczenia autorów wynika, że stosowanie tych kryteriów (i opisaną metodologię) umożliwiłoby rozpoznanie dużego przecieku w ponad 80% przypadków (w grupie młodych osób z udarem kryptogennym).<sup>2</sup>

Chociaż w standardowych warunkach wielkość przecieku prawo-lewego jest związana z wielkością PFO,<sup>60</sup> istnieją inne potencjalne czynniki na nią wpływające: objętość podanego środka kontrastowego, wielkość i stopień koncentracji pęcherzyków, szybkość i miejsce podania środka kontrastowego, ciśnienie w prawym przedsionku i jakość wykonania manewrów prowokacyjnych. Średnica PFO, oceniana metodą TEE może być bardziej powtarzalnym parametrem, ale takie podejście upraszcza złożoną anatomię tej wady do jednowymiarowego pomiaru.

#### TĘTNIAK PRZEGRODY MIĘDZYPRZEDSIONKOWEJ

Za pomocą echokardiografii można ocenić *in vivo* ruchość przegrody międzyprzedsionkowej. Opiera się ona na ocenie widma, a wartość, przy której uznaje się ją za tętniakową, jest przyjęta w sposób arbitralny. Stosowane kryteria różnią się między sobą. W ostatnio opracowanym dokumencie, zawierającym wspólne stanowisko specjalistów, podjęto próbę ujednoczenia tej kwestii, ustalając definicję trwałego przemieszczenia lub wpuklenia się obszaru dołu owalnego przegrody międzyprzedsionkowej do światła lewego przedsionka, prawego przedsionka lub obu z nich ponad 10 mm od linii środkowej (linia biegnąca od podstawnej części przegrody wtórnej wzdłuż ściany przedsionka).<sup>31</sup> Jest to najczęściej stosowana w ostatnich doniesieniach definicja i prawdopodobnie powinna obecnie stać się definicją standardową.

## Echokardiografia trójwymiarowa i wewnątrzsercowa

Postęp technologiczny, jaki dokonał się w dziedzinie echokardiografii, udoskonalił jakość obrazowania dwuwymiarowego i doprowadził do rozwoju nowych technik. W przypadku pacjentów z udarem mózgu trójwymiarowa echokardiografia przezprzełykowa (3D TEE) pozwala lepiej zobrazować przegrodę międzyprzedsionkową, podczas gdy trójwymiarowa

echokardiografia przezklatkowa (3D TTE) nie przewyższyła pod tym względem badania metodą dwuwymiarową. Obrazy uzyskane za pomocą techniki 3D TEE są bardzo dobrej jakości i udoskonaliły diagnostykę wad przegrody międzyprzedsionkowej, zwłaszcza przy ocenie pod kątem planowanych zabiegów zamknięcia jej ubytków.<sup>66</sup> Ponadto wyniki ostatnio prowadzonych badań dotyczących roli trójwymiarowej echokardiografii przezklatkowej w diagnostyce PFO bez użycia środka kontrastowego wykazały jej przydatność i dokładność w tym zakresie.<sup>67</sup> Z kolei technika echokardiografii wewnątrzsercowej umożliwia uzyskanie obrazów o wysokiej rozdzielności i pozwala na dokładną ocenę przegrody międzyprzedsionkowej, jest jednak metodą inwazyjną. Jej rola ogranicza się do badań okołozabiegowych (na przykład podczas zabiegu zamknięcia PFO).

## Postępowanie diagnostyczne u pacjentów z kryptogennym udarem mózgu

Ponieważ autorzy omówili wiele wątpliwości i sprzeczności dotyczących metod oceny przegrody międzyprzedsionkowej u pacjentów z udarem mózgu, nie będą oni ustalać bezwzględnych zasad na temat najlepszego sposobu postępowania w tym zakresie. Opisane poniżej propozycje postępowania są tylko jedną z możliwości. Tam, gdzie to możliwe, w swojej praktyce autorzy wdrażali aktualne wytyczne ESC (wskazując i uzasadniając jednocześnie swoje zastrzeżenia co do nich).

Przy diagnostyce przecieku wykonywano echokardiografię przezklatkową z użyciem środka kontrastowego, a we wszystkich przypadkach badanie przezprzełykowe. Autorzy wykazali, że do uzyskania obrazów o wystarczająco dobrej jakości, potrzebnej do wykrycia PFO zwykle wystarcza ta pierwsza metoda (w pozostałych przypadkach opcjonalnie jest badanie TEE z kontrastem). ESC stoi na stanowisku, że echokardiografia przezprzełykowa jest złotym standardem, ale badanie metodą przezklatkową również jest wystarczającą metodą diagnostyczną, jeśli uzyska się obrazy o wysokiej jakości. Autorzy zgadzają się również z opinią, że przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska stanowi uzasadnioną alternatywę, stosowaną z dobrymi wynikami przez wielu specjalistów.

W ośrodku autorów badanie z użyciem środka kontrastowego wykonują doświadczeni technicy i kardiologzy lub przeszkoleni neurologzy. Do podania kontrastu używane są cewniki o dużej średnicy, zakładane w dole łokciowym lewej kończyny górnej (choć wielu specjalistów zakłada cewniki do prawej kończyny). Jako środek kontrastowy stosują mieszaninę 7-9 mililitrów heparynizowanej soli fizjologicznej, 1 mililitra powietrza i 1-2 mililitrów własnej krwi pacjenta. Dodanie krwi znacznie wzmacnia odbicie fali ultradźwiękowej od środka kontrastowego,<sup>68</sup> a heparynizowana sól fizjologiczna zmniejsza ryzyko zakrzepicy. Badanie

wykonuje się w projekcji koniuszkowej czterojamowej. Wykonuje się dwie iniekcje w spoczynku: jedną podczas obrazowania na głębokości obejmującej przedsionki i jedną – na głębokości obejmującej tylko komory serca. Zakres obrazowania jest ograniczony tak, aby objął lewą komorę i małą część prawej komory. Następnie wykonuje się do 5 iniekcji, stosując jednocześnie próbę prowokacyjną: dwa wczesne i dwa późne wstrzyknięcia podczas próby Valsalvy i jedno w czasie próby z kaszlem i wciągnięciem powietrza przez nos. Tylko brak istotnego przecieku po wykonaniu opisanych powyżej prób pozwala wykluczyć obecność PFO. W przypadku uwidocznienia dużego przecieku należy przerwać badanie, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia potencjalnych powikłań.<sup>69</sup>

W opisie wyniku badania należy zamieścić uwagi na temat jakości obrazu, jakości środka kontrastowego i wyniku manewrów prowokacyjnych. Należy odnotować maksymalną liczbę uwidocznionych w świetle lewej komory pęcherzyków w pojedynczej klatce w postaci zakresów (np. 5-10 pęcherzyków w świetle lewej komory na klatkę, >100 pęcherzyków na klatkę). Następnie oszacowuje się wielkość przecieku, stosując następujące kryteria: małe PFO – 5-19 pęcherzyków, umiarkowane PFO – 20-49 pęcherzyków, duże PFO >50 pęcherzyków i bardzo duże (lub olbrzymie) PFO, gdy pęcherzyki wypełniają >50% światła lewej komory. Podobne kryteria, definiując duży przeciek jako co najmniej 50 pęcherzyków, stosowali także inni badacze, chociaż różnią się one od wytycznych ESC.<sup>52,70</sup> W dalszej kolejności należy zasugerować prawdopodobną lokalizację przecieku: przedsionkowa (wczesne pojawienie się smugi pęcherzyków i szybkie ich zniknięcie) lub płucna (późniejsze, powolne pojawienie się i znikanie strumienia pęcherzyków). Przykład wyniku badań z użyciem środka kontrastowego jest dostępny dla czytelnika (dodatkowy materiał informacyjny S4 dostępny na stronie *International Journal of Stroke*).

Metodę echokardiografii przeprzetykowej wykorzystuje się zarówno do oceny przegrody międzyprzedsionkowej, jak i do badania serca w celu wykrycia innych źródeł zatorów. U wszystkich pacjentów autorzy wykonują (jeśli to możliwe) pełne badanie, podczas którego oceniają przegrodę międzyprzedsionkową i szukają innych, związanych z nią anomalii, takich jak tętniak przegrody lub zastawka Eustachiusza. Ponadto należy poszukiwać zmian miażdżycowych w obrębie aorty, które również stanowią możliwą przyczynę zatorowości.

Uzyskane wyniki należy omówić na wielospecjalistycznym spotkaniu kardiologiczno-udarowym z neurologami, echokardiografistami i specjalistami kardiologii inwazyjnej. Wyniki badania echokardiograficznego nie są zatem analizowane w izolacji, ale w kontekście danych klinicznych i prawdopodobieństwa ich związku przyczynowego z udarem mózgu. W niektórych przypadkach należy rozważyć konieczność dłuższego monitorowania kardiologicznego pacjenta za pomocą rejestratora wewnętrznego (rejestratory EKG).

## Postępowanie w przypadku obecności PFO

Z punktu widzenia profilaktyki pierwotnej leczenie pacjentów z PFO nie jest zwykle konieczne. Właściwie, pozornie sprzecznie z sugestią dotyczącą znaczenia PFO jako czynnika ryzyka wystąpienia udaru mózgu, wyniki dwóch dużych, prospektywnych badań populacyjnych (SPARC i NOMAS) nie wykazały wzrostu częstości występowania udaru u osób z tą anomalią.<sup>71,72</sup> Warto zauważyć, że pacjenci poddani obserwacji byli starsi niż przyjmuje definicja udaru u osób młodych (średni wiek pacjentów w obu badaniach wynosił  $\geq 67$  lat), a w obu badaniach stwierdzono nieistotny wzrost częstości występowania udaru. Jeśli nawet ryzyko zachorowania na udar zwiększa się, to wzrost ten jest niewielki i profilaktyka pierwotna nie jest konieczna.

Z drugiej strony, kwestia profilaktyki wtórnej nie jest zbyt jasna. U pacjentów z izolowanym PFO częstość występowania nawracających incydentów udarowych jest mała i może nie przewyższać zapadalności u osób bez tej anomalii.<sup>65,73</sup> Związek między większymi ubytkami typu PFO a wzrostem ryzyka wystąpienia nawracających incydentów mózgowych jest niepewny. W jednym z badań współistnienie tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej i PFO nie zwiększyło istotnie częstości występowania nawracających udarów.<sup>65</sup> Dostępne opcje terapeutyczne obejmują z jednej strony postępowanie farmakologiczne: leczenie przeciwplatek lub przeciwzakrzepowe mające na celu zapobieganie powstawaniu skrzeplin wewnątrzsercowych, z drugiej zaś zabiegi umożliwiające zamknięcie otworu. Biorąc pod uwagę małą częstość występowania nawracających incydentów udarowych u osób z izolowanym PFO, jednym ze sposobów podejścia jest zastosowanie wyłącznie terapii przeciwplatekowej, a u chorych z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej rozważenie bardziej intensywnego postępowania z użyciem leków przeciwzakrzepowych lub wykorzystaniem technik zabiegowych.<sup>74</sup> Ostatnio przeanalizowano ten problem bardzo dokładnie.<sup>3</sup>

Wyniki badań obserwacyjnych poszerzają wiedzę na temat częstości występowania nawracających udarów w różnych grupach pacjentów, ale skuteczność danej opcji leczniczej można wykazać jedynie w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Przeprowadzono pięć takich badań z udziałem pacjentów leczonych operacyjnie. Wyniki pierwszego z nich (CLOSURE 1) zostały niedawno opublikowane.<sup>75</sup> To obejmujące 909 uczestników badanie było neutralne pod względem pierwotnego punktu końcowego, jakim było wystąpienie udaru niedokrwinnego lub przemijającego niedokrwienia mózgu (lub tylko udaru) w dwuletniej obserwacji. Chociaż pełna analiza wyników badań może być przeprowadzona jedynie w oryginalnej pracy, warto zaznaczyć kilka kwestii. Prezentując wyniki, autor zwrócił uwagę, że u osób z nawracającym udarem mózgu inną przyczynę choroby można było



zidentyfikować u 80% chorych. Możliwe, że badana grupa nie odzwierciedlała chorych z prawdziwym udarem kryptogennym. Dyskusja na ten temat prawdopodobnie trwa, trwa również oczekiwanie na wyniki innych badań i dane, które pomogą właściwie kwalifikować pacjentów do zabiegowego leczenia PFO.

## Podsumowanie

Obrazowanie przegrody międzyprzedsionkowej i związanych z nią nieprawidłowości budowy serca jest ważnym krokiem w diagnostyce pacjentów z kryptogennym udarem mózgu. Neurologi często opierają się na informacjach uzyskanych przez kardiologów, zatem lepsze zrozumienie patologii oraz zalet i ograniczeń dostępnych metod badawczych będzie miało istotne znaczenie klinicznie.

Wiarygodną ocenę pod kątem obecności wewnątrzprzedsionkowego przecieku prawo-lewego umożliwia echokardiografia przezklatkowa z podaniem środka kontrastowego, echokardiografia przezprzełykowa lub przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska. Zaletą tych metod diagnostycznych jest jednoznaczne zdefiniowanie problemu oraz dostępność tych badań bez konieczności stosowania dodatkowego wyposażenia lub materiałów. Pozostają jednak istotne różnice dotyczące stosowanych technik i definicji, jak również obawa związana z wpływem tych różnic na interpretację wyników prowadzonych badań. Wraz z poszerzeniem i ujednoczeniem wiedzy w zakresie klinicznym i naukowym, poprawi się również wiedza na temat znaczenia PFO i sposobu postępowania w przypadku jego stwierdzenia u osób z udarem o nieznaną etiologię.

## Pomocne informacje

Dodatkowe informacje można znaleźć w wersji on-line tego artykułu:

**Dodatkowy materiał informacyjny S1.** Obraz TOE przedstawiający prawidłową przegrodę międzyprzedsionkową.

**Dodatkowy materiał informacyjny S2.** Obraz uzyskany metodą TTE z podaniem środka kontrastowego przedstawiający bardzo duży przeciek prawo-lewy.

**Dodatkowy materiał informacyjny S3.** Badanie TOE z kontrastem ukazujące PFO.

**Dodatkowy materiał informacyjny S4.** Wynik badania echokardiograficznego z użyciem środka kontrastowego.

Uwaga: Wydawnictwo Wiley-Blackwell nie ponosi odpowiedzialności za zawartość i funkcjonalność żadnych materiałów pomocniczych dostarczonych przez autorów. Wszelkie pytania (poza dotyczącymi brakującego materiału) należy kierować do autorów artykułu.

Copyright 2011, 2012 International Journal of Stroke. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

## PIŚMIENNICTWO

1. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112:1063–72.
2. Cotter PE, Martin PJ, Belham M. Patent foramen ovale are more common than previously thought in young patients with strokes. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29(Suppl. 2): 609.
3. Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke* 2010; 5:92–102.
4. Schoenwolf GC, Larsen WJ. *Larsen's Human Embryology*, 4th edn. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2009.
5. Meissner I, Whisnant J, Khandheria B et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke prevention: assessment of risk in a community*. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:862–9.
6. Hagen P, Scholz D, Edwards W. 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.
7. Wilmshurst P, Pearson M, Nightingale S, Walsh K, Morrison W. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004; 90:1315–20.
8. Dowson A, Mullen M, Peatfield R et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, doubleblind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117:1397–404.
9. Torti S, Billinger M, Schwerzmann M et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004; 25:1014–20.
10. Lechat P, Mas J, Lascault G et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318:1148–52.
11. Webster M, Chancellor A, Smith H et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2:11–2.
12. Serena J, Marti-Fa' bregas J, Santamarina E et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008; 39:3131–6.
13. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:602–8.
14. Poppert H, Morschhauser M, Feurer R et al. Lack of association between right-to-left shunt and cerebral ischemia after adjustment for gender and age. *J Negat Results Biomed* 2008; 7:7.
15. Amarenco P. Underlying pathology of stroke of unknown cause (cryptogenic stroke). *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(Suppl. 1): 97–103.
16. Krishnan SC, Salazar M. Septal pouch in the left atrium: a new anatomical entity with potential for embolic complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:98–104.
17. Seyfert H, Bohlscheid V, Bauer B. Double atrial septum with persistent interatrial space and transient ischaemic attack. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:707–8.
18. Breithardt OA, Papavassiliu T, Borggrefe M. A coronary embolus originating from the interatrial septum. *Eur Heart J* 2006; 27:2745.
19. Silver M, Dorsey J. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102:62–5.
20. Homma S, Sacco R, Di Tullio M, Sciacca R, Mohr J. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1066–72.
21. Fox E, Picard M, Chow C, Levine R, Schwamm L, Kerr A. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145:730–6.
22. Hausmann D, Muggel A, Daniel W. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1030–8.
23. Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysms by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1000–9.
24. Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH et al. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am J Cardiol* 2009; 103:124–9.
25. Schuchlenz H, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:231–3.
26. Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:203–10.

27. Loukas M, Sullivan A, Tubbs RS, Weinhaus AJ, Derderian T, Hanna M. Chiari's network: review of the literature. *Surg Radiol Anat* 2010; 32:895–901.
28. Raffa H, al-Ibrahim K, Kayali MT, Sorefan AA, Rustom M. Central cyanosis due to prominence of the eustachian and thebesian valves. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:159–60.
29. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Braggion G, Giordan M, Chinaglia M, Cardaioli P. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with patent foramen ovale: an intracardiac echocardiographic study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:973–6.
30. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:502–8.
31. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:461–76.
32. Valdes-Cruz L, Pieroni D, Roland J, Varghese P. Echocardiographic detection of intracardiac right-to-left shunts following peripheral vein injections. *Circulation* 1976; 54:558–62.
33. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53:1478–80.
34. Dubourg O, Bourdarias J, Farcot J et al. Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right to left shunt through a patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:587–94.
35. Berkompas DC, Sagar KB. Accuracy of color Doppler transesophageal echocardiography for diagnosis of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7:253–6.
36. de Belder M, Tourikis L, Griffith M, Leech G, Camm A. Transesophageal contrast echocardiography and color flow mapping: methods of choice for the detection of shunts at the atrial level? *Am Heart J* 1992; 124:1545–50.
37. Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest* 1992; 101:1515–20.
38. Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 1994; 128:520–5.
39. Di Tullio M, Sacco R, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr J, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993; 24:1020–4.
40. Siostrzonek P, Zangeneh M, Goessinger H et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 1991; 68:1247–9.
41. Ha J, Shin M, Kang S et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol* 2001; 87:669–71, A11.
42. Clarke N, Timperley J, Kelion A, Banning A. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5:176–81.
43. Madala D, Zaroff J, Hourigan L, Foster E. Harmonic imaging improves sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale. *Echocardiography* 2004; 21:33–6.
44. 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 Echocardiogr* 2004; 5:449–52.
45. Gupta V, Yesilbursa D, Huang W et al. Patent foramen ovale in a large population of ischemic stroke patients: diagnosis, age distribution, gender, and race. *Echocardiography* 2008; 25:217–27.
46. Teague S, Sharma M. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991; 22:740–5.
47. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994; 44:1603–6.
48. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25:1265–7.
49. Orzan F, Liboni W, Bonzano A et al. Follow-up of residual shunt after patent foramen ovale closure. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:257–61.
50. Nemeš J, Marwick T, Lorig R et al. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991; 68:1498–502.
51. Kamik R, Stöllberger C, Valentin A, Winkler W, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1992; 69:560–2.
52. Job F, Ringelstein E, Grafen Yet al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74:381–4.
53. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:490–6.
54. Droste D, Kriete J, Stypmann J et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30:1827–32.
55. Schuchlenz H, 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; 109:456–62.
56. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso M, Bassaganya J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998; 29:1322–8.
57. Sastry S, Riding G, Morris J et al. Young adult myocardial infarction and ischemic stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:686–91.
58. Steiner M, Di Tullio M, Rundek T et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29:944–8.
59. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandenbosche J. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993; 71:596–8.
60. Homma S, Di Tullio M, Sacco R, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr J. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25:582–6.
61. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31:2407–13.
62. Giardini A, Danti A, Formigari R et al. Spontaneous large right-to-left shunt and migraine headache with aura are risk factors for recurrent stroke in patients with a patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2007; 120:357–62.
63. Anzola G, Zavarize R, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10:129–35.
64. Stone D, Godard J, Corretti M 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; 131:158–61.
65. Mas J, Arquiza C, Lamy C et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740–6.
66. Rana BS, Shapiro LM, McCarthy KP, Ho SY. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:19–25.
67. Monte I, Grasso S, Licciardi S, Badano LP. Head-to-head comparison of real-time three-dimensional transthoracic echocardiography with transthoracic and transesophageal two-dimensional contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:245–9.
68. Fan S, Nagai T, Luo H et al. Superiority of the combination of blood and agitated saline for routine contrast enhancement. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:94–8.
69. Romero J, Frey J, Schwamm L et al. Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. *Stroke* 2009; 40:2343–8.
70. Trevelyan J, Steeds R. Comparison of transthoracic echocardiography with harmonic imaging with transoesophageal echocardiography for the diagnosis of patent foramen ovale. *Postgrad Med J* 2006; 82:613–4.
71. Meissner I, KB, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Peterson TM, Christianson TJ, Agmon Y. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:440–5.
72. Di Tullio M, Sacco R, Sciacca R, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:797–802.
73. Feuerer R, Sadikovic S, Sepp D et al. Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence. *Eur J Neurol* 2010; 17:1339–45.
74. Cotter P, Belham M, Martin P. Stroke in younger patients: the heart of the matter. *J Neurol* 2010; 23:1777–87.
75. Available at [http://sciencenews.myamericanheart.org/pdfs/Abstract\\_CLOSURE\\_1.pdf](http://sciencenews.myamericanheart.org/pdfs/Abstract_CLOSURE_1.pdf). accessed January 4, 2011].