

Prehoden ovalni foramen v odrasli dobi Patent foramen ovale in adult life

Mirta Koželj*, Polona Peternel**

Ključne besede
srčni pretin napake, preddvor – diagnostika
odrasli
elektrokardiografija, transezofagealna
cerebrovaskularne motnje

Key words
heart septal defects, atrial – diagnosis
adult
electrocardiography, transesophageal
cerebrovascular disorders

Izveleček. Razvoj ehokardiografije, predvsem transezofagealne ehokardiografije, je omogočil prepoznavo prehodnega ovalnega foramna (*foramen ovale*) še zaživa. Prehodni ovalni foramen ima velik klinični pomen, ker pogojuje paradoksnu embolijo. Povezava med prehodnim ovalnim foramnom in nepojasnjeno možgansko kapjo je značilna tako pri mlajših kot tudi pri starejših bolnikih. Pri bolnikih z ishemičnim inzuldom odkrijemo prehodni ovalni foramen značilno pogosteje kot pri zdravih ljudeh. Način zdravljenja bolnikov s prehodnim ovalnim foramnom in možgansko kapjo ostaja nedorečen. Odločamo se med dolgotrajno antikoagulacijsko in antiagregacijsko zaščito ali za invazivni poseg, kot sta kirurško zdravljenje in perkutano zapiranje odprtega ovalnega foramna.

Abstract. The recent technical development of echocardiography, especially transesophageal echocardiography, made the diagnosis of patent foramen ovale in adult life possible. The defect predisposes the patient to paradoxical embolism and is therefore of great clinical significance. There is a close association between patent foramen ovale and ischemic stroke in both younger and older patients. Patent foramen ovale is found significantly more frequently in patients who have suffered ischemic stroke than in healthy individuals. The definite management of patients with patent foramen ovale and ischemic stroke still remains a therapeutic challenge. The therapeutic options include long-term anticoagulant or antiplatelet therapy, and more invasive procedures, such as surgical closure or transcatheter closure of the defect.

Uvod

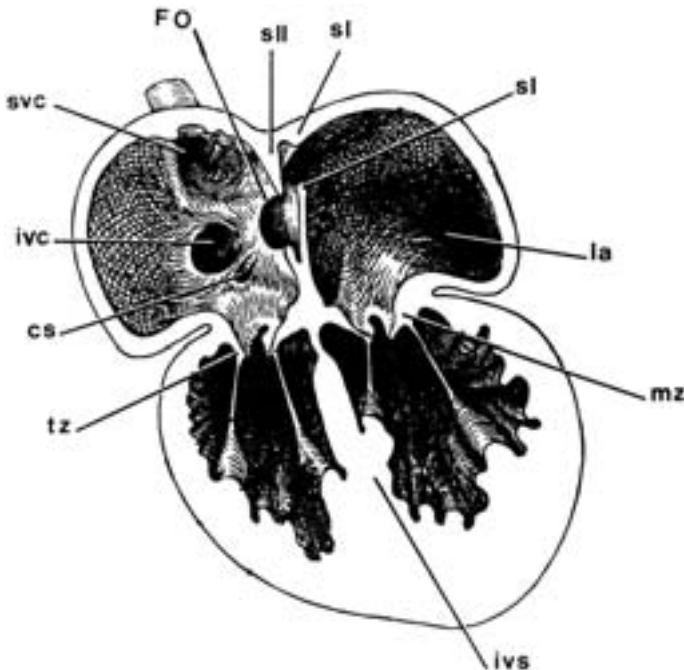
Ehokardiografija je omogočila opazovanje različnih dogajanj v srcu, ki jih sicer za živa ni bilo mogoče proučevati. Tak fenomen je tudi prehodni ovalni foramen (prehodni *foramen ovale* – PFO). Znano je bilo, da lahko ostane ovalni foramen odprt tudi v odraslem obdobju, vendar so bili ti podatki le rezultat avtopsijskih. S kateterizacijo srca je bilo to težko dokazati. Ehokardiografija je bila prva metoda, s katero smo lahko ugotovili PFO. Posebno dobro je to mogoče dokazati s transezofagealno ehokardiografijo. Ugotovili so, da je PFO tudi klinično pomemben, saj omogoča pojav paradoksnih embolij. Tako je postala zanimiva povezanost PFO s kardioemboličnimi dogodki (1–3).

Embriologija preddvornega srčnega pretina

Za lažje razumevanje prirojenih anomalij preddvornega srčnega pretina (interatrijski septum), kamor sodi tudi PFO, je nujno vsaj bežno poznavanje embrionalnega razvoja

*Doc. dr. Mirta Koželj, dr. med., Klinični center, Interna klinika, Klinični oddelek za kardiologijo, 1525 Ljubljana.

**Doc. dr. Polona Peternel, dr. med., Klinični center, Interna klinika, Klinični oddelek za žilne bolezni, Riharjeva ul. 24, 1000 Ljubljana.



Slika 1. Shematični prikaz ovalnega foramna ob koncu embrionalnega razvoja. FO – ovalni foramen, s I – prvi pretin, s II – drugi pretin, svc – zgornja vena cava, ivc – spodnja vena cava, la – levi preddvor, cs – koronarni sinus, tz – trikuspidalna zaklopka, mz – mitralna zaklopka, ivs – preddvorni pretin.

preddvornega srčnega pretina. Kljub temu da v področju preddvornega srčnega pretina v embrionalnem življenju nastajata kar dva pretina, je pretok oksigenirane krvi posteljice iz desnega v levi preddvor ohranjen vse do rojstva. Najprej nastane tanek prvi pretin (*septum primum*), ki se s prvim ustjem (*ostium primum*) odpira v anteroinferiornem delu nad atrioventrikularnim kanalom, kar omogoča pretok krvi. Nato nastajajo manjše perforacije v prvem pretinu v njegovem anterosuperiornem delu, ki se združijo v novo odprtino – drugo ustje (*ostium secundum*). Prvo ustje se zapre in pretok krvi je ohranjen skozi drugo ustje. V tem času pa se pojavi na anterosuperiornem delu desno od prvega pretina drugi, debelejši, z mišicami bogatejši drugi pretin (*septum secundum*). Spušča se posteroinferiorno in tvori limbus ovalne fose (*limbus fossae ovalis*). Drugi pretin pa tvori valvulo ovalne fose. Interatrijski kanal skozi drugi pretin je ovalni foramen (slika 1). Funkcionalno se ovalni foramen zapre po rojstvu, ko tlak v levem preddvoru preseže tlak v desnem. To povzroči, da se ovalna fosa pritisne na limbus in tako tesni ovalni foramen. V prvem letu življenja se pojavijo fibrozne adhezije, ki odprtino tudi anatomsko trdno zaprejo. Ovalni foramen pri 25 do 30 % ljudi v odrasli dobi ni trdno zaprt. Verjetno je možno, da se trdno zapre tudi kasneje v odrasli dobi. Pri bolnikih s prirojenimi srčnimi hibami ta delež presega 30 % (4).

Definicija prehodnega ovalnega foramna v odraslem obdobju

Ovalni foramen, ki anatomsko ni trdno zaprt, se pri določenih pogojih lahko odpre. V tem primeru govorimo o PFO. Ovalni foramen se odpre v pogojih, ko tlak v desnem preddvoru preseže tlak v levem. Tako nastane desno-levi šant, ki je lahko povsem kratkotrajen, vendar vseeno predstavlja možnost za paradokсно embolijo. PFO moramo ločiti od prirojenega defekta preddvornega pretina. Prirojeni defekt preddvornega pretina je razvojna anomalija preddvornega pretina zaradi motenega razvoja prvega ali drugega pretina.

Hemodinamske razmere v preddvorih v odraslem obdobju

V normalnih razmerah pri zdravem človeku je tlak v levem preddvoru nekaj mmHg višji kot v desnem preddvoru, le v začetku prekatne sistole se tlak v levem preddvoru nekoliko bolj zniža kot v desnem preddvoru. Velikost šanta skozi PFO je odvisna od velikosti ovalnega foramna, compliance obeh preddvorov in prekatov, razlike tlakov v obeh preddvorih ter od pljučnega in sistemskega žilnega upora. V fizioloških pogojih tlak v desnem preddvoru preseže tlak v levem v primerih izvajanja manevra po Valsalvi, pri počepanju, kašljanju, kihanju ipd. Tlak v desnem preddvoru pa preseže tlak v levem tudi pri različnih bolezenskih pojavih, npr. pri pljučni emboliji, pri infarktu desnega prekata (5) in med mehanično ventilacijo s pozitivnim končnim ekspiracijskim tlakom (PEEP) (6). Šant skozi PFO je občutno večji pri sočasni anevrizmi preddvornega pretina (7, 8).

V pogojih, ko se tlak v levem preddvoru močno zviša, in še posebno, če je votlina levega preddvora zelo močno razširjena (npr. pri mitralni stenozii), se pojavi ob prisotnosti PFO levo-desni šant skozi PFO. Pri močno povečanem levem preddvoru se limbus ovalnega foramna močno raztegne, tako da ovalna fosa ne zapira več drugega ustja, posledica je odprt ovalni foramen z levo-desnim šantom. Zaklopka lahko celo prolabira v desni preddvor (9).

Diagnostika prehodnega ovalnega foramna

Prehodnost ovalnega foramna lahko dokažemo izključno z ehokardiografskim pregledom. Transezofagealni pristop je ugodnejši za opazovanje preddvornega pretina zaradi bližine obeh preddvorov in odsotnosti morebitnih motečih odmevov s pljuč. Ločljivost je tako dobra, da je možno prikazati celo limbus ovalne fose in tanko membrano, ki ga zakriva. Za diagnozo PFO moramo dokazati, da kri teče skozi ta predel. To dokažemo z barvno doplersko ehokardiografijo. Vendar je občutljivost metode le okrog 30 %, specifičnost pa je 100 % (10). Barvna doplerska ehokardiografija je manj zanesljiva, ker je volumen krvi, ki teče skozi ovalni foramen iz desnega preddvora v levi preddvor, zelo majhen, in ker težko ujamemo pravičen vpadni kot ultrazvočnega valovanja, ki bi bil vzporeden s tokom krvi skozi PFO. Doplerski signal moti tudi turbulenca krvi v desnem preddvoru, ki nastaja zaradi vtoka zgornje in spodnje vene kave. Veliko bolj občutljiva je kontrastna ehokardiografija. Kontrastna ehokardiografija, ki jo izvajamo med transezofagealno preiskavo, je zlati standard za diagnozo PFO.

Bolniku, pri katerem sumimo, da ima prehoden ovalni foramen, uvedemo transezofagealno sondo v požiralnik in prikažemo področje preddvornega pretina v tisti projekciji, kjer najlepše vidimo ovalno fosu. To je ponavadi transverzalna projekcija štirih votlin. To področje preiščemo z barvno doplersko ehokardiografijo. Bolnika prosimo, da izvede manever po Valsalvi in morda že pri tej metodi ugotovimo barvni doplerski signal desno-levega šanta v področju ovalne fose. Kasneje vbrizgamo v desno komolčno veno ehokardiografsko kontrastno snov in preverimo celovitost preddvornega pretina med normalnim dihanjem. Med normalnim dihanjem pri zdravem človeku kontrast ne prehaja iz desnega preddvora v levi preddvor. Ko ne opazimo več kontrastne snovi v srcu, jo vbrizgamo ponovno, bolnik pa istočasno izvaja manever po Valsalvi. S tem povišamo tlak v desnem preddvoru in v primeru PFO se pojavijo posamezni mehurčki kontrastne snovi v levem preddvoru. Ob pravilni ehokardiografski projekciji vidimo prehod mehurčkov prav v področju ovalne fose. Na osnovi te preiskovalne metode govorimo o PFO v primeru, če opazimo vsaj tri mehurčke v levem preddvoru v prvih treh utripih po vbrizganju kontrastne snovi (7) (slika 2). Kasnejši pojav mehurčkov v levem preddvoru je lahko posledica prehoda kontrastne snovi skozi pljučni krvni obtok. Preiskavo lahko ponovimo v več ehokardiografskih projekcijah. Pri zelo dobri ehokardiografski preglednosti je možno opraviti kontrastno ehokardiografsko preiskavo s transtorakalnim pristopom. Seveda je v tem primeru občutljivost preiskave manjša.



Slika 2. Transezofagealna ehokardiografija s kontrastom. Ehokardiografski kontrast zapolnjuje desni preddvor (RA). Ob manevru po Valsalvi se pokažejo posamezni mehurčki kontrasta (puščica) tudi v levem preddvoru (LA).

Klinični pomen prehodnega ovalnega foramna

PFO je možen izvor sistemskih embolij. Skupna značilnost sistemskih embolij je, da pri večini bolnikov (80 %) izvirajo v srcu, zato jih imenujemo tudi kardioembolične. Najpogosteje, to je kar v 90 %, prizadenejo možgane in povzročijo ishemični infarkt z vsemi usodnimi posledicami. Na obsežnost problema kardioemboličnih infarktov kažejo klinične raziskave, ki ugotavljajo, da je kar 20 % ishemičnih možganskih infarktov kardioemboličnega izvora (11). Učinkovite možnosti preprečevanja nekaterih kardioemboličnih dogodkov z antikoagulacijskimi in protitrombocitnimi zdravili, ki so najuspešnejši ukrep za preprečevanje možganskih ishemičnih infarktov nasploh, nas obvezujejo k opredelitvi vzroka za nastanek kardioemboličnega infarkta (12). Pri odkrivanju možnih vzrokov za nastanek kardioemboličnih dogodkov ima pomembno vlogo ehokardiografija. To še posebej velja za PFO. Medtem ko smo bili v preteklosti odvisni predvsem od patomorfoloških ugotovitev o prisotnem PFO, nam nove možnosti ultrazvočne diagnostike omogočajo zanesljivo odkrivanje tega defekta zaživa.

Med glavne vzroke za nastanek kardioemboličnih možganskih infarktov uvrščamo atrijsko fibrilacijo, umetne srčne zaklopke, stenozo mitralne zaklopke, nedavni srčni infarkt, tromboza v levem prekatu, atrijski miksom, infekcijski endokarditis, dilatacijsko miokardopatijo in marantični endokarditis. Med redkejšje vzroke štejemo prolaps mitralne zaklopke, huje kalciniran mitralni obroč, PFO, anevrizmo preddvornega pretina in kalcinirano stenozo aortne zaklopke (13).

V zadnjem desetletju je bilo izpeljanih več raziskav, v katerih so proučevali povezavo med PFO in možgansko kapjo. Izkazalo se je, da je povezava med PFO in nepojasnjeno možgansko kapjo tako pri mlajših kakor tudi pri starejših bolnikih značilna. Kar pri slabi polovici bolnikov z nepojasnjeno možgansko ishemičnim infarktom pod 55. letom starosti so odkrili PFO. Presenetljiva je ugotovitev, da tudi pri starejših bolnikih ob odsotnosti drugih dejavnikov tveganja za nastop ishemičnega infarkta odkrijemo PFO v približno 40 % primerov (1, 14–16).

Mehanizem nastanka sistemske embolije ob PFO ni vedno pojasnjen. PFO omogoča prehod krvnega strdka iz desnega v levi preddvor in s tem tudi sistemsko embolijo – pojav, ki ga imenujemo paradokсна embolija. Kriteriji paradokсне embolije so: venska tromboza s pljučnimi embolizmi ali brez njih, desno-levi šant in arterijski embolizmi, ki ne izvirajo v levem srcu oz. v velikih žilah (17, 18). V klinični praksi zelo redko srečujemo bolnike z vsemi izpolnjenimi kriteriji (19). Tudi patomorfološka, kirurška in ehokardiografska ugotovitev PFO ali anevrizme preddvornega pretina ob sočasnem trombu na arterijski strani je redka. Možnih razlag za sorazmerno redko potrditev paradokсне embolije pri bolnikih s PFO in ishemičnim možganskim infarktom je več. Gradient tlakov v preddvorih se med kašljanjem ali vsakodnevnimi Valsalvinimi manevri ali npr. med porodom prehodno spreminja, tako da je ob prisotnem PFO omogočen desno-levi šant le občasno. Domnevajo tudi, da je v številnih primerih časovno okno med nastopom ishemičnega infarkta in izvedbo ehokardiografije preveliko, tako da je čas, v katerem je viden živahen prehod kontrasta iz desnega v levi preddvor, zamujen. Nedvomno je tudi venska tromboza pogosto prezrta bolezen, saj je v številnih primerih klinično nema. To velja predvsem za

obdobje začetnega razvoja venske tromboze in za njeno neobstruktivno obliko. Težaven problem je ugotovitev venske tromboze tudi v primeru, ko se razvije na neobičajnem mestu. Poudariti pa velja, da pri bolnikih s PFO in sumom na paradokšno embolijo z rentgensko venografijo odkrijemo vensko trombozo kar pri 57 % bolnikov. Ta podatek kaže na to, da je pri bolnikih z ishemičnim inzultom venska tromboza pogosto neodkrita (20). Še celo v primeru, ko je venska tromboza objektivno potrjena, se poraja vprašanje, ali je venska tromboza vzrok za paradokšno možgansko embolijo, ali pa je njen nastanek povezan s parezo uda ob utrpeli možganski kapi.

Zaenkrat povezava med prisotnostjo PFO, ki je pogosta ugotovitev pri zdravih osebah, in nastankom kardioemboličnega inzulta, ki je mnogo redkejši dogodek, ni v celoti jasna. Tudi pojavnost paradokсне embolije ni znana. Postavitev diagnoze paradokсне embolije z vsemi izpolnjenimi kriteriji je zelo redka. Domnevamo, da je to predvsem posledica časovne neuskklajenosti pri izvajanju preiskav. Sorazmerno pogosta najdba PFO ne le pri mladih, temveč tudi pri starejših bolnikih, pri katerih ne odkrijemo drugih razlogov za nastanek ishemičnega inzulta, pa vendarle kaže na to, da pomen PFO pri nastanku možganske kapi ni v celoti prepoznan.

Redka, vendar istosmerna so poročila o prognozi bolnikov s PFO in možgansko kapjo. V polovici primerov gre za težjo obliko ishemičnega inzulta, ki zapusti invalidnost. V nasprotju s tem neugodnim podatkom pa je ugotovitev, da je tveganje za ponovni kardioembolični dogodek majhno. Poročajo o 1,9 % in 2,3 % ponovitvi ishemičnega inzulta v prvih treh oz. dveh letih (21, 22).

V zelo redkih primerih opisujejo tudi paradokсне embolije v arterije spodnjih udov. Tudi tu velja opozorilo, da je treba pomisliti na možnost paradokсне embolije v primeru, ko pri mlajšem bolniku ne odkrijemo drugega razloga za embolijo v periferne arterije (18).

Priporočila za preprečevanje ponovne paradokсне embolije pri bolnikih s prehodnim ovalnim foramnom

V primeru, da so izpolnjeni vsi diagnostični kriteriji paradokсне embolije, je indicirano dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje. V primeru, da vsi kriteriji niso izpolnjeni, je odločitev o zdravljenju prepuščena individualni presoji. Pri asimptomatskih bolnikih s PFO zdravljenje ni potrebno (23).

Alternativno zdravljenje dolgotrajni antikoagulacijski zaščiti je kirurško zdravljenje. V literaturi so opisane manjše skupine bolnikov, pri katerih so se odločili za kirurško zapiranje PFO s šivi. Vendar so bili to bolniki, ki so bili v skupini z velikim tveganjem za ponovni ishemični možganski inzult: v anamnezi inzult po Valsalvinem manevru, več inzultov, prisotnost anevrizme preddvornega pretina ali ugotovljen velik desno-levi šant skozi PFO. Kirurški poseg je bil pri teh bolnikih absolutno uspešen (24, 25).

Namesto kirurškega posega je možno tudi transkatetrsko zaprtje PFO s podobnim postopkom, kot je perkutano zapiranje defekta preddvornega pretina. Ta poseg je sicer povezan z manjšim tveganjem kot kirurški poseg, vendar je uspeh popolnega zapiranja negotov (26, 27).

Sklep

V zadnjem desetletju je napredek ehokardiografije, predvsem uvedba transezofagealne in kontrastne ehokardiografije, omogočil diagnozo PFO. Pri bolnikih z ishemičnim inzulatom odkrijemo ta defekt značilno pogosteje kot pri zdravih preiskovancih. Mehanizem nastanka ishemičnega inzulata in v redkih primerih zapore perifernih arterij je paradokсна embolija, čeprav je v klinični praksi redko dokazana z vsemi kriteriji. Na možnost paradokсне embolije pomislimo vedno tedaj, ko na osnovi anamneze in klinične slike izključimo druge možnosti za nastanek kardioemboličnih dogodkov.

Literatura

1. Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11–2.
2. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–52.
3. Sardesai SH, Marshall RJ, Mourant AJ. Paradoxical systemic embolization through a patent foramen ovale. *Lancet* 1989; 1 (8460): 732–3.
4. Porter JC, Feld RH, Edwards WD, Seward JB, Schaff HV. Atrial septal defects. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP, eds. *Moss and Adams heart disease in infants, children, and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 687–703.
5. Cox D, Taylor J, Nanda NC. Refractory hypoxemia in right ventricular infarction from right-to-left shunting via a patent foramen ovale: efficacy of contrast transesophageal echocardiography. *Am J Med* 1991; 91: 653–55.
6. Cujec B, Polasec P, Mayers I, et al. Positive end-expiratory pressure increases the right-to-left shunt in mechanically ventilated patients with patent foramen ovale. *Ann Intern Med* 1993; 119: 887–94.
7. Goldman ME. *Clinical atlas of transesophageal echocardiography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company, 1993: 327–8.
8. Estagnasie P, Djedaini, Le Bourdelles G, Coste F, Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest* 1996; 110: 846–8.
9. Tucaković G. Embrionalni razvoj atrialnog septuma i patologija prolaznog foramena ovale. In: Đorđević BS, Kanjuh VI. *Urojene srčane mane*. Beograd: 1974: 79–145.
10. Zahn R, Nohl H, Zander M, Senges J. Comparison of three echocardiographic methods in the detection of patent foramen ovale. *Circulation* 1989; 80 (Suppl 2): 340.
11. Cardiogenic brain embolism: the second report on the cerebral brain embolism task force. *Arch Neurol* 1989; 46: 727–43.
12. Petermel P, Povše M, Grad A. Novi pogledi na antikoagulacijsko zdravljenje srčnih bolnikov. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 677–80.
13. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet* 1992; 339: 589–94.
14. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–52.
15. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. 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; 23: 1865–73.
16. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Int Med* 1992; 117: 462–5.
17. Aburahma AF. Work-up and management of patients with paradoxical emboli. *West Virginia Medical Journal* 1996; 92: 260–4.
18. Aburahma AF, Downham L. The role of paradoxical arterial emboli of the extremities. *Am J Surg* 1996; 172: 214–7.

19. Mas JL. Patent foramen ovale, stroke and paradoxical embolism. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 181–3.
20. Stollberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461–5.
21. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology* 1996; 46: 1301–5.
22. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen oval, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J* 1995; 130: 1083–8.
23. Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1995; 108: 360S–70S.
24. Guffi M, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X, Devuyst G, Sadeghi H. Surgical prophylaxis of recurrent stroke in patients with patent foramen ovale: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 260–3.
25. Ruchart P, Bogousslavsky J, Hurni M, Fisher AP, Jeanrenaud X, von Segesser LK. Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism. Early results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 824–7.
26. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992; 86: 1902–8.
27. Ende DJ, Chopra PS, Rao PS. Transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale with the buttoned device for prevention of recurrence of paradoxical embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 233–6.

Prispelo 10. 10. 1997