

Mojca Škafar¹, Katja Prokšelj²

Odprto ovalno okno

Patent Foramen Ovale

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: odprto ovalno okno, paradokсна embolija, možganska kap, migrena, transezofagealna ehokardiografija, perkutano zapiranje

Odprto ovalno okno je ostanek embrionalne povezave med preddvoroma in je pogosta najdba v populaciji. Večinoma je klinično nemo in ga odkrijemo naključno, lahko pa se klinično izrazi kot prehodni ishemični napad, možganska kap, migrena z avro, redkeje pa tudi kot dekompresijska bolezen, periferna embolija ter sindrom platipneja in ortodeoksija. Strukturi, ki lahko spremljata odprto ovalno okno, sta anevrizma preddvornega pretrina in Evstahijeva valvula. Njuna prisotnost je pogosto povezana z večjim desno-levim spojem skozi ovalno okno, močnejše izraženimi simptomi in oteženim perkutanim zapiranjem ovalnega okna. Za diagnostiko odprtega ovalnega okna uporabljamo ehokardiografijo in transkraniialno doplersko preiskavo. Transezofagealna ehokardiografija je zaradi svoje velike občutljivosti in specifičnosti zlati standard za diagnostiko. Je edina preiskava, s katero ne prikažemo le prehoda kontrasta, temveč tudi značilnosti ovalnega okna in okolnih struktur, zato jo moramo vedno opraviti pred odločitvijo o perkutanem zapiranju odprtega ovalnega okna. Odprto ovalno okno je velikokrat naključna najdba in primarna zaščita v takem primeru ni indicirana. Sekundarna zaščita, ki zajema zdravljenje z zdravili ali perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna, je indicirana pri bolnikih z dokazano kriptogeno možgansko kapjo, s ponavljajočimi se prehodnimi ishemičnimi napadi ter s periferno embolijo. Perkutano zapiranje pomembno ne zmanjša tveganja v primerjavi z zdravljenjem z zdravili, od njega pa imajo večjo korist izbrani mlajši bolniki z velikim tveganjem za ponovitev emboličnega dogodka.

ABSTRACT

KEY WORDS: patent foramen ovale, paradoxical embolism, cerebrovascular insult, migraine, transesophageal echocardiography, percutaneous procedure

Patent foramen ovale is the most frequent remnant of normal fetal communication between the atria in adult population. In most cases, it is clinically silent and therefore detected incidentally, however, it may manifest as transient ischemic attack, cerebrovascular insult, migraine with aura and rarely as decompression sickness, peripheral embolism and platypnea-orthodeoxia syndrome. It may be accompanied by different structures such as atrial septal aneurysm and Eustachian valve. Their presence is often associated with substantial

¹ Mojca Škafar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; mojca.skafar@gmail.com

² Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

right-to-left shunt through the patent foramen ovale, more pronounced symptoms and more technically challenging percutaneous closure. Patent foramen ovale is diagnosed by echocardiography and transcranial Doppler. Transesophageal echocardiography is the gold standard for the diagnosis due to its high sensitivity and specificity. It is the only investigation which shows the right-to-left transit of contrast as well as the morphology of the patent foramen ovale and the surrounding structures. It must therefore always be carried out before deciding for percutaneous closure of patent foramen ovale. When a patent foramen ovale is found incidentally, primary prevention is not indicated. Secondary prevention, which includes medical therapy or percutaneous closure of patent foramen ovale, is indicated in patients with previous cryptogenic stroke, recurrent transient ischemic attacks, and peripheral embolism. Generally, percutaneous closure does not significantly reduce the risk of recurrent ischemic event compared to drug therapy; however, it may be beneficial for a selected group of younger patients with high risk for an ischemic event.

UVOD

Odprto ovalno okno (angl. *patent foramen ovale*, PFO) je ostanek embrionalne povezave med preddvoroma, ki ga najdemo pri približno 25 % populacije (1). Večinoma je klinično nemo in ga odkrijemo naključno, lahko pa povzroči različne klinične slike, najpogostejše možgansko kap, periferno embolijo in migreno (2).

NORMALEN RAZVOJ PREDDVORNEGA PRETINA

Razvoj preddvornega pretina, ki predeli skupni preddvor na dve ločeni srčni votlini, poteka v več stopnjah. V 5. tednu zarodkovega razvoja se prične iz strehe skupnega preddvora oblikovati tanka mišična pregrada, imenovana primarni pretin (2, 3).

Primarni pretin raste navzdol proti endokardijskima blazinicama in postopoma zapira povezavo med preddvoroma, imenovano primarna odprtina. Na zgornjem delu primarnega pretina se v vmesnem času ustvari nova povezava med preddvoroma, ki jo imenujemo sekundarna odprtina. Obenem se začne desno ob primarnem pretinu oblikovati druga, debelejša mišična pregrada, imenovana sekundarni pretin, ki z desne strani deloma prekrije sekundarno odprtino (2–4).

V osrednjem delu sekundarnega pretina se nahaja povezava, imenovana ovalno

okno. Ovalno okno obdaja guba, ki je del sekundarnega pretina, zapira pa ga zaklopka, ki je del primarnega pretina. Predel preddvornega pretina v področju ovalnega okna imenujemo ovalna vdolbina. Ovalno okno prenatalno omogoča prehod oksigenirane krvi iz posteljice in desnega srca v levo srce ter naprej v plodov sistemski krvni obtok. Po rojstvu se ob vdihu pljuča razpnejo, zmanjša se upornost pljučnega žilja in znižajo se tlaki v desnem srcu. Ko tlak v levem preddvoru preseže tlak v desnem preddvoru, zaklopka zapre ovalno okno in preddvorni pretin popolnoma loči oba preddvora. Zapora je najprej funkcionalna. Pri 75 % ljudi se sčasoma zaradi razraščanja veziva povezava zapre tudi anatomsko. Pri 25 % ljudi ostane zapora le funkcionalna in med zvišanjem tlaka v desnem preddvoru (npr. pri napenjanju ali drugih manevrih po Valsalvi) omogoča prehodni desno-levi spoj. Govorimo o PFO, ki je normalna razvojna različica, in je lahko zaradi povezave med desnim in levim preddvorom mehanizem za nastanek paradoksne embolije (2–4).

ANATOMIJA ODPRTEGA OVALNEGA OKNA

PFO je lahko različnih oblik in velikosti in se navadno povečuje s starostjo. Nahaja se v superoanteriornem delu ovalne odprtine

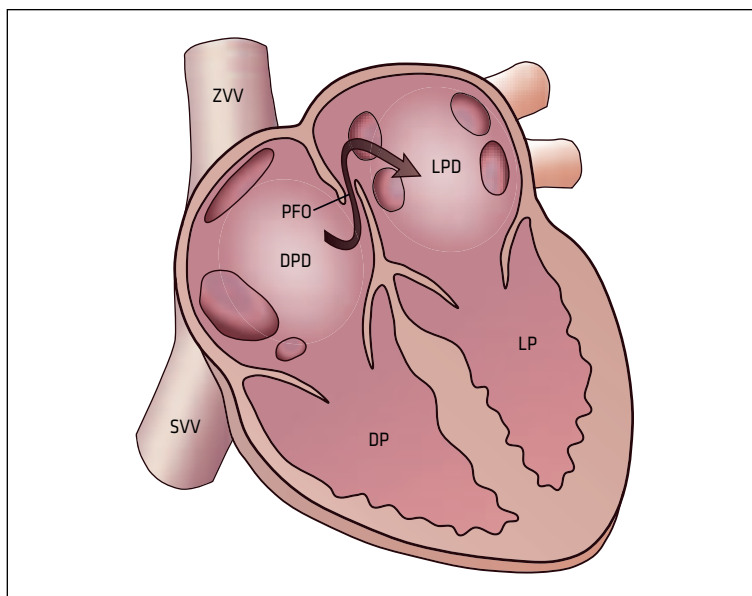
v področju za aorto (slika 1). PFO pogosto spremljajo strukture, kot so anevrizma predvdornega pretina, Chiarijeva mreža in Evstahijeva valvula (2, 5, 6).

Anevrizma preddvornega pretina (angl. *atrial septal aneurysm*, ASA) je izbočenje preddvornega pretina v desni ali levi preddvor za vsaj 15 mm (slika 2). ASA spremeni anatomijo primarnega pretina, poveča mobilnost pretina in desno-levi spoj ter predstavlja dodaten dejavnik tveganja za kriptogeno možgansko kap. Poleg tega lahko oteži perkutano zapiranje defekta in zmanjša stabilnost septalnega zapirala za PFO (2, 5–7). Chiarijeva mreža in Evstahijeva valvula sta embriološka ostanka desne zaklopke venoznega sinusa, ki ju moramo razlikovati zaradi različnega kliničnega pomena. Chiarijeva mreža je mobilna nitasta struktura, ki se razteza od ustja spodnje votle vene, se pripinja na zgornji del desnega preddvora ali preddvornega pretina in ni povezana z večjim desno-levim spojem ter večjim tvega-

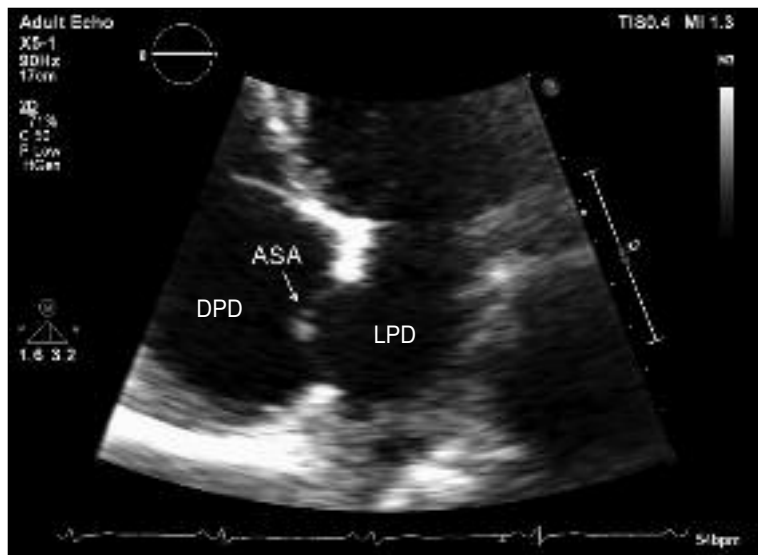
njem za kriptogeno možgansko kap. Evstahijeva valvula je prav tako mobilna struktura, ki se nahaja ob ustju spodnje votle vene, vendar se ne pripinja na zgornji del desnega preddvora ali preddvornega pretina, in spremeni tok krvi tako, da ga usmeri iz spodnje votle vene skozi medpredvorni pretin, ter povečuje desno-levi spoj. Njena prisotnost pri bolnikih s PFO povečuje tveganje za kriptogeno možgansko kap (2, 5, 6).

POSLEDICE ODPRTEGA OVALNEGA OKNA

Velikost in smer spoja skozi PFO sta odvisni od velikosti defekta, podajnosti preddvorov in prekatov, razlike tlakov med obema preddvoroma ter pljučnega in sistemskega žilnega upora. V fizioloških pogojih je tlak v desnem preddvoru nižji kot tlak v levem preddvoru in ga preseže le med izvajanjem Valsalvovega manevra, kihanjem, kašljanjem in počepanjem. Takrat nastane prehodni



Slika 1. Odprto ovalno okno je povezava, ki se nahaja v osrednjem delu sekundarnega pretina in je normalna razvojna različica, ki ob zvišanju tlaka v desnem preddvoru omogoča prehodni desno-levi spoj (puščica). PFO – odprto ovalno okno (angl. *patent foramen ovale*), DPD – desni preddvor, DP – desni prekat, LPD – levi preddvor, LP – levi prekat, SVV – spodnja votla vena, ZVV – zgornja votla vena.



Slika 2. S transtorakalno ehokardiografijo na apikalnem preseku štirih votlin prikažemo anevrizmo preddvornega pretina (angl. *atrial septal aneurysm*, ASA), ki se boči v desni preddvor (DPD). LPD – levi preddvor.

desno-levi spoj skozi PFO. V primeru pridruženih bolezenskih stanj, kot so huda pulmonalna stenoza, pljučna hipertenzija, pljučna embolija, infarkt desnega prekata in mehanična ventilacija s pozitivnim končnim ekspiracijskim tlakom, pa zaradi zviševanja tlaka v desnem preddvoru nastane kontinuiran desno-levi spoj (8–11).

Zvišanje tlaka v levem preddvoru in hkratno povečanje levega preddvora (npr. pri hudi mitralni stenoz) lahko povzroči nastanek levo-desnega spoja skozi PFO. Guba, ki obdaja ovalno okno, se močno raztegne, tako da zaklopka ne zapira več ovalnega okna ali pa se celo vboči v desni preddvor in nastane levo-desni spoj (8).

KLINIČNA SLIKA

Večina bolnikov s PFO je asimptomatičnih. Le pri 2 % ljudi s PFO se pojavijo simptomi zaradi desno-levega spoja ali paradokсне embolije. PFO povezujejo s kriptogeno možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom, periferno embolijo, z migreno z avro, dekompresijsko boleznijo ter s sindromom platiptneja in ortodeoksija (5, 11, 12).

Za približno 40 % primerov ishemične možganske kapi ne poznamo vzroka, kar imenujemo kriptogena možganska kap (2, 12–14). Pogostost PFO pri mladih bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo je pomembno višja kot pri splošni populaciji in znaša glede na različne študije med 38 in 54 % (12, 15–17). Pogostejša je tudi prisotnost ASA, ki jo najdemo pri 8–9 % bolnikov s kriptogeno možgansko kapjo v primerjavi z 2 % v splošni populaciji (2, 12, 18, 19). Metaanaliza petnajstih študij je pokazala, da so pri bolnikih, mlajših od 55 let, s pojavom kriptogene možganske kapi povezana tri anatomska stanja: prisotnost PFO, prisotnost ASA ter sočasna prisotnost PFO in ASA. Med primerjavo bolnikov, ki so doživeli kriptogeno možgansko kap, ter kontrolno skupino je bilo razmerje obolevnosti za prisotnost PFO 3,10 (95 % interval zaupanja; 2,47–4,21), za prisotnost ASA 6,14 (95 % interval zaupanja; 2,47–15,22), za sočasno prisotnost PFO in ASA pa 15,59 (95 % interval zaupanja; 2,83–85,87). Pri bolnikih, starejših od 55 let, je bila pomembna povezava med pojavom kriptogene možganske kapi in prisotnostjo

ASA ter sočasno prisotnostjo PFO in ASA, ne pa tudi s sočasno prisotnostjo PFO (20). Za glavni mehanizem nastanka možganske kapi pri bolnikih s PFO velja paradokсна embolija, vendar pa so le redko izpolnjena vsa merila, ki kažejo na prehod embola skozi PFO (8). Drugi možni mehanizem je nastanek tromba znotraj samega PFO-kanala, kot posledica staze krvi in majhnih tlačnih razlik med preddvoroma (12).

Migrena z avro se pri bolnikih s PFO pojavlja pogostejše kot v splošni populaciji. Natančen mehanizem nastanka migrene zaradi desno-levega spoja ni znan. Domnevajo, da vazoaktivne substance, ki znižujejo prag za pojav migrene ali neposredno sprožijo njen nastanek, skozi PFO zaobidejo pljuča, ki bi jih sicer v normalnih okoliščinah odstranila, in tako prehajajo v sistemski obtok (21, 22). Kljub nekaterim nerandomiziranim študijam, ki so prikazale izboljšanje simptomov po perkutanem zaprtju PFO pri tudi do 80 % bolnikov, pa edina velika randomizirana dvojno slepa študija MIST teh podatkov ni potrdila (23–25). Med 74 bolniki, ki so jim PFO zaprli perkutano, in med 73 kontrolnimi bolniki, ki so prestali perkutani poseg brez zapiranja PFO, ni bilo razlik v izboljšanju simptomov (izboljšanje simptomov je navajalo 3/74 oziroma 3/73 bolnikov; $p = 0,51$) (26).

Paradokсна embolija skozi PFO redkeje prizadene tudi periferne arterije. Zajame lahko arterije okončin, črevesa ter koronarne, ledvične in druge arterije in se kaže z ishemično bolečino ali okvaro ishemičnega organa (6, 27–30).

Dekompresijska bolezen ob prisotnosti PFO se najpogostejše izrazi pri potapljačih, včasih pa tudi pri pilotih, ki letijo na velikih nadmorskih višinah. Nastane zaradi tvorjenja zračnih mehurčkov v krvnem obtoku ob padcu tlaka v okolici. Potapljači jih med hitrim dvigom na površje ne morejo dovolj hitro izdihati, zaradi česar se kopičijo v arterijah ter jih zapirajo. Pri bolnikih s PFO in desno-levim spojem mehurčki zaobide-

jo pljuča, zaradi česar se dekompresijska bolezen izrazi prej, kot bi se v odsotnosti desno-levega spoja (6, 31). Obstajata dva tipa dekompresijske bolezni, od katerih se v povezavi s PFO pogostejše pojavlja tip 2, ki se izrazi z naslednjimi nevrološkimi simptomi: parestezije, hud glavobol, zmedenost, paraplegija, avdiovestibularni simptomi ter nezavest (5). Večji premer PFO z večjim desno-levim spojem je povezan s hujšo simptomatiko in z daljšim trajanjem dekompresijske bolezni. Glede na veliko število rekreativnih potapljačev in majhno pojavnost dekompresijske bolezni rutinsko ugotavljanje prisotnosti PFO ni utemeljeno. Diagnostika in perkutano zapiranje PFO sta priporočljiva le pri poklicnih potapljačih (5, 6, 32).

Sindrom platipneja in ortodeoksija je redka klinična slika PFO, pri katerem se pri prehodu iz ležečega v sedeči ali stoječi položaj pojavi dispneja, ki jo spremlja zmanjšanje nasičenosti arterijske krvi s kisikom (5, 22). Za nastanek sindroma mora biti poleg povezave na nivoju preddvorov sočasno prisotno tudi bolezensko stanje, ki v stoječem, ne pa tudi v ležečem položaju omogoča preusmeritev toka deoksigenirane krvi iz desnega preddvora v levi preddvor skozi PFO. Nekatera izmed teh stanj so stanje po pnevmonektomiji ali lobektomiji, emfizem, perikardialni izliv, konstriktorski perikarditis in jetrna ciroza. Perkutano zapiranje PFO je učinkovit način zdravljenja hipoksemije v sedečem in stoječem položaju pri bolnikih s sindromom platipneja in ortodeoksija (22, 33).

DIAGNOSTIKA ODPRTEGA OVALNEGA OKNA

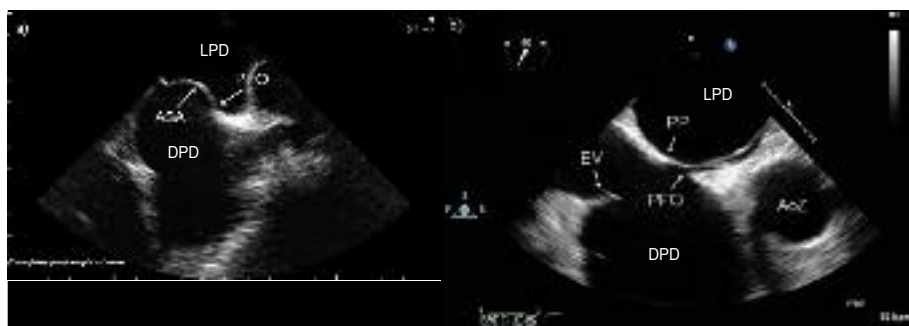
Ehokardiografija je osnovna diagnostična metoda za odkrivanje PFO. Transezofagealna ehokardiografija (TEE) je občutljiva in specifična preiskava in je zlati standard za diagnostiko PFO. S TEE prikažemo sam kanal, njegovo velikost in obliko ter morebitne dodatne strukture, kot so ASA (slika 3a),

Evstahijeva valvula (slika 3b) in Chiarijeva mreža.

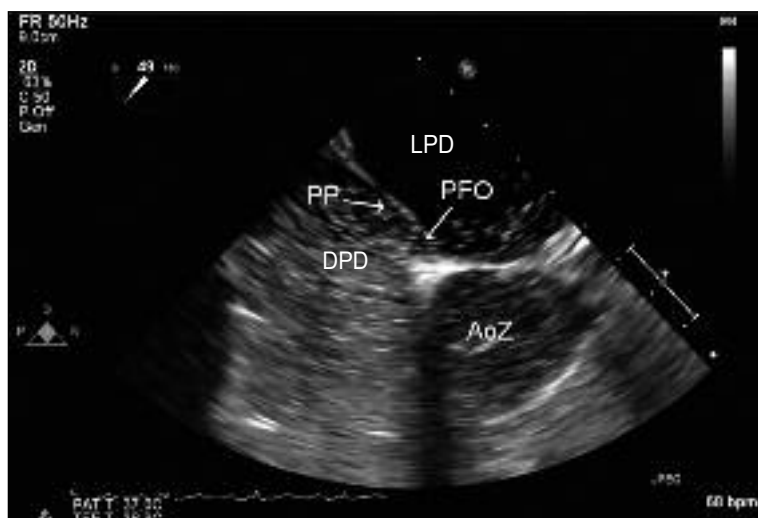
S kontrastno ehokardiografijo potrdimo prehod mikromehurčkov iz desnega preddvora v levi preddvor v prvih 3–5 srčnih ciklih po vbrizgu pretresene fiziološke raztopine v kubitalno veno. Preiskavo opravimo najprej v bazalnih pogojih in nato še med izvajanjem Valsalvovega manevra, s čimer prehodno povečamo desno-levi spoj (slika 4). Valsalvov manever poveča občut-

ljivost preiskave. TEE je edina preiskava, s katero lahko prikažemo samo mesto prehoda kontrasta (5, 6).

S transtorakalno ehokardiografijo samega PFO ne prikažemo, lahko pa s kontrastno ehokardiografijo prikažemo prehod kontrasta iz desnega v levi preddvor, kar predstavlja desno-levi spoj (5, 6, 34). Preiskava je v primerjavi s TEE manj občutljiva in specifična. Z njo glede na različne študije odkrijemo le od 42 do 62 % vseh bolnikov



Slika 3. S transezofagealno ehokardiografijo prikažemo odprto ovalno okno (PFO, angl. *patent foramen ovale*), njegovo velikost in pridružene strukture, kot sta a) anevrizma preddvornega pretina (ASA, angl. *atrial septal aneurysm*) in b) Evstahijeva valvula (EV). AoZ – aortna zaklopka, DPD – desni preddvor, LPD – levi preddvor, PP – preddvorna pretina.



Slika 4. S transezofagealno kontrastno ehokardiografijo lahko prikažemo prehod kontrasta iz desnega preddvora (DPD) v levi preddvor (LPD) med izvajanjem Valsalvovega manevra. Gre za velik desno-levi spoj. AoZ – aortna zaklopka, PFO – odprto ovalno okno (angl. *patent foramen ovale*), PP – preddvorna pretina.

s PFO, ki smo ga predhodno prikazali s TEE (35–38). Nekoliko manjša pa je tudi specifičnost transtorakalne preiskave, ki v primerjavi s transezofagealno znaša med 82 in 100 % (35–38).

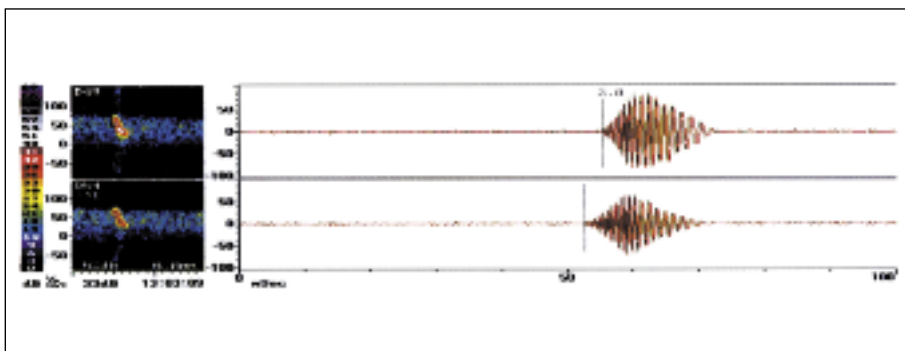
Transkranialna doplerska preiskava (angl. *transcranial Doppler*, TCD) je alternativna preiskava za potrditev PFO. Pri preiskavi s sondo na lobanji spremljamo hitrost pretoka krvi v srednji možganski arteriji med vbrizganjem kontrastnega sredstva v kubitalno veno. Če je prisoten desno-levi spoj, mikromehurčki vstopijo v možganski obtok in zaznamo tipični mikroembolični signal (slika 5). Preiskavo opravimo v bazalnih pogojih in ob izvajanju Valsalvovega manevra, ki poveča njeno občutljivost. Zaradi visoke občutljivosti (94 %) in specifičnosti (96 %) je primerna za presejalno metodo pri bolnikih s sumom na PFO, zato jo navadno opravimo pred TEE (37). Prednost TCD pred TEE je neinvazivnost, pomanjkljivost pa, da z njo lahko le potrdimo prisotnost desno-levega spoja, ne moremo pa prikazati anatomskega mesta prehoda kontrasta. S TCD torej ne moremo ločiti, ali gre za desno-levi spoj na ravni srca ali pljučnega obtoka. Za dokončno potrditev in oceno PFO ter spremljajočih struktur je zato v primeru pozitivnega TCD treba opraviti TEE, posebej pred odločitvijo o perkutanem zapiranju PFO (2, 6, 39).

PREPREČEVANJE PONOVNE MOŽGANSKE KAPI ALI EMBOLIJE PRI BOLNIKIH Z ODPRTIM OVALNIM OKNOM

Za sekundarno preventivo možganske kapi bolnikom s PFO predpišemo zaščito z zdravili, ki je lahko antiagregacijska, pri bolnikih s sočasno anevrizmo preddvornega pretina ali nagnjenostjo k trombozam pa antikoagulacijska (8).

Perkutano zapiranje PFO je alternativna metoda zaščiti z zdravili, pri katerem s posebnim zapiralom zapremo PFO in preprečimo desno-levi spoj ter ponovitev paradoksnе embolije. Poseg je razmeroma varen in zapletov je malo, čeprav je pri uporabi nekaterih vrst zapiral (STARFlex, Cardio-SEAL) pojavnost atrijske fibrilacije po posegu, ki je pomemben dejavnik tveganja za možgansko kap, pomembno večja (40).

Kljub številnim manjšim raziskavam, ki so pokazale učinkovitost perkutanih posegov, tri velike randomizirane kontrolirane študije CLOSURE I, PC Trial in RESPECT niso potrdile statistično pomembno manjšega tveganja za ponovno možgansko kap, prehodni ishemični napad ali periferno embolijo (v nadaljevanju ishemični dogodek) pri sekundarni preventivi z zapiranjem PFO v primerjavi z zdravljenjem z zdravili – antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zaščito (13, 41, 42). V študiji CLOSURE I, ki je



Slika 5. Mikroembolični signal mikromehurčka, ki je po vbrizganju v kubitalno veno ob prisotnosti desno-levega spoja vstopil v možganski krvni obtok.

vključevala 909 bolnikov s PFO po ishemičnem dogodku in v kateri so za perkutano zapiranje uporabljali septalno zapiralo STARFlex, se je ishemični dogodek pojavil pri 5,5 % bolnikov po zaprtju defekta in pri 6,8 % z zdravili zdravljenih bolnikov ($p = 0,37$) (13). Podobne rezultate sta dali tudi študiji PC trial in RESPECT, pri katerih so za perkutano zapiranje defekta uporabili Amplatzerjevo septalno zapiralo, ki ima po vstavitvi nekoliko manjšo pojavnost atrijske fibrilacije. Perkutano zapiranje PFO je bilo glede na študijo RESPECT učinkovitejše od zdravljenja z zdravili le pri izbranih bolnikih z velikim tveganjem za ponovno možgansko kap, kot so bolniki z ASA (ponovni ishemični dogodek pri 1,1 % perkutano zdravljenih bolnikov v primerjavi s 5,3 % z zdravili zdravljenih bolnikov, $p = 0,02$) ter bolniki s pomembnim desno-levim spojem (ponovni ishemični dogodek pri 0,8 % perkutano zdravljenih bolnikov v primerjavi s 4,3 % z zdravili zdravljenih bolnikov, $p = 0,01$), vendar bodo za potrditev potrebne nadaljnje raziskave (42). Vse študije pa so potrdile, da je perkutano zapiranje sicer varno. Za zdaj pri nas velja, da je perkutano zdravljenje indicirano le pri bolnikih, mlajših od 55 let, z dokazano kriptogeno mož-

gansko kapjo, s ponavljajočimi se prehodnimi ishemičnimi napadi ali s periferno embolijo, pri čemer zapiranje defekta ne sme predstavljati zamenjave za klasično z zdravili zdravljeno možgansko kap (8).

ZAKLJUČEK

PFO je pogosta najdba v populaciji, ki lahko predstavlja mehanizem nastanka paradoksnih embolij in posledično možganske kapi ali periferne embolije. Ugotavljamo ga z ehokardiografijo in transkranijsko doplersko preiskavo. Kadar naključno odkrijemo PFO, primarna zaščita (z zdravili ali perkutano zapiranje) zaradi velike pojavnosti PFO v splošni populaciji in majhnega absolutnega števila emboličnih dogodkov ni indicirana. Za perkutano zapiranje se lahko odločimo pri poklicnih potapljačih. Po prebolelem ishemičnem dogodku sekundarna zaščita pred ponovnimi emboličnimi dogodki zajema zdravljenje z zdravili ali perkutano zapiranje PFO. Glede na dosedanje raziskave perkutano zapiranje pomembno ne zmanjša tveganja v primerjavi z zdravljenjem z zdravili. Zanj se odločimo pri mlajših bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev emboličnega dogodka.

LITERATURA

1. 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 (1): 17–20.
2. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79 (1): 79–88.
3. Anderson RH, Webb S, Brown NA, et al. Development of the heart: (2) separation of the atriums and ventricles. *Heart.* 2003; 89 (8): 949–58.
4. Dhanantwari P, Lee E, Krishnan A, et al. Human cardiac development in the first trimester: a high-resolution magnetic resonance imaging and episcopic fluorescence image capture atlas. *Circulation.* 2009; 120 (4): 343–51.
5. Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (9): 1768–76.
6. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, et al. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8 (3): 148–60.
7. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6 (6): 1370–82.
8. Zaletel M, Koželj M, Podnar T, et al. Odrpito ovalno okno. *Zdrav Vestn.* 2006; 75: 93–100.
9. 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 (6): 653–5.
10. 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 (9): 887–94.
11. Hasan A, Parvez A, Ajmal MR. Patent Foramen Ovale – Clinical Significance. *JACM.* 2004; 5 (4): 339–44.
12. Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke.* 2010; 5 (2): 92–102.
13. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012; 366 (11): 991–9.
14. O’Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, et al. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2009; 119 (20): 2743–7.
15. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 1998; 29 (5): 944–8.
16. Lechat P, Mas JL, Lescault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988; 318 (18): 1148–52.
17. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest.* 1995; 107 (6): 1504–9.
18. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. 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 (24): 1740–6.
19. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysm in patients with cerebral ischemic events. *Circulation.* 1999; 99 (15): 1942–4.
20. Overell JR, Bone I, Lees, KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000; 55 (8): 1172–9.
21. Wilmshurst P, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis. *Headache.* 2006; 46 (3): 429–34.
22. Rahrhoff N, Vavalle JP, Halim S, et al. Current status of percutaneous PFO closure. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16 (5): 477.
23. Zabalgoitia-Reyes M, Herrera C, Gandhi DK, et al. A possible mechanism for neurologic ischemic events in patients with atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol.* 1990; 66 (7): 761–4.
24. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18 (5): 1223–9.
25. Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, et al. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15 (1–2): 4–10.

26. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, 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.
27. Kim RJ, Girardi LN. »Lots of clots«: multiple thromboemboli including a huge paradoxical embolus in a 29-year old man. *Int J Cardiol*. 2008; 129 (2): 50–2.
28. Madani H, Ransom PA. Paradoxical embolus illustrating speed of action of recombinant tissue plasminogen activator in massive pulmonary embolism. *Emerg Med J*. 2007; 24 (6): 441.
29. Ahmed S, Sadiq A, Siddiqui AK, et al. Paradoxical arterial emboli causing acute limb ischemia in a patient with essential thrombocytosis. *Am J Med Sci*. 2003; 326 (3): 156–8.
30. Rigatelli G, Giordan M, Braggion G, et al. Incidence of extracerebral paradoxical embolisms in patients with intracardiac shunts. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007; 8 (4): 248–50.
31. Butler BD, Hills BA. The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979; 47 (3): 537–43.
32. 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.
33. Toffart AC, Bouvaist H, Feral V, et al. Hypoxemia-ortodeoxia related to patent foramen ovale without pulmonary hypertension. *Heart Lung*. 2008; 37 (5): 385–9.
34. Pinto FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart*. 2005; 91 (4): 438–40.
35. Stendel R, Gramm HJ, Schroder K, et al. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anesthesiology*. 2000; 93 (4): 971–5.
36. Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, et al. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Card Imaging*. 1993; 9 (1): 1–5.
37. Zito C, Dattilo G, Oreto G, et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography*. 2009; 26 (5): 495–503.
38. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging: diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34 (6): 1823–30.
39. Pretnar-Oblak J, Zaletel M. Pomen transkranialne doplerske sonografije pri kriptogeni možganski kapi. *Med Razgl*. 2007; 46: 213–20.
40. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2013; 34 (43): 3342–52.
41. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013; 368 (12): 1083–91.
42. Carroll JD, Saver JS, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368 (12): 1092–100.