



Perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna

Percutaneous closure of patent foramen ovale

Katja Prokšelj,^{1,2} Janja Pretnar Oblak³

Izvleček

Odprto ovalno okno (OOO) je ostanek razvojne povezave med preddvoroma, ki se ob rojstvu običajno spontano zapre, pri približno 25 % populacije pa ostane odprto vse življenje. V redkih primerih je OOO zaradi desno-levega spoja lahko vpleteno v nastanek kriptogene ishemične možganske kapi, sistemske embolizacije, migrene in dekompresijske bolezni. Perkutano zapiranje OOO je preizkušen, razmeroma enostaven in varen poseg, ki pa prihaja v poštev le pri izbranih bolnikih. Študije namreč kažejo, da je smiseln predvsem pri mlajših bolnikih z embolično ishemično možgansko kapjo, ki tudi po natančnem stopenjskem diagnosticiranju in izključitvi ostalih alternativnih vzrokov ostaja nepojasnjena. Ne glede na opravljeno zapiranje OOO morajo bolniki s kriptogeno ishemično možgansko kapjo doživljenjsko prejemati tudi sekundarno medikamentno zaščito. Glede na doslej opravljene študije zaenkrat velja, da perkutano zapiranje OOO ni učinkovit način zdravljenja migrene, prihaja pa v poštev pri aktivnih potapljačih po preboleli dekompresijski bolezni in pri poklicnih potapljačih. Svetujemo, da se bolniki z indikacijo za zapiranje OOO napotijo na konzilij za OOO.

Abstract

Patent foramen ovale (PFO) is a remnant of an embryological atrial communication, which normally closes spontaneously after birth. However, it remains open in 25% of the general population. It is linked to several conditions due to a right-left shunt, including cryptogenic ischemic stroke, systemic embolism, migraine, and decompression illness. Percutaneous PFO closure is a relatively simple and safe procedure, which has been indicated in selected patients. Results from relevant studies show that closure is reasonable in younger patients with embolic ischemic stroke, where after thorough and comprehensive diagnostics and exclusion of alternative causes, the cause still remains undetermined. Even after percutaneous closure of PFO, lifelong secondary medical treatment is mandatory. To date, the results of the studies show that percutaneous closure is not indicated in the treatment of migraine, but is indicated in active and professional divers after decompression illness. Patients with an indication for percutaneous PFO closure should be referred to a multidisciplinary PFO council.

¹ Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Katja Prokšelj, e: katja.prokselj@gmail.com

Ključne besede: kriptogena ishemična možganska kap; embolična možganska kap neopredeljenega izvora; odprto ovalno okno; atrijska fibrilacija; hiperkoagulabilno stanje

Key words: cryptogenic ischemic stroke; embolic stroke of undetermined origin; patent foramen ovale; atrial fibrillation; hypercoagulable state

Prispelo / Received: 23. 8. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 30. 11. 2020

Citirajte kot/Cite as: Prokšelj K, Pretnar Oblak J. Perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna. Zdrav Vestn. 2021;90(11–12):614–23. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3153>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Odprto ovalno okno (OOO) je ostanek razvojne povezave med preddvoroma, ki se pri novorojenčku običajno spontano zapre med prilagoditvijo krvnega obtoka po porodu. Zaprtje je najprej funkcionalno, kot posledica tlačne razlike med preddvoroma, v prvem letu življenja pa se ovalno okno zaraste s fibroznimi adhezijami in se tudi anatomsko zapre. Povezave med preddvoroma ni več. Kljub temu, da do prilagoditve krvnega obtoka pride pri vseh zdravih ljudeh, pa se ovalno okno anatomsko ne zapre pri vseh. V takih primerih govorimo o OOO (1-3). Pri ljudeh, ki imajo OOO, lahko v stanjih, ko tlak v desnem preseže tlak v levem preddvoru, kri obide pljučni krvni obtok in skozi OOO teče neposredno iz desnega v levi preddvor, kar imenujemo desno-levi spoj. To je možen mehanizem za nastanek paradoksnе embolije. OOO je pogosta najdba in študije kažejo, da je prisotna pri približno 25 % ljudi v splošni populaciji (1,4). Običajno OOO posamezniku ne povzroča težav ali simptomov (1,5).

V redkih primerih pa je zaradi desno-levega spoja OOO lahko vpleteno v nastanek kriptogene ishemične možganske kapi, sistemske embolizacije, migrene in dekompresijske bolezni (2,3,6,7).

Ker je OOO možen mehanizem paradoksnе embolije, so se konec prejšnjega stoletja razvile perkutane tehnike zapiranja OOO in s tem poskusi zapiranja OOO, s čimer bi preprečevali ponovne paradoksnе embolije in s tem povezane klinične dogodke (8).

Primarnega kirurškega zaprtja OOO se v moderni dobi praktično ne poslužujemo. Smiselno je samo ob sočasni operaciji srca zaradi druge indikacije. Nadomestil ga je perkutani pristop, ki ga je enostavno izvesti in ima malo zapletov. Pri posegu se OOO zapre s posebnim zapiralom, ki ga sestavljata dva med seboj povezana diska. Poseg poteka po femoralnem pristopu. Zapiralo se vpne v preddvorni pretin tako, da diska zapirala z obeh strani objameta in zapreta OOO. Ker poseg običajno spremljamo z transezofagealnim ultrazvokom srca, poteka v splošni anesteziji ali globokem sediranju (9). Od prvega opisa uspešnega perkutanega zapiranja OOO leta 1983 do danes je postal to eden najpogostejše izvajanih perkutanih posegov na srcu (8).

V članku razpravljamo o indikacijah za perkutano zapiranje OOO s poudarkom na najpogostejši, tj. kriptogeni IMK.

2 Stanja, ki so povezana s povečano incidenco OOO

Bolniki običajno ne vedo, da imajo OOO, saj ta ne povzroča simptomov. Pogosto ga odkrijemo naključno pri ultrazvočni preiskavi srca, ki jo opravimo zaradi druge indikacije. Naključno odkrito OOO ne terja dodatnih preiskav, spremljanja ali celo perkutanega zapiranja. To je smiselno le pri natančno izbranih podskupinah bolnikov. OOO naj bi bilo lahko vpleteno v nastanek kriptogene IMK ali druge sistemske embolije, migrene in dekompresijske bolezni (10,11).

2.1 Kriptogena ishemična možganska kap (IMK)

2.1.1 Kaj je kriptogena IMK

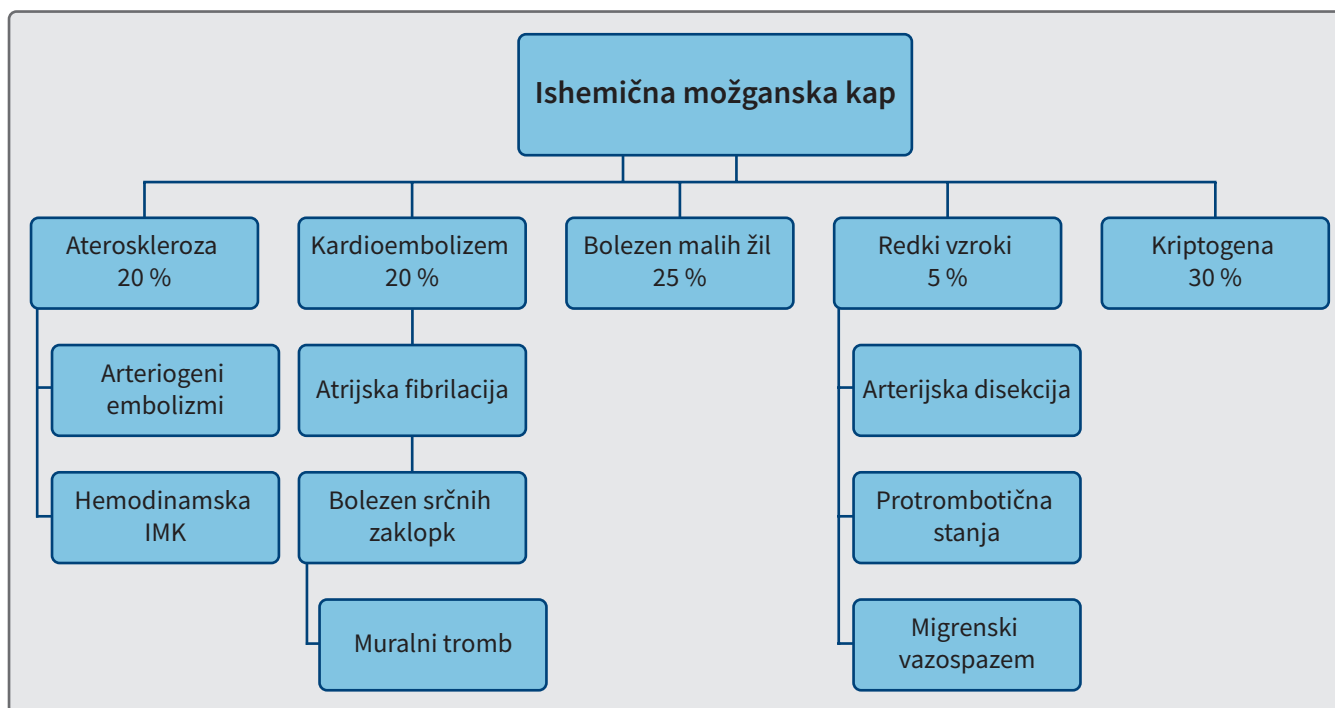
Po definiciji je kriptogena ishemična možganska (IMK) kap tista, pri kateri kljub ustrezno izvedenim preiskavam ne najdemo neposrednega vzroka za njen nastanek (12).

Po preboleli IMK ali tranzitorni ishemični ataki (TIA) je potrebno opredeliti etiologijo in če je mogoče, odpraviti vzrok, da se ishemični dogodki ne ponavljajo. Razlog za nastanek IMK je v večini primerov zapora arterije. Zaporo večjih možganskih arterij povzroči bodisi kardioembolizem ali arterijsko-arterijski embolizem iz velikih arterij. Zaporo manjših arterij večinoma povzroči tromboza – govorimo o tako imenovanem lakunarnem infarktu. Glede na opisano je za razvrščanje IMK glede na etiologijo v rabi klasifikacija TOAST (*angl.* Trial of ORG 10172) s petimi osnovnimi skupinami: 1. ateroskleroza velikih arterij, 2. kardioembolizem, 3. bolezen malih arterij, 4. ostali določeni vzroki in 5. nedoločeni vzrok ali kriptogena IMK (Slika 1) (12).

Kar 20–30 % IMK ostaja kljub ustreznemu diagnosticiranju nepojasnjenih – kriptogenih, še posebej pogosto pri mlajših bolnikih (13). Včasih je vzrok za to neustrezna diagnostična obdelava, lahko je prisotnih več mogočih etiologij ali pa etiologija kljub celovitem diagnosticiranju ostane neopredeljena. Še posebej problematične so kriptogene IMK emboličnega izvora, saj so tovrstne IMK večje, poleg tega pa se pogosto ponavljajo.

2.1.2. Kaj je ESUS?

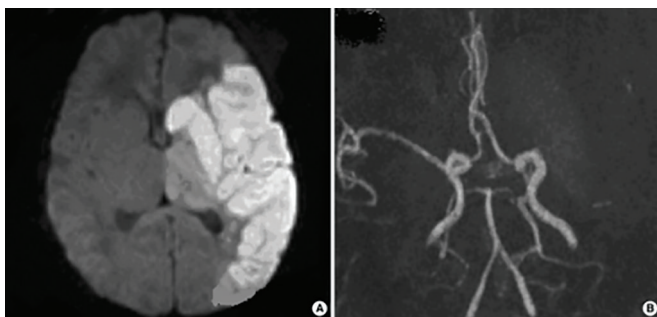
Leta 2014 je mednarodna delovna skupina skovala izraz Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) (14). ESUS se nanaša na kriptogeni embolični



Slika 1: Klasifikacija TOAST - vzroki za nastanek ishemične možganske kapi. Povzeto po Adams HP, et al., 1993 (12).

(nelakunarni) možganski infarkt, ki ni posledica zunaj-ali znotrajlobanjske ateroskleroze, s klasičnimi preiskavami pa je izključen kardioembolični vir oz. drugi vzroki IMK. Opredelitev ESUS omogoča bolj celovito obravnavo bolnikov s kriptogeno IMK.

V praksi je za opredelitev ESUS potrebno slikovno diagnosticiranje – računalniška tomografija (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave, ki prikaže klinasto oblikovan infarkt, značilen za embolični izvor (Slika 2). Za izključevanje patologije na vratnih arterijah najpogosteje uporabimo ultrazvočno preiskavo (UZ), za prikaz znotrajlobanjskih arterij pa računalniškotomografsko (CT) ali magnetnoresonančno (MRI)



Slika 2: Značilni izgled emboličnega infarkta možganovine: pri MRI glave je viden klinasto oblikovan ishemični infarkt (A), ki je nastal ob zapori leve srednje možganske arterije (B).

Slika je iz lastnega arhiva.

angiografijo (najbolje v kombinaciji z ultrazvočnimi tehnikami). Za izključevanje kardioembolične etiologije je potrebno opraviti transtorakalno ehokardiografijo (TTE), klasični EKG in v primeru, da ta ne prikaže patologije, vsaj preiskavo s 24-urnim Holterskim EKG (Slika 1). Pri nekaterih, zlasti mlajših bolnikih, je potrebna tudi dodatna poglobljena diagnostična obravnava, pri kateri izključujemo različna redkejša stanja (protrombogenska stanja, avtoimunske bolezni, vaskulitise, dedne bolezni itd.) (15). Tovrstne preiskave se izvajajo kot del subspecialistične obravnave, kar presega okvir tega prispevka.

2.1.3 Vloga OOO pri nastanku ESUS

Prevalenca OOO med bolniki s kriptogeno IMK je približno 40 %. Pogosteje je prisotno pri mladih (16). Metaanaliza 23 študij, ki so ovrednotile kriptogeno IMK in OOO, je pokazala, da je pri bolnikih s kriptogeno IMK pogostost OOO za 2,9-krat večja kot pri zdravih preiskovancih (17).

Najpomembnejši mehanizem nastanka IMK ob OOO naj bi bila paradokсна embolija. Če bi ta mehanizem želeli nedvomno potrditi, bi morali poleg desno-levega spoja skozi OOO dokazati še prisotnost tromba v venskem sistemu. V večini študij opisujejo, da globoko vensko trombozo odkrijejo le v 8–10 % bolnikov (18). Večina bolnikov z globoko vensko trombozo ima simptome. Dodatna možna mehanizma sta tvorba tromba

znotraj kanala OOO zaradi staze krvi in sočasne motnje srčnega ritma (5).

2.1.4 Stališče stroke glede zapiranja OOO pri bolnikih z ESUS

Leta 2012 in 2013 so bili objavljeni rezultati treh velikih randomiziranih raziskav CLOSURE I, PC Trial in RESPECT, ki niso potrdile večje učinkovitosti perkutane zapiranja OOO v primerjavi z medikamentno zaščito pri preprečevanju ponovne IMK pri bolnikih, mlajših od 60 let (19-21). Potrdili so, da je sam poseg sicer varen, čeprav se po zapiranju pogosteje pojavi atrijska fibrilacija. Raziskavam so očitali prekratek čas spremljanja in premajhno število preiskovancev, saj so se zapleti pojavljali sorazmerno redko.

Bistveno se je pogled na zapiranje OOO pri bolnikih po kriptogeni IMK spremenil leta 2017. V septembru 2017 so v *New England Journal of Medicine* namreč objavili izsledke treh velikih randomiziranih raziskav, ki so potrdile manjšo pojavnost ponovne IMK pri bolnikih, ki so jim perkutano zaprli OOO (22-24). Še vedno pa se je po zapiranju pogosteje pojavila atrijska fibrilacija.

V raziskavi REDUCE, ki je vključila 664 bolnikov, mlajših od 60 let, z zmernimi do velikimi desno-levimi spoji, so po povprečno 3,2 leta spremljanja ugotovili ponovno IMK pri 1,4 % bolnikov v skupini, ki so jim perkutano zaprli OOO, in pri 5,4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni le z antiagregacijskimi zdravili ($p = 0,002$) (22). V skupini po zapiranju OOO se je večkrat pojavila atrijska fibrilacija po posegu.

Po podaljšanem spremljanju 980 bolnikov v raziskavi RESPECT s povprečno 2,1 na 5,9 let so ponovno IMK potrdili pri 3,6 % v skupini s perkutano zaprtim OOO in pri 5,8 % pri osebah zgolj z medikamentnim zdravljenjem. Razlika je bila statistično značilna ($p = 0,046$) (23).

V raziskavi CLOSE pa so primerjali učinkovitost različnih načinov zdravljenja pri bolnikih s sočasno anevrizmo preddvornega pretina ali velikim desno-levim spojem. Vključenih je bilo 663 bolnikov, mlajših od 60 let, ki so jih povprečno spremljali 5,3 leta. Randomizirali so jih v tri skupine: v skupino, ki so ji perkutano zaprli OOO in so nato prejeli še antiagregacijsko zaščito, v skupino, ki je prejela izključno antiagregacijsko zaščito, in v skupino, ki je prejela izključno antiagregacijsko zaščito. Nihče od 238 bolnikov, ki so jim zaprli OOO, ni utrpel ponovne IMK, pojavila pa se je pri 6,0 % bolnikov, ki so bili zdravljeni le z antiagregacijskimi zdravili ($p < 0,001$) (24).

Na podlagi navedenih študij iz leta 2017 in kasnejših metaanaliz so nastale tudi sodobne smernice, ki

narekujejo, da je pri bolnikih z opredeljenim ESUS smiselno ugotoviti, ali imajo OOO in ga v primeru odsotnosti jasnih kontraindikacij zapreti, še posebej pri bolnikih z velikimi spoji in prepričljivo radiološko dokazano spremembo v možganih. Ob tem medikamentna sekundarna preventiva IMK ostaja temelj zdravljenja tudi pri vseh bolnikih z ESUS po zapiranju OOO (10,22-28).

2.2 Migrena

2.2.1 Kaj je migrena?

Migrena je kronična nevrološka bolezen, za katero so značilni hudi glavoboli s spremljajočimi avtonomnimi simptomi in avro. Prizadene 8–13 % odrasle populacije (29,30). Kljub številnim raziskavam patofiziologija migrene ni v celoti razjasnjena, zato zaenkrat zdravila, ki bi bolnike v celoti ozdravilo, nimamo. Migrena tako ostaja kronična težava, ki močno otežuje življenje številnih bolnikov.

2.2.2 Vloga OOO pri bolniku z migreno

Bolniki, ki so jim zaprli OOO zaradi kriptogene IMK ali preprečevanja dekompresijske boleznin in so imeli sočasno migreno, so po zapiranju opazili zmanjšanje števila migrenskih glavobolov in manj intenzivne glavobole. Prvi je to opisal Wilmhurst s sodelavci leta 2000 (31). V nadaljevanju so številne študije ugotovljale, da je OOO prisotno pri 47–48 % bolnikov z migreno za razliko od ostale populacije, pri kateri je OOO prisoten pri 17–20 % (32). Predlagani mehanizem povezave naj bi bil prehod mikroembolov ali vazoaktivnih snovi (na primer serotonin) preko OOO v levo srce in v možgane, kar naj bi povzročalo simptome migrene. Ta mehanizem ni bil nikoli dokazan.

2.2.3 Stališče stroke glede zapiranja OOO pri bolnikih z migreno

Študija MIST je leta 2008 pri bolnikih z migreno primerjala zapiranje OOO in lažni poseg (33). Bolnike so sledili samo 6 mesecev in v tem času med skupinama ni bilo razlik v pogostosti glavobolov. Poleg tega se je v skupini, pri kateri so vstavili zapiralo, pojavila presenetljivo visoka incidenca zapletov (6,8 %). Študija MIST torej ni pokazala nobene prednosti pri zapiranju OOO pri bolnikih z migreno, a so ji očitali predvsem kratko trajanje spremljanja in nabor bolnikov z zelo hudo obliko migrene. V nadaljevanju je bila leta 2017 objavljena študija PREMIUM z daljšim trajanjem spremljanja in večjim

razponom prizadetosti bolnikov. Kljub spremenjenemu izboru bolnikov in trajanju tudi ta študija ni pokazala učinkovitosti zapiranja OOO pri zdravljenju bolnikov z migreno (34).

Glede na doslej opravljene študije zaenkrat velja, da zapiranje OOO ni učinkovit način preprečevanja/zdravljenja migrene.

2.3 Dekompresijska bolezen

2.3.1 Kaj je dekompresijska bolezen?

Dekompresijska bolezen je posledica padca zračnega tlaka v okolici in nastanka zračnih mehurčkov v krvi. Najpogosteje do tega pojava pride ob dvigu potapljačev iz globin. Klinična slika obsega cel spekter – od nevroloških dogodkov brez simptomov do možganske kapi in spinalnega mielitisa (35).

2.3.2 Vloga OOO pri dekompresijski bolezni

Študije so pokazale, da so imeli potapljači z dekompresijsko boleznijo pogosteje prisotno OOO v primerjavi s kontrolno skupino potapljačev (60 % vs. 36 %) (36). Čeprav razlika ni bila statistično pomembna, so ocenili, da gre za klinično pomembno najdbo. Kasnejše študije so pokazale, da je pomembna tudi velikost OOO. Pri večjem OOO je verjetnost resne dekompresijske bolezni, ki traja več kot 24 ur, večja (37).

Z naraščanjem popularnosti rekreativnega športnega potapljanja se je pojavilo vprašanje, ali bi bilo smiselno zapiranje OOO pri vseh kandidatih za potapljače. Metaanaliza iz leta 2009 je pokazala, da je tveganje za dekompresijsko bolezen pri potapljačih z OOO v primerjavi s tistimi, ki ga nimajo, 4,23 (95 % CI; 3,05–5,87). Ker je pojavnost dekompresijske bolezni tako nizka, je absolutno tveganje tudi pri bolnikih z OOO prenizko, da bi opravičilo rutinsko testiranje za OOO ali celo njegovo zapiranje (38).

2.3.3. Stališče stroke glede zapiranja OOO pri dekompresijski bolezni

V prospektivni, nerandomizirani študiji, objavljeni leta 2011, so več kot 5 let spremljali 104 rekreativne potapljače (39). Od teh 39 potapljačev ni imelo OOO, 39 potapljačev je imelo OOO, pri 29 potapljačih pa so OOO zaprli. V skupinah brez OOO, z zaprtim OOO in brez zaprtja OOO, je bilo med spremljanjem $1,1 \pm 2,6$; $0,8 \pm 1,4$, in $3,3 \pm 6,9$ ishemičnih sprememb možganov ($p = 0,039$). Gre za edino prospektivno študijo na to temo, ki je

Tabela 1: Priporočeno standardno diagnosticiranje za opredelitev ESUS. Povzeto po Hart RG, et al., 2014 (14).

Prikaz topografskih značilnosti IMK:

- CT ali MRI glave

Prikaz arterij v možganih, na vratu in v prsnem košu:

- UZ vratnih arterij
- CT angiografija in/ali MRI angiografija
- RTG pc – rentgensko slikanje prsnega koša

Strukturni prikaz srca:

- transtorakalna ehokardiografija

Diagnosticiranje motenj srčnega ritma in ishemije miokarda:

- EKG
- 24-urni holterski EKG (v primeru, da EKG ne pokaže patologije)

Dodatno so potrebne osnovne laboratorijske preiskave (biokemijske preiskave krvi, kompletna krvna slika, CRP, sedimentacija eritrocitov, štirifrakcijski lipidogram) za opredelitev dejavnikov tveganja in za sekundarno preprečevanje IMK.

potrdila koristnost posega pri rekreativnih potapljačih, bila pa je na žalost premajhna za trdnost zaključkov.

Mnenje večine strokovnjakov je, da je priporočljivo testirati potapljače po tem, ki so imeli dekompresijsko bolezen in se še želijo potapljati. Zapiranje OOO je najverjetneje smiselno tudi pri poklicnih potapljačih (10,15,28).

3 Indikacije za perkutano zapiranje OOO

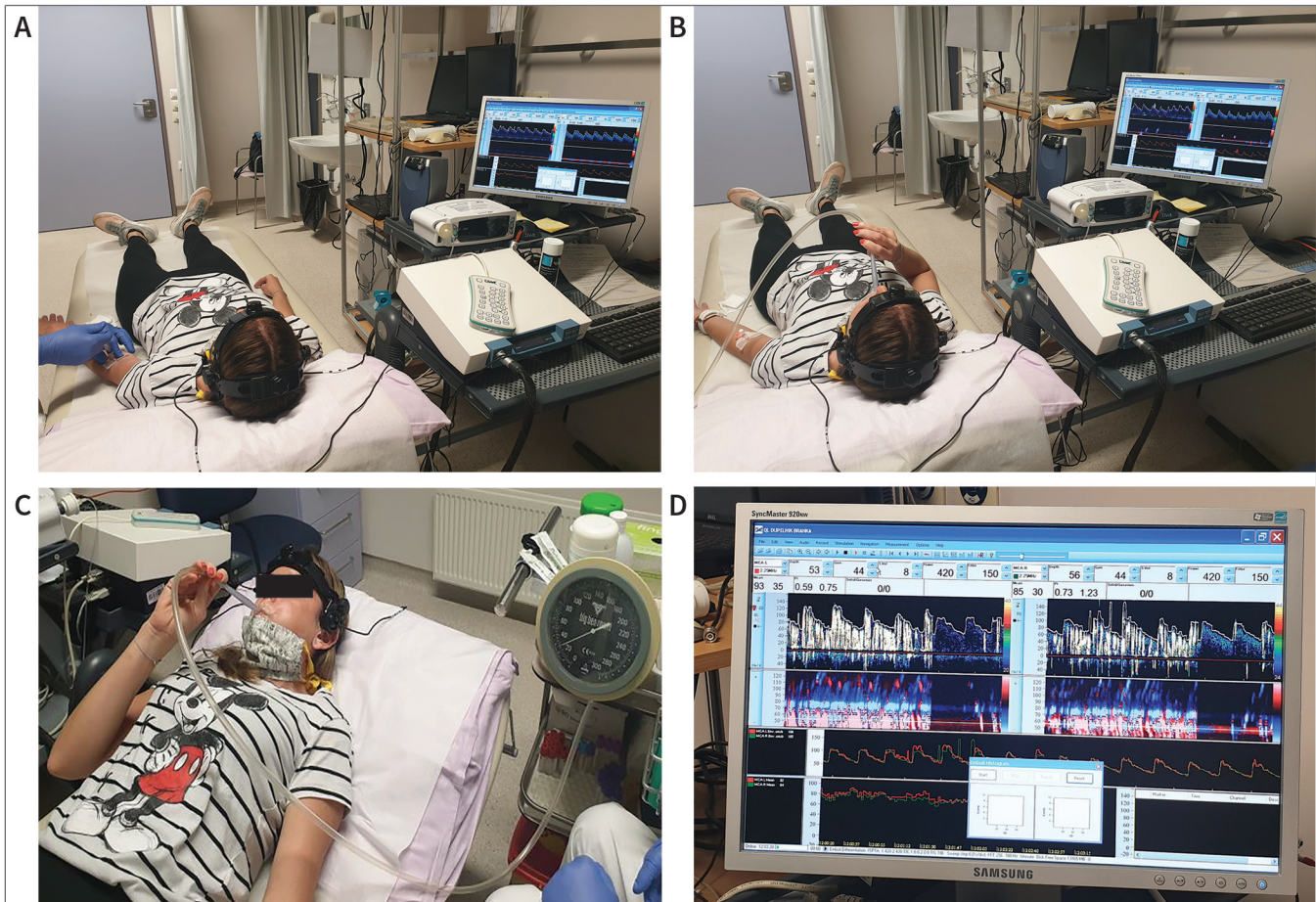
Glede na navedene študije je trenutno priporočilo, da se OOO perkutano zapre:

- Pri bolnikih z ESUS, ki so mlajši od 60 let in pri katerih so bile opravljene vse priporočene preiskave. Ob tem medikamentna sekundarna preventiva IMK ostaja temelj zdravljenja tudi po zapiranju OOO.
- Pri poklicnih potapljačih (10,15,28).

Zapiranje OOO ni na mestu pri bolnikih z migreno in pri rekreativnih potapljačih.

4 Stopenjsko diagnosticiranje pred zapiranjem OOO

Preiskave, usmerjene v zapiranje OOO, so smiselne le pri posameznikih, ki so kandidati za perkutano zapiranje, kar je v slovenskem prostoru že uveljavljena klinična praksa (40,41).



Slika 3: Transkranijska dopplerska preiskava z Valsalvovim manevrom.

(A) Preiskovanka ima na glavi ultrazvočni (UZ) sonde nad obema srednjima možganskima arterijama (SMA). Krivuljo hitrosti krvi skozi desno in levo SMA vidimo na zaslonu desno. V kanal na levi komolčni veni vbrizgamo UZ kontrast najprej v mirovanju. (B) Vbrizganje kontrasta med izvajanjem Valsalvovega manevra. V krivulji hitrosti krvi skozi obe SMA zaznamo posamezne signale kontrasta - embole. Kontrast je iz periferne vene in desnega preddvora preko OOO prišel v levi preddvor in od tam v obe SMA. (C) Izvajanje Valsalvovega manevra pod nadzorom manometra na desni. (D) Dež embolov (oziroma velike količine kontrasta) v obeh SMA ob izvajanju Valsalvovega manevra je dokaz za desno-levi spoj. Slika je iz lastnega arhiva.

4.1 Priporočene preiskave za ugotavljanje prisotnosti in morfologije OOO

Pri bolnikih z ESUS (Tabela 1) (14), ki so mlajši od 60 let (pri starejših se za zapiranje OOO ne odločamo, zato diagnosticiranje OOO ni smiselno), opravimo stopenjsko naslednje preiskave:

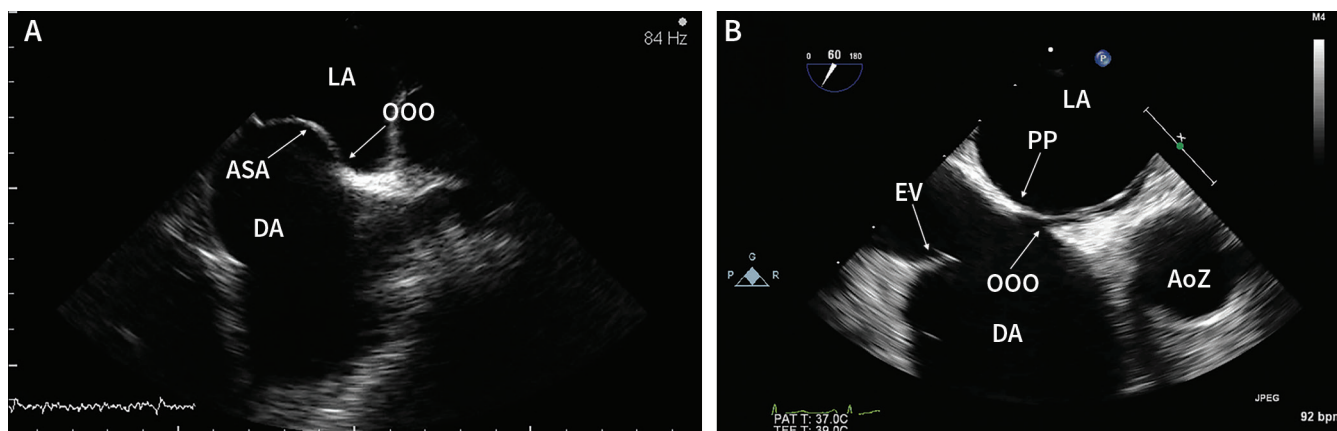
- transkranijska dopplerska preiskava (TCD) z Valsalvovim manevrom,
- transtorakalna ehokardiografija (TTE),
- transezofagealna ehokardiografija (TEE).

Transkranijska dopplerska preiskava (*angl.* transcranial doppler sonography, TCD) je prva preiskava, ki jo opravimo pri bolnikih s sumom na OOO (42). Pri preiskavi s sondo skozi transtemporalno kostno okno spremljamo hitrost pretoka krvi v srednji možganski arteriji

pred in po vbrizganju kontrastnega sredstva v komolčno veno. Če je prisoten desno-levi spoj, mikromehurčki vstopijo v možganski obtok in zaznamo tipični mikroembolični signal. Preiskavo opravimo v bazalnih pogojih in ob izvajanju Valsalvovega manevra, ki poveča njeno občutljivost (Slika 3) (42).

Zaradi visoke občutljivosti (94 %) in specifičnosti (96 %) je TCD s kontrastom odlična presejalna metoda pri sumu na OOO. Ker je neinvazivna, ima prednost pred TEE, njena pomanjkljivost pa je, da lahko z njo izključno potrdimo prisotnost desno-levega spoja, ne moremo pa prikazati mesta prehoda kontrasta. Tako ne moremo zanesljivo ločiti, ali gre za spoj na ravni srca ali pljučnega obtoka. Tu nam je v pomoč ehokardiografija (42).

Ehokardiografija je osnovna diagnostična metoda za odkrivanje OOO. Transtorakalna ehokardiografija (TTE) je pri bolnikih z IMK pomembna predvsem za



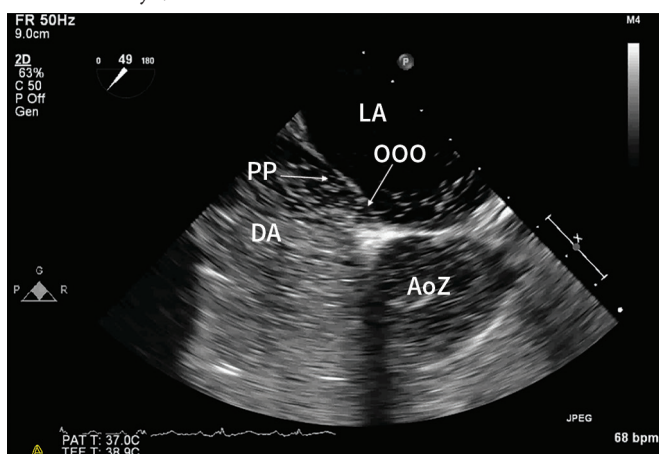
Slika 4: Transezofagealna ehokardiografija (TEE). S TEE prikazemo odprto ovalno okno (OOO), njegovo velikost in pridružene strukture, kot sta (A) anevrizma preddvornega pretina (ASA) in (B) Evstahijeva valvula (EV).

Legenda: AoZ – aortna zaklopka, DA – desni preddvor, LA – levi preddvor, PP – preddvorni pretin.

Slika je iz lastnega arhiva.

izključitev možnih srčnih vzrokov IMK (npr. mitralna stenoza, miksom, endokarditis ...), za natančen anatomski prikaz OOO pa ni uporabna. S kontrastno TTE, pri kateri uporabimo pretreseno fiziološko raztopino, lahko prikazemo prehod kontrasta iz desnega v levi preddvor, kar predstavlja desno-levi spoj, natančnejša opredelitev OOO pa s TTE ni mogoča. Preiskava je v primerjavi s TEE za potrditev OOO manj občutljiva (okoli 55 %), čeprav dobro specifična (do 100 %) (42,43).

Transezofagealna ehokardiografija (TEE) s kontrastom je najbolj občutljiva (94 %) in specifična (96 %) preiskava za OOO (42,43). S TEE potrdimo prisotnost OOO, hkrati pa prikazemo tudi sam kanal, njegovo anatomijo, velikost in obliko ter morebitne dodatne



Slika 5: Transezofagealna ehokardiografija (TEE) s kontrastom. S kontrastno TEE prikazemo prehod kontrasta iz desnega preddvora (DA) v levi preddvor (LA) med izvajanjem Valsalvovega manevra – desno-levi spoj.

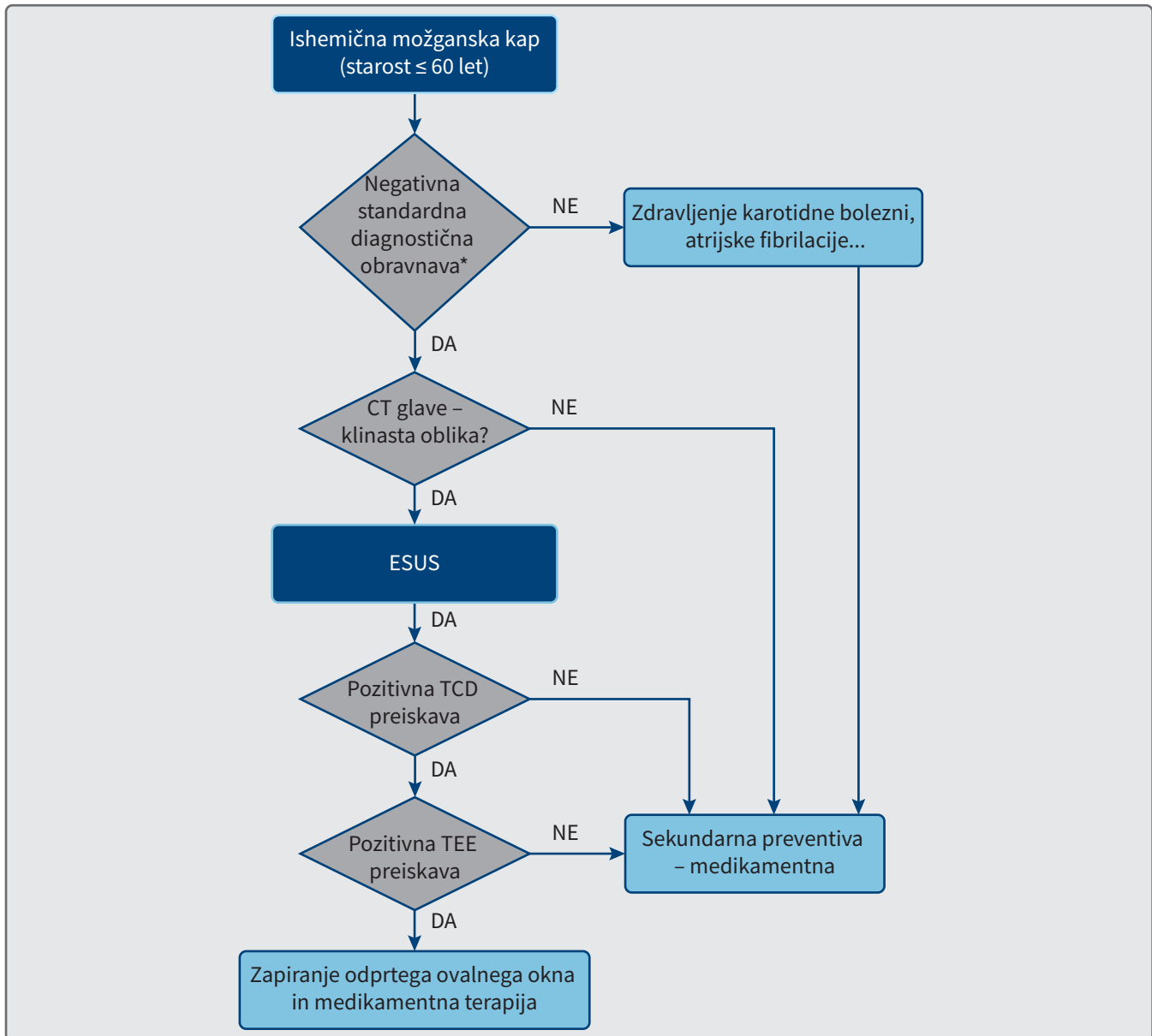
Legenda: AoZ – aortna zaklopka, OOO – odprto ovalno okno, PP – preddvorni pretin.

Slika je iz lastnega arhiva.

strukture, kot so anevrizma preddvornega pretina (Slika 4 A), dodatne perforacije, Evstahijeva valvula (Slika 4 B) in Chiarijeva mreža, česar nam TTE in TCD ne omogočata. Sočasno izključimo tudi morebitne strdke v levi avrikuli. Preiskava je semi-invazivna, zato jo izvajamo le glede na indikacije.

Pri kontrastni TEE uporabimo pretreseno fiziološko raztopino, ki jo vbrizgamo v komolčno veno. Prehod mikromehurčkov iz desnega preddvora v levi preddvor v prvih 3–5 srčnih ciklih po vbrizgu potrdi OOO. Prehod mehurčkov po 5 srčnih ciklih je značilen za spoj na ravni pljučnega obtoka ob arterio-venskih malformacijah in ne za OOO. Preiskavo opravimo najprej v bazalnih pogojih in nato še med izvajanjem Valsalvovega manevra, s čimer prehodno povečamo desno-levi spoj (Slika 5) in izboljšamo občutljivost preiskave. Nepravilno izvajanje manevra je lahko vzrok za lažno negativen rezultat preiskave. TEE je edina preiskava, s katero lahko prikazemo samo mesto prehoda kontrasta. Glede na število mehurčkov kontrasta, ki prehajajo iz desnega v levi preddvor in jih hkrati prikazemo na posnetku, ocenimo velikost in pomembnost OOO. Pri prehodu do 5 mehurčkov govorimo o majhnem, pri 5–25 mehurčkov o zmernem in pri več kot 25 mehurčkov o velikem spoju (43–46). Meje so orientacijske, saj niso splošno sprejete.

Pri diagnosticiranju kriptogene IMK je po opravljeni kontrastni TCD in TTE preiskavi indicirana kontrastna TEE v primeru, ko je bolnik kandidat za perkutano zapiranje OOO; ko je diagnoza OOO nejasna ali se išče morebiten drugi vzrok za IMK; pri OOO z visokim tveganjem, posebej ob ponavljajočih se IMK in pri bolnikih z anevrizmo preddvornega pretina ali z velikim spojem na TCD. Kadar sta TTE in/ali TCD negativna, TEE ni na mestu (42,44).



Slika 6: Predlog diagnostičnega algoritma za zapiranje OOO pri bolniku s kriptogeno IMK**.

*Standardna diagnostična obravnava obsega CT (MRI) glave, CT (MRI) angiografija, TTE, klasični EKG (24-urni holterski EKG), rentgenogram prsnih organov in osnovne laboratorijske preiskave. Ob tem pa so potrebni še testi hemostaze in revmatološki testi.

** Predlog, podan s strani avtoric, na podlagi referenc, podanih v članku.

4.2 Multidisciplinarni konzilij

Zaradi pogostosti OOO je ta pogosta najdba pri bolnikih z različnimi nevrološkimi simptomi. Za enotno odločanje o načinu zdravljenja OOO zato predlagamo, da se vse bolnike z indikacijo za perkutano zapiranje OOO napoti na konzilij, ki ga sestavljata žilni nevrolog in kardiolog, specializiran za to področje, ter po potrebi interventni kardiolog. Ti se na podlagi diagnostičnega algoritma odločijo o najustreznejšem načinu

zdravljenja (Slika 6). Predpogoj za diagnostično obravnavo je, da obstaja indikacija za zapiranje OOO.

5 Zaključek

OOO je pogosta najdba, ki se pojavlja pri približno 25 % splošne populacije. Ker omogoča desno-levi spoj na ravni preddvorov, lahko predstavlja mehanizem nastanka embolične IMK. Po natančnem stopenjskem diagnosticiranju IMK in izključitvi ostalih alternativnih

vzrokov IMK se lahko za perkutano zapiranje OOO odločimo pri bolnikih z ESUS, ki so mlajši od 60 let. Bolnike z indikacijo za zapiranje OOO naj se obravnava na konziliju za OOO, s čimer zagotavljamo enotno obravnavo glede na strokovna priporočila. Pred posegom je potrebno bolnikom predstaviti prednosti in

tevanja za poseg. Ne glede na opravljeno zapiranje OOO pa morajo bolniki doživljenjsko prejemati tudi sekundarno medikamentno zaščito.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

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(1):17-20. DOI: [10.1016/S0025-6196\(12\)60336-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60336-X) PMID: 6694427
- Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1768-76. DOI: [10.1016/j.jacc.2005.08.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.038) PMID: 16256883
- Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(3):148-60. DOI: [10.1038/nrcardio.2010.224](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.224) PMID: 21283148
- Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(1):79-88. DOI: [10.4065/79.1.79](https://doi.org/10.4065/79.1.79) PMID: 14708951
- Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke.* 2010;5(2):92-102. DOI: [10.1111/j.1747-4949.2010.00413.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00413.x) PMID: 20446943
- Meissner I, Whisnant JP, Kandheria BK, Spittell PC, O' Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal and carotid ultrasonography: the SPARC study. Stroke prevention: assessment of risk in a community. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:862-9. DOI: [10.4065/74.9.862](https://doi.org/10.4065/74.9.862) PMID: 10488786
- Chen GP, Goldberg SL, Gill EA. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin.* 2005;23(1):85-9. DOI: [10.1016/j.ccl.2004.10.003](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.10.003) PMID: 15676271
- Rashkind WJ. Transcatheter treatment of congenital heart disease. *Circulation.* 1983;67(4):711-6. DOI: [10.1161/01.CIR.67.4.711](https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.4.711) PMID: 6825227
- Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart.* 2005;91(4):444-8. DOI: [10.1136/hrt.2004.052258](https://doi.org/10.1136/hrt.2004.052258) PMID: 15772193
- Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2020;94(20):876-85. DOI: [10.1212/WNL.0000000000009443](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009443) PMID: 32350058
- Leong MC, Uebing A, Gatzoulis MA. Percutaneous patent foramen ovale occlusion: current evidence and evolving clinical practice. *Int J Cardiol.* 2013;169(4):238-43. DOI: [10.1016/j.ijcard.2013.08.095](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.095) PMID: 24071386
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. DOI: [10.1161/01.STR.24.1.35](https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35) PMID: 7678184
- Putala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009;40(4):1195-203. DOI: [10.1161/STROKEAHA.108.529883](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883) PMID: 19246709
- Hart RG, Diener HC, Coultts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al.; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429-38. DOI: [10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7) PMID: 24646875
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, et al.; Evidence Synthesis Team; Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 2019;40(38):3182-95. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy649](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649) PMID: 30358849
- Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke.* 2002;33(3):706-11. DOI: [10.1161/hs0302.104543](https://doi.org/10.1161/hs0302.104543) PMID: 11872892
- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke.* 2009;40(7):2349-55. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.547828](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828) PMID: 19443800
- Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Köhn G, Noth J, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol.* 1997;80(8):1066-9. DOI: [10.1016/S0002-9149\(97\)00604-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00604-8) PMID: 9352979
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al.; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366(11):991-9. DOI: [10.1056/NEJMoa1009639](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009639) PMID: 22417252
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al.; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083-91. DOI: [10.1056/NEJMoa1211716](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211716) PMID: 23514285
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al.; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1092-100. DOI: [10.1056/NEJMoa1301440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301440) PMID: 23514286
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al.; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1033-42. DOI: [10.1056/NEJMoa1707404](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404) PMID: 28902580
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al.; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-32. DOI: [10.1056/NEJMoa1610057](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057) PMID: 28902590
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al.; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-21. DOI: [10.1056/NEJMoa1705915](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705915) PMID: 28902593

25. Mir H, Siemieniuk RA, Ge L, Foroutan F, Fralick M, Syed T, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open*. 2018;8(7):e023761. DOI: [10.1136/bmjopen-2018-023761](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023761) PMID: 30049703
26. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(5):343-50. DOI: [10.7326/M17-3033](https://doi.org/10.7326/M17-3033) PMID: 29310133
27. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, Shin MS, Cook C, Petraco R, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;39(18):1638-49. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy121](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy121) PMID: 29590333
28. Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RA, Vandvik PO, Otto CM, Lytvyn L, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;362:k2515. DOI: [10.1136/bmj.k2515](https://doi.org/10.1136/bmj.k2515) PMID: 30045912
29. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):646-57. DOI: [10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x](https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x) PMID: 11554952
30. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002;59(2):232-7. DOI: [10.1212/WNL.59.2.232](https://doi.org/10.1212/WNL.59.2.232) PMID: 12136063
31. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000;356(9242):1648-51. DOI: [10.1016/S0140-6736\(00\)03160-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03160-3) PMID: 11089825
32. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008;28(5):531-40. DOI: [10.1111/j.1468-2982.2008.01554.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01554.x) PMID: 18355348
33. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, 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(11):1397-404. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271) PMID: 18316488
34. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2766-74. DOI: [10.1016/j.jacc.2017.09.1105](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1105) PMID: 29191325
35. Germonpré P. Patent foramen ovale and diving. *Cardiol Clin*. 2005;23(1):97-104. DOI: [10.1016/j.ccl.2004.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.10.005) PMID: 15676273
36. Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol*. 1998;84(5):1622-6. DOI: [10.1152/jappl.1998.84.5.1622](https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.5.1622) PMID: 9572808
37. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, 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(12):1014-20. DOI: [10.1016/j.ehj.2004.04.028](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.04.028) PMID: 15191771
38. Lairez O, Cournot M, Minville V, Roncalli J, Austruy J, Elbaz M, et al. Risk of neurological decompression sickness in the diver with a right-to-left shunt: literature review and meta-analysis. *Clin J Sport Med*. 2009;19(3):231-5. DOI: [10.1097/JSM.0b013e31819b0fa2](https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31819b0fa2) PMID: 19423977
39. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, Windecker S, Schwerzmann M, Meier B, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart*. 2011;97(23):1932-7. DOI: [10.1136/heartjnl-2011-300436](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300436) PMID: 21917666
40. Zaletel M, Koželj M, Podnar T, Peternel P. Odprto ovalno okno. *Zdrav Vestn*. 2006;75(2):93-100.
41. Rojko M, Černič Šuligoj N, Zorc M, Kar S, Noč M. Perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna in okvare medpredvdornega pretina. *Zdrav Vestn*. 2019;88(11-12):576-81.
42. Zito C, Dattilo G, Oreto G, Di Bella G, Lamari A, Iudicello R, et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography*. 2009;26(5):495-503. DOI: [10.1111/j.1540-8175.2008.00852.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00852.x) PMID: 19452605
43. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, et al.; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(8):910-58. DOI: [10.1016/j.echo.2015.05.015](https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015) PMID: 26239900
44. Pizzino F, Khandheria B, Carerj S, Oreto G, Cusmà-Piccione M, Todaro MC, et al. PFO: button me up, but wait ... Comprehensive evaluation of the patient. *J Cardiol*. 2016;67(6):485-92. DOI: [10.1016/j.jcc.2016.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.01.013) PMID: 26917197
45. Rana BS, Thomas MR, Calvert PA, Monaghan MJ, Hildick-Smith D. Echocardiographic evaluation of patent foramen ovale prior to device closure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(7):749-60. DOI: [10.1016/j.jcmg.2010.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.01.007) PMID: 20633854
46. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):613-23. DOI: [10.1016/S0735-1097\(01\)01427-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01427-9) PMID: 11527606