

Pregledni prispevek/Review article

ODPRTO OVALNO OKNO

PATENT FORAMEN OVALE

Marjan Zaletel¹, Mirta Koželj², Tomaž Podnar³, Polona Peternel⁴

¹ Klinični oddelek za nevrologijo, Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

⁴ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2005-11-03, sprejeto 2006-01-25, ZDRAV VESTN 2006; 75: 93-100

Ključne besede *odprto ovalno okno; ehokardiografija; transkranijski dopler; sekundarna preventiva; perkutano zapiranje*

Izveček

Izhodišča *Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je možganska kap tretji vzrok umrljivosti in prvi vzrok invalidnosti. Pri približno 40% mladih odraslih bolnikov z ishemično možgansko kapjo ugotovimo kriptogeno možgansko kap. Raziskave so pokazale povezanost med odprtim ovalnim oknom in ishemično možgansko kapjo pri bolnikih, mlajših od 55 let. Še močnejša povezanost z ishemično možgansko kapjo pa se je pokazala pri tistih bolnikih, ki imajo sočasno odprto ovalno okno in anevrizmo atrijskega septuma.*

Zaključki *Prehodnost ovalnega okna lahko dokažemo z ehokardiografskim pregledom. Transezofagealni pristop je za opazovanje interatrijskega septuma ugodnejši kot transtorakalni zaradi bližine obeh preddvorov in odsotnosti morebitnih motečih odmevov iz pljuč. Kontrastna ehokardiografija, ki jo izvajamo med transezofagealno preiskavo, je zlati standard za diagnozo odprtega ovalnega okna. Desno-levi šant lahko dokažemo tudi s transkranijskim doplerjem (TCD), ki je z uporabo kontrastnega sredstva in Valsalvinega manevra občutljiva presejalna metoda za bolnike z odprtim ovalnim oknom. Bolnikom s kriptogeno ishemično možgansko kapjo in z odprtim ovalnim oknom predpišemo protitrombotična zdravila. Antikoagulacijska zaščita je utemeljena v primeru, ko je prisotna dodatna indikacija za tovrstno zdravljenje, kot je npr. anevrizma interatrijskega septuma. Perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna je nova metoda za preprečevanje možganske kapi. Klinične raziskave o njeni učinkovitosti še potekajo in ni dokončnih rezultatov. Za preprečevanje ponovne kapi pa mora biti perkutano zaprtje odprtega ovalnega okna popolno, brez preostalega šanta.*

Key words *patent foramen ovale; echocardiography; transcranial Doppler; secondary prevention; percutaneous closure*

Abstract

Background *Stroke is the third cause of mortality and leading cause of disability regarding the World Health Organization data. Cryptogenic stroke encompasses 40% of young adults with ischemic stroke. The relationship between patent foramen ovale and cryptogenic stroke has been established in patients younger than 55 years. Furthermore, stronger correlation was found between ischemic stroke and patent foramen ovale in patients with atrial septum aneurysm.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Marjan Zaletel, dr. med., Klinični oddelek za nevrologijo, Nevrološka klinika, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana.
Tel.: 01 / 522 34 36, fax: 01 / 522 22 08, e-mail: marjan.zaletel@kclj.si

Conclusions

Patency of foramen ovale can be demonstrated using echocardiography. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic approach because the transducer is very close to the heart and there is less interference with the ultrasound beam. Gold standard in diagnosis of patent foramen ovale is contrast echocardiography with the transesophageal approach. Transcranial Doppler can be used to detect right to left shunt. Studies have shown that transcranial Doppler using echo contrast medium can be used for screening of patients with patent foramen ovale. Antiplatelet therapy is appropriate treatment for patients with patent foramen ovale who suffered from cryptogenic stroke. Anticoagulant treatment is justified when additional indication for such therapy exists like atrial septum aneurysm. Percutaneous closure of foramen ovale is a new method for secondary stroke prevention with no conclusive data on its effectiveness. Studies on percutaneous closure are still ongoing. In secondary stroke prevention percutaneous closure has to be done without residual shunt.

Uvod

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je možganska kap tretji vzrok umrljivosti. Incidenca možganske kapi v državah zahodne Evrope je približno 200/100.000 prebivalcev, kar jo uvršča med najpogostejše bolezni. Predstavlja veliko družbeno obremenitev, povezano z visokimi stroški, saj je prvi vzrok invalidnosti. Povzroča namreč dolgotrajno in težko invalidnost.

Možgansko kap je Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) opredelila kot klinični sindrom, za katerega je značilen žariščni nevrološki izpad, ki nastane nenadoma, traja več kot 24 ur in je žilnega vzroka. Ta opredelitev vključuje tudi možgansko kap zaradi možganskega infarkta, ki jo imenujemo ishemična možganska kap. Glede na patofiziološke mehanizme jo delimo v pet skupin, in sicer možgansko kap zaradi: a) bolezni velikih arterij, b) bolezni majhnih možganskih arterij, c) embolije iz srčnih votlin (kardioembolije), č) drugih redkih vzrokov in d) nejasnega vzroka. Slednjo imenujemo kriptogena možganska kap. Omenjena delitev je nastala v kliničnih raziskavah (1, 2).

Kriptogena ishemična možganska kap

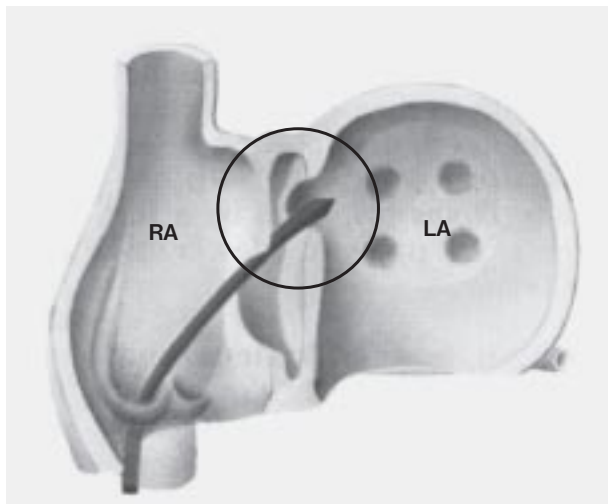
Kriptogeno možgansko kap ima približno 40% mladih odraslih bolnikov z ishemično možgansko kapjo (3). Podatki raziskave *Northern Manhattan Stroke Study* so pokazali, da se ishemična možganska kap vseh podtipov ponovi pri 9,4% bolnikov na leto. Od tega se kriptogena možganska kap ponovi pri 10% bolnikov na leto (4). Lechat in sod. so bili prvi, ki so poročali o visoki prevalenci odprtega ovalnega okna (OOO) pri bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo (5). OOO so diagnosticirali z uporabo kontrasta in transtorakalne ehokardiografske (TTE) preiskave pri 60 bolnikov, mlajših od 55 let. Pri 54% preiskovancev so ugotovili OOO. V kontrolni skupini preiskovancev brez možganske kapi so ugotovili OOO le pri 10% ($p < 0,05$). V prospektivni raziskavi so Mas in sod. proučevali kriptogeno možgansko kap pri 589 bolnikih, ki so bili stari od 18 do 35 let (6). OOO so ugotovili pri 36% bolnikov. V tej skupini so pri 1,7% preiskovancev ugotovili anevrizmo interatrijskega septuma (AAS), 8,5% pa jih je imelo sočasno OOO in AAS.

Določene podskupine z ishemično možgansko kapjo so močnejše povezane z OOO. Tako je metaanaliza devetih raziskav pokazala povezanost med OOO in ishemično možgansko kapjo pri bolnikih, mlajših od 55 let (OR 3,2; 95% CI 2,29-4,21). Ugotovili so tudi povezavo med AAS in možgansko kapjo (OR 6,14; 95% CI 2,47-15,2). Najmočnejšo povezanost z možgansko kapjo so ugotovili pri bolnikih, ki so imeli sočasno OOO in AAS (OR 15,59; 95% CI 2,83-85,97) (7). Teh povezanosti pa niso ugotovili pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo, ki so bili starejši od 55 let.

Kljub visoki prevalenci OOO v populaciji je incidenca možganske kapi pri mladih odraslih majhna. Raziskava prevalence OOO z avtopsijo je pokazala OOO kar pri 26% (od 17 do 35%) oseb. Tudi s transezofagealno ehokardiografijo (TEE) so pri zdravih preiskovancih ugotovili, da je delež oseb z OOO podoben kot pri avtopsijah, medtem ko so s TTE ugotovili OOO le pri 10–18% zdravih preiskovancev (8). Kljub temu da je kriptogena ishemična možganska kap povezana z OOO in je lahko mehanizem za paradokšno embolijo, patofiziološki mehanizem za nastanek ishemične možganske kapi ni popolnoma jasn. Sicer pa je za lažje razumevanje nastanka embolične možganske kapi pri OOO neobhodno potrebno razumevanje anatomije in embriologije interatrijskega septuma.

Embriologija interatrijskega septuma

Kljub temu da v področju interatrijskega septuma v embrionalnem življenju nastajata kar dva septuma, je pretok oksigenirane placentne krvi iz desnega v levi preddvor ohranjen vse do rojstva. Najprej nastane tanek septum primum, ki ima odprtino ostium primum v sprednjem in zgornjem delu nad atrioventrikularnim kanalom, kar omogoča pretok krvi. Nato nastajajo manjše perforacije v septumu primum v njegovem zgornjem in sprednjem delu, ki se združijo v novo odprtino – ostium secundum. Ostium primum se za pre in pretok krvi je ohranjen skozi ostium secundum. V tem času pa se pojavi na sprednjem in zgornjem delu desno od septuma primum drug, debelejši, z mišicami bogatejši septum, tj. septum secundum. Spušča se posteroinferiorno in tvori limbus fossae ovalis. Septum primum pa tvori valvulo fossae ovalis. Inter-



Sl. 1. Interatrijski septum pred rojstvom. Puščica kaže na pretok krvi iz desnega preddvora (RA) v levi preddvor (LA) skozi foramen ovale (obkroženo).

Figure 1. Interatrial septum before birth. The arrow shows direction of blood flow from right atrium (RA) to left atrium (LA) through foramen ovale (encircled).

atrijski kanal skozi septum secundum je ovalno okno (9) (Sl.1).

Ovalno okno se zapre po rojstvu, ko tlak v levem preddvoru preseže tlak v desnem. To povzroči, da se fossa ovalis pritisne na limbus in tako tesni ovalno okno. V prvem letu življenja se pojavijo fibrozne adhezije, ki odprtino tudi anatomsko trdno zaprejo. Ovalno okno pa pri 25–30% ljudi v odrasli dobi ni anatomsko trdno zaprto. Verjetno je možno, da se trdno zapre kasneje v odrasli dobi (10).

Opredelevitev OOO v odraslem obdobju

Ovalno okno, ki anatomsko ni trdno zaprto, se pri določenih pogojih lahko odpre. V tem primeru govorimo o OOO. Ovalno okno 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 paradokšno embolijo. Hagen in sod. so z avtopsijo v veliki raziskavi ugotovili, da je incidenca OOO v prvih treh življenjskih dekadah 34,4% in se zmanjša do 20,2% v osmi življenjski dekadi (8). OOO moramo ločiti od prirojenega defekta interatrijskega septuma. Prirojeni defekt interatrijskega septuma je razvojna anomalija interatrijskega septuma, ker sta se septum primum ali septum secundum razvijala moteno.

Hemodinamske razmere v preddvorih v odraslem obdobju

V normalnih razmerah pri zdravem človeku je tlak v levem preddvoru nekaj mmHg večji kot v desnem preddvoru. Velikost šanta skozi OOO je odvisna od velikosti defekta, podajnosti obeh preddvorov in pre-

katov, 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 (11) in med mehanično ventilacijo s pozitivnim končnim ekspiracijskim tlakom (12).

V pogojih, ko se tlak v levem preddvoru močno poveča, zlasti še, če je votlina levega preddvora zelo močno razširjena (npr. pri mitralni stenozi), se pojavi ob prisotnosti OOO levo-desni šant skozi OOO. Pri močno povečanem levem preddvoru se limbus foramina ovale močno raztegne, tako da fossa ovalis ne zapira več predela ostium secundum. Posledica je OOO z levo-desnim šantom. Zaklopka se lahko celo izboči v desni preddvor (13).

Paradokсна embolija

OOO omogoča prehod krvnega strdka iz desnega v levi preddvor in s tem tudi sistemsko embolijo. Pojav imenujemo paradokсна embolija. Merila za paradokšno embolijo 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 (14). V klinični praksi zelo redko srečujemo bolnike z vsemi izpolnjenimi merili (15). Možnih razlag za sorazmerno redko potrditev paradokšne embolije pri bolnikih s OOO in ishemično možgansko kapjo je več. Gradient tlakov v preddvorih se med kašljanjem ali vsakodnevnimi Valsalvinimi manevri prehodno spreminja, tako da je ob OOO omogočen občasen desno-levi šant. Domnevajo tudi, da je v številnih primerih časovno okno med nastopom ishemične možganske kapi in izvedbo ehokardiografije preveliko, zato čas, v katerem je viden živahen prehod kontrasta iz desnega v levi preddvor, zamudimo. Nedvomno se tudi venska trombozo pogosto prezre, saj je lahko v številnih kliničnih primerih klinično nema. To velja predvsem za obdobje začetnega razvoja venske tromboze in neobstruktivno obliko venske tromboze. Poudariti pa velja, da pri bolnikih s OOO in sumom na paradokšno embolijo z rentgensko venografijo odkrijemo vensko trombozo kar pri 57% bolnikov. Ta podatek kaže na to, da se pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo venska tromboza pogosto ne odkrije (16). 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 plegijo udov zaradi možganske kapi.

Diagnostični postopek pri OOO

Prehodnost ovalnega okna lahko neinvazivno dokazemo izključno z ehokardiografskim pregledom. Transezofagealni pristop je ugodnejši za opazovanje interatrijskega septuma zaradi bližine obeh preddvorov in odsotnosti morebitnih motečih odmevov iz pljuč. Za diagnozo OOO moramo dokazati, da kri te-

če skozi ovalno okno. To dokažemo z barvno doplersko ehokardiografijo. Vendar je občutljivost metode le okrog 30%, specifičnost pa je 100% (17). Barvna doplerska ehokardiografija je manj zanesljiva, ker je volumen krvi, ki teče skozi ovalno okno iz desnega preddvora v levi preddvor, zelo majhen in ker težko ujamemo dovolj majhen vpadni kot ultrazvočnega valovanja, ki bi bil vzporeden s tokom krvi skozi OOO. Doplerski signal moti tudi turbulenca krvi v desnem preddvoru, ki nastaja zaradi vtoka zgornje in spodnje vene kave. Veliko bolj občutljiva je kontrastna ehokardiografija. Zlati standard za postavitev diagnoze OOO je kontrastna ehokardiografija, ki jo izvajamo med TEE.

Bolniku, pri katerem sumimo, da gre za prehodno ovalno okno, opravimo TEE. Področje interatrijskega septuma s fosso ovalis najlepše prikažemo v transversalni projekciji štirih votlin. To področje preiščemo z barvno doplersko ehokardiografijo. Bolnika prosimo, da izvede Valsalvin maneuver. Morda že tako zaznamo barvni doplerski signal desno-levega šanta v področju fosse ovalis. Kasneje vbrizgamo v desno kubitalno veno ehokardiografsko kontrastno snov in preverimo celovitost interatrijskega septuma med normalnim dihanjem. Med normalnim dihanjem pri zdravem človeku kontrast ne prehaja iz desnega v levi preddvor. Ko ne opazimo več kontrastne snovi v srcu, vbrizgamo ponovno kontrastno snov, sočasno pa bolnik izvaja Valsalvin maneuver. S tem povečamo tlak v desnem preddvoru. V primeru OOO se pojavijo posamezni mehurčki kontrastne snovi v levem preddvoru. Ob pravilni ehokardiografski projekciji vidimo prehod mehurčkov prav v področju fosse ovalis. Na osnovi te preiskovalne metode govorimo o OOO v primeru, če opazimo vsaj tri mehurčke v levem preddvoru v prvih treh utripih po vbrizganju kontrastne snovi (18) (Sl. 2).



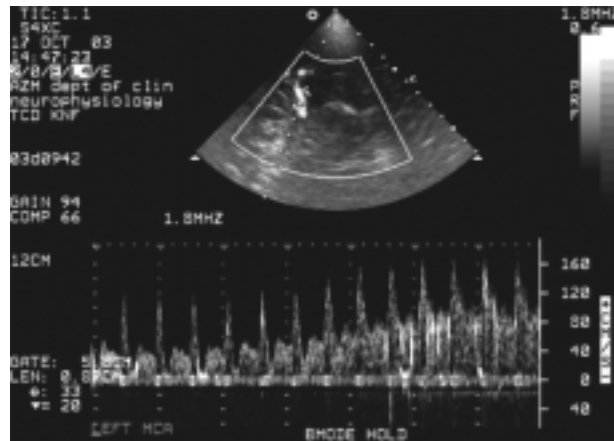
Sl. 2. Transezofagealna kontrastna ehokardiografija. LA = levi preddvor, RA = desni preddvor (napolnjen s kontrastnim sredstvom). Puščica kaže na posamezne mehurčke kontrastne snovi v levem preddvoru.

Figure 2. Transesophageal contrast echocardiography. LA = left atrium, RA = right atrium opacified with contrast medium. Arrow shows some microbubbles in the left atrium.

Kasnejši pojav mehurčkov v levem preddvoru je lahko posledica prehoda kontrastne snovi skozi pljučni obtok. Preiskavo lahko ponovimo v več ehokardiografskih projekcijah. Pri zelo dobri ehokardiografski preglednosti je možno opraviti kontrastno ehokardiografsko preiskavo s TTE. Seveda je v tem primeru občutljivost preiskave manjša.

Transkranijska doplerska preiskava (TCD)

Desno-levi šant lahko dokažemo tudi s transkranijskim doplerjem (TCD). V kubitalno veno vbrizgamo kontrastno sredstvo, ki vsebuje zračne mehurčke, večje od eritrocitov. Pripravimo jih tako, da mešanico 9 ml fiziološke raztopine in 1 ml zraka pretresemo. Lahko uporabimo tudi že pripravljeno kontrastno sredstvo Ehovist. Med vbrizgavanjem kontrastnega sredstva monitoriramo hitrost krvnega pretoka v srednji možganski arteriji. V primeru, da zračni mehurčki vstopijo v možganski krvni obtok preko desno-levega šanta, bomo zaznali tipični zvok, ki ga tvori mikroembolični signal (MES). Zračni mehurčki namreč dajejo intenzivni, visokofrekvenčni MES, ki ga s TCD dobro zaznamo. Občutljivost testa povečamo tako, da postopek izvedemo z Valsalvinim maneuverom. Na sliki 3 je prikazan frekvenčni spekter doplerskega signala med Valsalvinim maneuverom. V razpredelnici 1 prikazujemo elemente testa za ugotavljanje desno-levega šanta s TCD. Občutljivost metode je med 91% in 100% (19, 20). Ocenili so, da je specifičnost metode 93,8-odstotna (20). Na rezultatih dosedanjih raziskav je sprejeto mnenje, da je TCD z uporabo kontrastnega sredstva in Valsalvinim maneuverom občutljiva presejalna metoda za iskanje bolnikov z OOO (22).



Sl. 3. Frekvenčni spekter doplerskega signala iz srednje možganske arterije med Valsalvinim maneuverom. V zadnjem delu doplerskega signala lahko opazimo hiperintenzivne predele, ki predstavljajo mikroembolični signal.

Figure 3. Doppler frequency spectrum obtained from middle cerebral artery during Valsalva maneuver. Hyperintensive parts, depicting microembolic signal, can be seen in the last part of the Doppler spectrum.

Razpr. 1. *Izvajanje testa za ugotavljanje desno-levega šanta s transkraniialno doplersko sonografijo (TCD). MES – mikroembolični signal (signal velike jakosti v zapisu frekvenčnega spektra doplerskega signala).*

Table 1. *Transcranial Doppler test performance in detecting right to left shunt.*

MES – microembolic signal, MCA – middle cerebral artery.

Test	Komentar
Položaj preiskovanja	Ležeči položaj
Enostransko ali obojestransko spremljanje hitrosti možganskega pretoka	Obojestransko spremljanje ima večjo občutljivost
Kontrastno sredstvo	Ehovist ali fiziološka raztopina
Injiciranje	Preko kubitalne vene
Manever po Valsalvi	Je ustrežnejši kot kašelj, pred testom moramo vaditi, pričnemo takoj po injiciranju kontrastnega sredstva in ga izvajamo 10 s
MES	Za diagnozo je dovolj eden
Število testov	1-krat brez Valsalvinega manevra; 1-krat z Valsalvinim manevrom; ponovitev Valsalvinega manevra, če je prejšnji test negativen
Kvantifikacija desno-levega šanta	a) brez MES; b) 1–20 MES; c) >20 MES; d) številni MES
Razlikovanje med srčnim in pljučnim desno-levim šantom	Ni možno na temelju časovnega pojava MES, ki se običajno pojavi v 10–20 s po injiciranju.
Modality	Comments
Patient position	Supine
Bi- or unilateral MCA monitoring	Bilateral monitoring results in higher sensitivity
Contrast agent	Echovist, agitated saline
Injection	Via cubital vein
Valsalva	Better than coughing; needs to be trained before the actual test is performed; starts immediately after injection, lasts 10 seconds
MES	One is already sufficient for the diagnosis
Number of tests	1. without Valsalva; 2. with Valsalva; 3. repeat second if negative
Right-to-left shunt quantification	a) no MES; b) 1–20 MES; c) >20 MES; d) shower of MES
Differentiation between cardiac and pulmonary right-left shunt	not possible on the basis of the time of their occurrence; MES will usually occur within 10–20 s

Razpr. 2. *Razvrstitev priporočil glede na moč dokaza.*

Table 2. *Classification of the recommendations regarding strenght of evidence.*

Raven A	- Dokončno ugotovljeno kot učinkovito, neučinkovito ali škodljivo za določeno stanje pri specifični populaciji
Level A	- Established as effective, ineffective or harmful for the given condition in the specified population
Raven B	- Verjetno, da je učinkovito, neučinkovito ali škodljivo za določeno stanje pri specifični populaciji
Level B	- Probably effective, ineffective or harmful for the given condition in the specified population
Raven C	- Možno, da je učinkovito, neučinkovito ali škodljivo za določeno stanje pri specifični populaciji
Level C	- Possibly effective, ineffective or harmful for the given condition in the specified population
Raven U	- Ni dovolj podatkov ali pa so si obstoječi podatki v nasprotju. Ob sedanem znanju učinkovitost zdravljenja ni dokazana
Level U	- Data inadequate or conflicting. Given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven

Pridružene bolezni pri OOO

Pri bolnikih z OOO se lahko pri TEE opazi, da je interatrijski septum spremenjen v smislu AAS (22). Pri teh bolnikih se tudi pogosteje pojavljajo nadprekatne motnje srčnega ritma. Obe nenormalnosti lahko povzročata nastanek trombov v levem preddvoru.

Motnje hemostaze in OOO

Pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo le redko odkrijemo motnje hemostaze, ki bi jih lahko povezovali z nastankom možganske kapi (23). Mednje uvrščamo faktor V Leiden, protrombin G20210 A, pomanjkanje antitrombina, proteina C in S ter hiperhomocisteinemijo. Gre za stanja prirojene ali pridobljene povečane nagnjenosti k nastanku tromboze, ki jih označujemo s skupnim imenom trombofilija.

Podatki o pogostosti trombofilije pri bolnikih z OOO niso enotni. Medtem ko nekateri avtorji poročajo o pogosti trombofiliji pri bolnikih z OOO, srečujemo tudi nasprotna poročila. Di Tullio s sodelavci poroča o skupini 25 bolnikov z OOO, ki so utrpeli možgansko kap, med katerimi so odkrili 21-odstotno prevalenco antikardiolipinskih protiteles in 18-odstotno prevalenco pomanjkanja proteina C in S (24). Bogousslavsky s sod. pa je v raziskavi, v katero je bilo vključenih 140 bolnikov z OOO, odkril le 2% bolnikov z antifosfolipidnimi protitelesi, drugih motenj hemostaze pa ta raziskava ni odkrila (25). Nedavno je bilo objavljeno poročilo o genski analizi posameznih oblik trombofilije pri mladih bolnikih z OOO in ishemično možgansko kapjo. Protrombin G20210 A in faktor V Leiden sta bila povezana z ishemično možgansko kapjo (26).

Domnevni mehanizem ishemične možganske kapi pri bolnikih z OOO je paradokсна embolija. Trombofilija poveča tveganje za nastanek tromboze, zato lahko predpostavimo, da je pri bolnikih z OOO tudi povečano tveganje za paradokšno embolijo (27). Pomembno je poudariti, da prevalenca trombofilije, kakor tudi drugih motenj hemostaze, pri bolnikih z OOO zaenkrat ni jasno opredeljena, saj raziskave zajemajo majhno število bolnikov.

Preprečevanje ponovne embolične možganske kapi pri OOO z zdravili

Zadnje soglasno sprejeto priporočilo o protitrombotičnem zdravljenju bolnikov z OOO, ki so utrpeli ishemično možgansko kap, temelji le na opazovanjih. Priporočilo svetuje, da bolnikom predpišemo protitrombocitna zdravila, antikoagulacijska zaščita pa je utemeljena v primeru, ko je prisotna dodatna indikacija za tovrstno zdravljenje. Možno je, da se bo na osnovi novih raziskav priporočilo v prihodnje spremenilo (28, 29).

Perkutano zapiranje

Perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna je namdestilo ali dopolnilo k protitrombotični ali antiko-

agulacijski zaščiti (30). Za zapiranje odprtega ovalnega okna se je v zadnjem obdobju uveljavilo predvsem Amplatzovo zapiralo za OOO. Poseg se lahko izvede v lokalni ali splošni anesteziji. Splošna anestezija omogoča, da se poseg, razen z diaskopijo, spremlja tudi s TEE. Zapiralo se vstavi preko femoralne vene. Med posegom je bolnik hepariniziran. Kateter se preko OOO uvede v levo zgornjo pljučno veno. Preko delovne žice se v levo zgornjo pljučno veno uvede konica dolgega uvajala. Izbrano zapiralo se pritrdi na žico in se preko dolgega uvajala potisne do levega preddvora. V levem preddvoru se sprosti levi disk zapirala. Celoten sistem se pomakne navzdol, tako da se levi disk zapirala prileže k septumu. Nato se sprosti desni disk zapirala. Zapiralo je tako vstavljeno, vendar še vedno pritrjeno na žico. S TEE se preveri položaj in oblika zapirala, prisotnost rezidualnega pretoka preko ovalnega okna in okolne strukture. Zapiralo se nato sprosti. Ponovno se oceni rezultat zapiranja s TEE. Zagotovi se hemostaza. Bolnik prejme zaščitna odmerka nizko molekularnega heparina. Naslednji dan se opravi kontrolni rentgenogram prsnih organov in TEE. Dan po posegu je bolnik odpuščen domov. Posebnih omejitev zaradi vstavljenega zapirala ne potrebuje. Šest mesecev po vstavitvi zapirala se svetuje preprečevanje infekcijskega endokarditisa in praviloma aspirin.

Primerjava med medikamentno zaščito in perkutanim zapiranjem

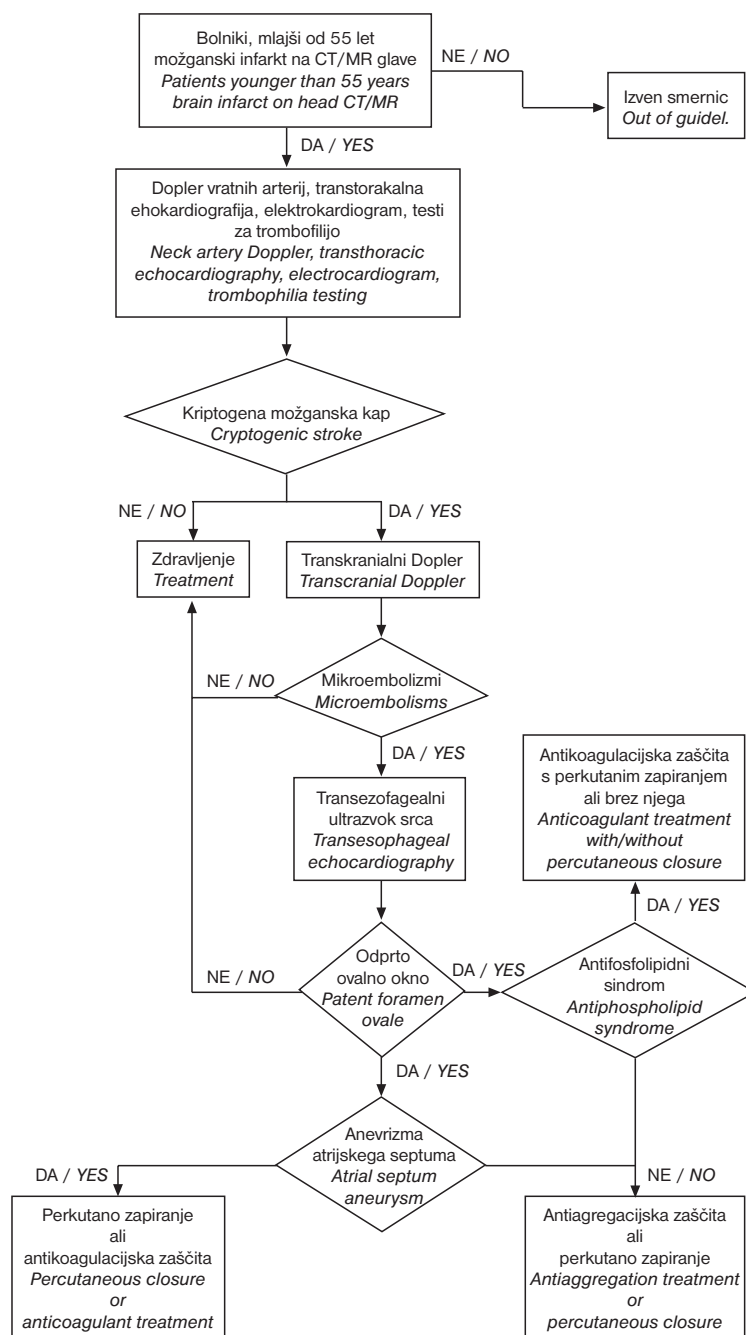
Razpolagamo le z eno raziskavo o primerjavi medikamentne zaščite s perkutanim zapiranjem OOO (31). V študijo so vključili 308 bolnikov s kriptogeno možgansko kapjo in ugotovili, da je perkutano zapiranje OOO vsaj tako učinkovito kot zaščita pred ponovno kapjo z zdravljenjem. Za preprečevanje ponovne kapi pa mora biti zaprtje OOO popolno brez preostalega šanta.

Predlagani algoritem preprečevanja ponovne embolične možganske kapi pri sumu na OOO

Glede na dosedanja spoznanja o OOO delovna skupina avtorjev predlaga naslednji algoritem za obravnavo bolnika s kriptogeno ishemično možgansko kapjo in OOO (Sl. 4).

Ugotovitve in priporočila za preprečevanje ponovne kriptogene možganske kapi pri bolnikih z dokazanim odprtim ovalnim oknom

Ni dokazov, da je pri bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo in izoliranim OOO tveganje za možgansko kapjo in umrljivost večje kot pri bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo brez OOO (raven A). Ni velikih kontroliranih študij, ki bi primerjale učinkovitost medikamentne zaščite in perkutanega zapiranja OOO pred ponovno kriptogeno možgansko kapjo (32). Dosedanje študije o kriptogeni možganski kapi so za per-



Sl. 4. Predlagani algoritem za obravnavo bolnika s kriptogeno ishemično možgansko kapjo pred 55. letom starosti s poudarkom na odkrivanju in zdravljenju odprtega ovalnega okna.

Figure 4. Proposed algorithm for management of the patient with cryptogenic stroke younger than 55 years emphasizing detection and treatment of patent foramen ovale.

kutano zapiranje OOO vključevale le bolnike, mlajše od 55 let (36).

1. Protitrombocitna zaščita z aspirinom 50 do 325 mg/dan ali kombinacija aspirina 25 mg in dipiridamola 200 mg dvakrat dnevno ali klopidoogrel 75 mg/dan je učinkovita zaščita pred ponovno ishemično možgansko kapjo pri enostavnem OOO brez AAS (35). Pri bolnikih, ki imajo poleg OOO še AAS, protitrombocitna zaščita ni dovolj učinkovita. Potrebna je antikoagulacijska zaščita ali perkutano zapiranje OOO (raven U) (34).
2. Ni dovolj dokazov, ki bi potrdili prednost antikoagulacijske zaščite z varfarinom v primerjavi z aspirinom pri bolnikih s kriptogeno kapjo in OOO brez AAS (raven U) (35).
3. Perkutano zapiranje OOO je indicirano pri poklicnih potapljačih ne glede na simptomatiko (32).
4. Perkutano zapiranje OOO je varna in učinkovita zaščita pred ponovno kriptogeno možgansko kapjo (34).

Zaključki

Ovalno okno se zapre po rojstvu, pri približno 26% populacije pa ni anatomsko zaprto. V tem primeru se lahko odpre, ko tlak v desnem preddvoru preseže tlak v levem. Tako nastane desno-levi šant. V teh razmerah obstajajo pogoji za prehod krvnega strdka iz desnega v levi preddvor oziroma za paradokсно embolijo. V klinični praksi zelo redko srečujemo bolnike z izpolnjenimi merili za paradokсно embolijo. Kljub temu so ugotovili, da je OOO dejavnik tveganja za pojav ponovne možganske kapi pri bolnikih s kriptogeno ishemično možgansko kapjo, ki so mlajši od 55 let. Tveganje pa se poveča ob prisotnosti AAS. TCD z uporabo kontrastnega sredstva in Valsalvinega manevra se je izkazala kot občutljiva presejalna metoda za odkrivanje bolnikov z desno-levim šantom. Kontrastna TEE je zlati standard za diagnozo odprtega ovalnega okna. V preventivi ponovne možganske kapi pri bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo priporočajo uporabo protitrombocitnih zdravil. Antikoagulacijska zaščita je upravičena, ko je prisotna dodatna indikacija za tovrstno zdravljenje. Perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna je po dosedanjih raziskavah vsaj tako učinkovito kot zaščita z zdravili. Zaenkrat še ni dovolj velikih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost protitrombocitne zaščite in perkutanega zapiranja enostavnega OOO v preprečevanju ponovne možganske kapi.

Literatura

1. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke* 1984; 15: 740-6.
2. Adams HP Jr. Trials of trials in acute ischemic stroke. The human lecture. *Stroke* 1993; 24: 1410-5.
3. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944-8.
4. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44: 626-34.
5. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-52.
6. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-8.
7. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-9.
8. Hagen PT, Scholtz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
9. Pinto FJ. Patent foramen ovale and the risk of stroke: smoking gun guilty by association? *Heart* 2005; 91: 441-3.
10. Gill EA Jr. Definitions and pathophysiology of the patent foramen ovale: broad overview. *Cardiol Clin* 2005; 23: 1-6.
11. 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: 653-5.
12. Cujec B, Polasec P, Mayers I, Johnson D. 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.
13. Tucaković G. Embrionalni razvoj atrialnog septuma i patologija prolaznog foramena ovale. In: Đorđević BS, Kanjuh VI. Urodjenje srčane mane. Beograd: Savremena administracija; 1974. p. 79-145.
14. Aburahma AF. Work-up and management of patients with paradoxical emboli. *West Virginia Medical Journal* 1996; 92: 260-4.
15. Mas JL. Patent foramen ovale, stroke and paradoxical embolism. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 181-3.
16. 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.
17. 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.
18. Goldman ME. Clinical atlas of transesophageal echocardiography. Inc. Mount Kisco. New York: Futura Publishing Company; 1993. p. 327-8.
19. Uzun N, Horner S, Pichler G, Svetina D, Niederkorn K. Right-to-left shunt assessed by contrast transcranial Doppler sonography: new insights. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1475-82.
20. Klotzsch 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.
21. 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.
22. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 91: 2785-92.
23. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3067-78.
24. Di Tullio MR, Santoni-Rugiu F, Sacco RL, Sherman D, Diugiuid D, Weslow RG, et al. Patent foramen ovale and hypercoagulabile states in ischemic stroke patients. *Circulation* 1994; 90: 1-236.
25. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lusanne study. *Neurology* 1996; 46: 1301-5.
26. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34: 28-33.
27. Rodriguez CJ, Homma S. Hypercoagulable states in patients with patent foramen ovale. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 435-41.
28. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, 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; 24: 1865-73.

29. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 483S-512S.
 30. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 750-8.
 31. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *JACC* 2004; 44: 750-8.
 32. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 79-88.
 33. Braun M, Glied V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J* 2004; 25: 424-30.
 34. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-6.
 35. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 483S-512S.
 36. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasner SE. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042-50.
-