

DIAGNOSTIKA PRAVO-LEVÉHO SRDEČNÍHO ZKRATU POMOCÍ TRANSKRANIÁLNÍ DOPPLEROVSKÉ SONOGRAFIE

MUDr. Aleš Tomek, MUDr. Martin Šrámek

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

TCD s podáním pulmolabilní echokonstrastní látky umožňuje s vysokou senzitivitou detekovat pravo-levý srdeční zkrat, kterým je nejčastěji PFO. TCD umožňuje kvantifikovat míru, a tedy i riziko zkratu a dále odhadnout jeho lokalizaci (extra- nebo intrakardiální). Oproti transezofageální echokardiografii má TCD nižší specifitu, ale je méně invazivní a lépe umožňuje detekci extrakardiálních zkratů. Vyšetření je indikováno u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě k průkazu možné paradoxní embolizace, dále u sledování těchto pacientů po katetrizačním uzávěru PFO. Další možnou indikací je screening pacientů s migrénou s aurou a u potápěčů s projevy dekompresní nemoci.

Klíčová slova: transkraniální dopplerovské vyšetření, pravo-levý zkrat, migréna, dekompresní nemoc.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(4): 215–218

Seznam zkratk

ASA – aneuryzma septa síní
 ASD – atriální septální defekt
 HITS – hyperintenzivní tranzientní signál
 iCMP – ischemická cévní mozková příhoda
 MBS – mikrobublina
 MCA – arteria cerebri media
 MRI – magnetická rezonance
 PFO – perzistující foramen ovale
 PLZ – pravo-levý zkrat
 TCD – transkraniální dopplerovské vyšetření
 TEE – transezofageální echokardiografie
 TTE – transtorakální echokardiografie

Úvod

PLZ je přímá komunikace mezi venózním a arteriálním řečištěm umožňující průnik venózní krve do systémového řečiště, aniž by prošla filtrem plicních kapilár. PLZ má vztah k některým neurologickým onemocněním a jeho detekce je častým úkolem neurosonografisty.

PLZ rozlišujeme intrakardiální (foramen ovale patens, PFO; vzácně atriální septální defekty, ASD) – tvoří asi 90 % všech PLZ a extrakardiální (nejčastěji plicní A-V fistuly) – asi 10 % PLZ. Nejčastější příčinou PLZ je otevřené foramen ovale (PFO). Je to reziduum embryonálně založeného síňového zkratu s důležitou funkcí v prenatalním období, kdy je u lidského plodu vedena okysličená krev z mateřské placenty do pupeční žíly a následně žilním systémem plodu do srdce. Po porodu a prvních nádeších dochází k rozvinutí plic a poklesu tlaku v plicnici. To vede k přesměrování krevního toku z pravé síně do pravé komory a plic. PFO, které je vlastně štěrbinou mezi dvěma listy síňové přepážky (septum primum a secundum), se uzavře díky vzestupu tlaku v levé síni, který přitlačí oba listy k sobě. U většiny lidí do jednoho roku sroste a otvor se úplně uzavře. Asi

u 15–30 % populace dle citlivosti použité metodiky (10) však přetrvává různě velká komunikace obou síní. Za normálních tlakových poměrů bývá PFO uzavřeno přetlakem v levé síni. Při občasném zvýšení tlaku v pravé síni (tlak na stoličce, zvedání břemene) může být odtud protlačována krev i s případnými bublinami nebo tromby do levé síně a dále do velkého oběhu a docházet tak k paradoxní embolizaci mimo jiné do CNS. Klinická významnost PFO je dána velikostí a morfologií PFO. Štěrbínovitý tvar defektu daný embryologicky přerůstáním septum primum a septum secundum umožňuje typicky pouze jednosměrný zkrat z pravé do levé síně, zejíci otvor funkčně odpovídá malému ASD s obousměrným zkratem. Menší ASD se sice vzácně mohou poprvé projevit iCMP, nicméně většinou se manifestují příznaky kardiální insuficience při hemodynamicky významném levo-pravém zkratu.

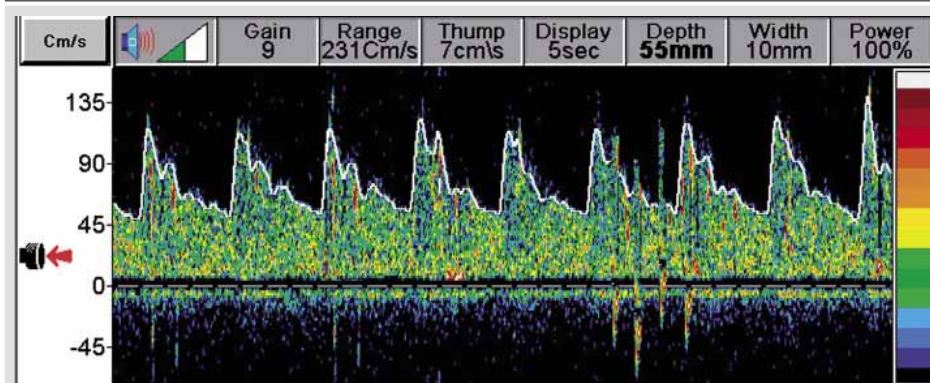
Možnosti detekce pravo-levého zkratu

V průkazu PFO jako nejčastějšího PLZ je zlatým standardem semiinvazivní TEE vyšetření s podáním echokonstrastní látky. Alternativou je katetrizační

vyšetření srdečních dutin rentgenkontrastní látkou, většinou v rámci celkového kardiologického vyšetření spíše než jen z důvodu pátrání po PFO. Méně senzitivní metodou je transtorakální echokardiografie (TTE) rovněž s podáním echokonstrastu. Při suspekci na plicní A-V spojky lze provést CT, CT angiografii nebo klasickou angiografii plicního řečiště.

Principem TCD vyšetření PLZ je podání pulmolabilní echokonstrastní látky obsahující mikrobubliny. Za normálních okolností (tj. v nepřítomnosti PLZ) dojde k odfiltrování vzduchových mikrobublin při průchodu krve plicním kapilárním řečištěm. Je-li PLZ přítomen, část mikrobublin proniká z pravé síně přímo do levé síně, dále do levé komory a do CNS, kde je detekujeme TCD sondou monitorující tok krve v arteria cerebri media (MCA) (obrázek 1). Měřením času od podání mikrobublin do jejich případné detekce nad MCA je možné zhruba určit lokalizaci PLZ (intrakardiální – nejčastěji PFO, extrakardiální – nejčastěji intrapulmonální A-V spojky). Vyšetření je nehodnotitelné při těsné stenóze či okluzi ICA pod vyšetřovanou MCA. Z počtu zaznamenaných mikrobublin (MBS) je možné nepřímou usuzovat na významnost PLZ i když tato významnost nemusí od-

Obrázek 1. Obrázek dopplerovské křivky MCA s patrnými signály mikrobublin pulmolabilní kontrastní látky u pacienta s potvrzeným PFO



povídat skutečnému potenciálu zkratu pro průchod event. trombu ze žilního do arteriálního řečiště. Echokонтast je při TCD vyšetření podáván do kubitální vény, do srdce přitéká cestou horní duté žíly, a je tedy krevním proudem směřován vůči septu síní odlišně oproti krevnímu proudu z dolní duté žíly, která drénuje oblast nejčastějšího zdroje embolů (žíly malé pánve, DK).

Správně prováděné TCD vyšetření PLZ se senzitivitou blíží 100%, specificitu má ve srovnání s TEE nižší, mj. pro lepší možnost detekce extrakardiálně lokalizovaných zkratů. TCD a TEE se v diagnostice PLZ vhodně doplňují. V rámci vyšetřování u paradoxní embolizací potenciálně ohrožené populace může být TCD pro svoji prakticky nulovou invazivitu dobře použitelné jako screeningová metoda.

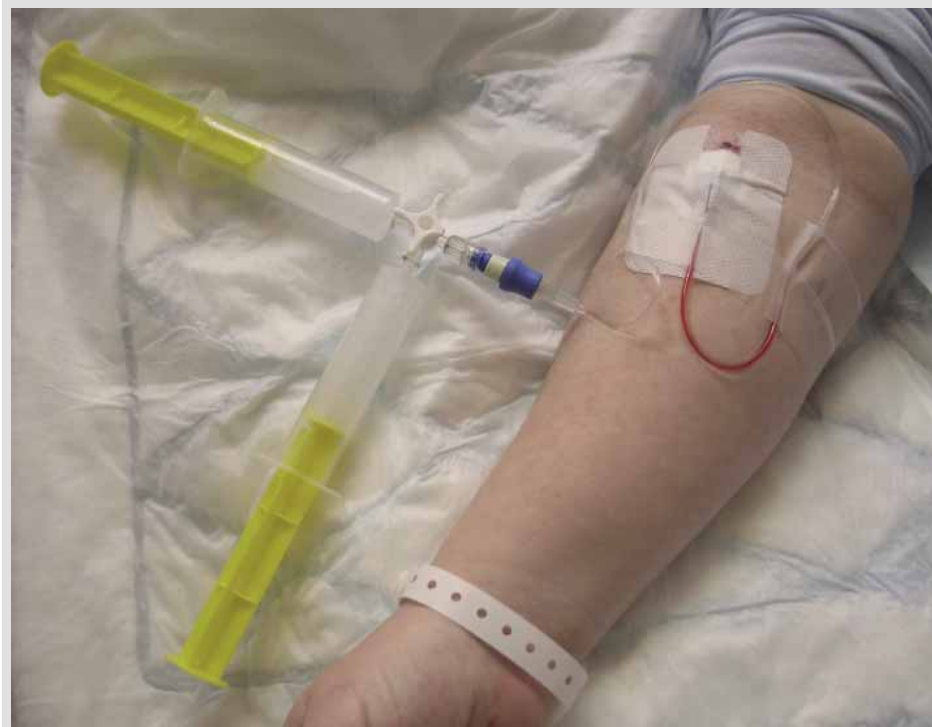
Metodika TCD detekce pravo-levého zkratu

K detekci PLZ pomocí TCD používáme na našem pracovišti protokol vycházející z doporučení ESNCH (European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics) z roku 1999, který jsme postupně modifikovali a v současné době jej s uspokojivými výsledky používáme více než 5 let.

Nezbytnou podmínkou k vyšetření je TCD přístroj vybavený softwarem k detekci hyperintenzivních tranzitních signálů (HITS), nejlépe ve dvou vzorkovacích objemech v definované vzdálenosti od sebe k lepšímu odlišení artefaktů, a dále zařízením, umožňujícím fixovat transkraniální sondu na hlavě pacienta po dobu vyšetření (fixační helma, čelinka). Výhodou, ale dle našich zkušeností nikoliv nezbytností, je možnost monitorovat dvěma sondami současně MCA na obou stranách. Další materiálové nároky jsou minimální – postačují dvě injekční stříkačky o objemu 20 ml, trojcestný kohout, kanyla, spojovací hadička a stopky.

V doporučení echokонтastní pulmolabilní látky panuje v literatuře určitá nejednotnost, kdy některé práce neshledávají rozdíl mezi srovnávaným aktivovaným fyziologickým roztokem (aFR) a látkou Echovist (1), jiné popisují lepší výsledky při použití Echovistu: Vyšší senzitivitu na průkaz PLZ, vyšší počet zaznamenaných MBS při pozitivním nálezu ve srovnání s aFR (11). Vzhledem k nedostupnosti Echovistu byl na našem pracovišti zpočátku používán aFR, poměrně brzy byl však nahrazen hydroxy-etyl-škrobem (HAES) o koncentraci typicky 6% (alternativně 10%) aktivovaným vzduchem. Takto připravená echokонтastní látka je ve srovnání s aFR v čase stabilnější a počet detekovaných MBS při prokázaném PLZ zkratu je vyšší, lze tedy předpokládat i pravděpodobně vyšší senzitivitu při průkazu PLZ o minimálních rozměrech. Nežádoucí účinky po aplikaci echokонтastní pulmolabilní látky nejsou známy

Obrázek 2. Příprava pulmolabilní echokонтastní látky. Agitace směsi HAES 6% a vzduchu v poměru 9:1 pomocí trojcestného kohoutu



z literatury ani ze zkušeností autorů a to bez ohledu na její druh (aFR, Echovist, aHAES).

Pacienta vyšetřujeme v poloze vleže na zádech, přípravou k vyšetření je zavedení i. v. kanyly o minimálním průměru 18G (zelená) do kubitální žíly, na kterou je pak pomocí spojovací hadičky napojen systém trojcestného ventilu a dvou injekčních stříkaček (obrázek 2). Jejich obsah (tj. 36 ml HAES a 4 ml vzduchu) promícháváme pod dobu cca 10 s, poté otevíráme kohoutem cestu do periferní žíly a aplikujeme 10 ml aHAES po dobu maximálně 5 s. Měříme čas v sekundách od začátku aplikace echokонтastu do detekce první mikrobubliny – „first bubble time“ a samozřejmě počet MBS. Do celkového počtu zahrnujeme MBS detekované do 40 s od počátku aplikace echokонтastu.

Při současně prováděném TCD vyšetřením s podáním echokонтastu a TTE jsme opakovaně pozorovali přítomnost MBS v pravé srdeční síni po dobu několika srdečních kontrakcí, v některých případech až několika minut. Z tohoto důvodu dodržujeme minimální rozestup mezi jednotlivými pokusy nejméně jednu minutu. Vyšetření opakujeme 3x a prokazujeme jím přítomnost permanentního PLZ. Není-li přítomen hemodynamicky závažný PLZ (v literatuře definován jako high-grade, definice viz níže), provádíme dále vyšetření s Valsalvovým manévrem. Manévr si pacient zkouší po ukončení nativních vyšetření nejprve bez podání echokонтastu a během této doby dojde k degradaci všech mikrobublin v oběhu po předchozích vyšetřeních. Pacienta vyzveme k vytvoření protitlaku proti ruce vyšetřujícího tlačící plochou dlaní na jeho břicho, kritériem správnosti provedení VM je pokles systolické průtokové rychlosti nad MCA minimálně o 30%.

Poté přistoupíme k vyšetření s VM a podáním echokонтastu k ověření přítomnosti latentního PLZ. Manévr provádíme po hlubokém nádechu nejdéle 5 s od počátku podávání echokонтastu a pacient v něm setrvá 5 s. Účinnost provedení se ověří poklesem průtokové rychlosti nad MCA alespoň o 30%.

Stejně jako u předchozího vyšetření zaznamenáváme čas první MBS a jejich celkový počet.

Při hodnocení PLZ rozlišujeme jeho významnost ve 4 stupních:

- 1) neprokázán,
- 2) nevýznamný, low-grade (do 10 MBS),
- 3) středně významný, medium-grade (počitatelné množství MBS větší než 10),
- 4) vysoce významný, high-grade (obraz sprchy, z anglického shower – nepočitatelné množství MBS). Dále hodnotíme, zda je zkrat permanentní či latentní, event. je-li low-grade permanentně a high-grade latentně. Doba do detekce první MBS nám umožní přibližně určit, zda se jedná o zkrat intrakardiální (first bubble time do 12 s, typicky 6–8 s) či extrakardiální, nejčastěji intrapulmonální A-V fistule (first bubble time nad 14 s, typicky 16–20 s).

Výsledky zapisujeme do přehledné tabulky uvádějící počet MBS zaznamenaných při jednotlivých vyšetřeních a hodnotu first bubble time zejména pro možné podrobné srovnání v budoucnu (např. po uzavěru PFO). Závěrem zhodnotíme přítomnost zkratu, jeho stupeň, přičemž rozhodující je nejvyšší dosažený počet MBS při jednotlivém pokusu, dále

zda je nativní či přítomný jen při Valsalvově manévru a nejpravděpodobnější lokalizaci (intra- či extrakardiální). Celé vyšetření včetně administrativy a poučení pacienta zabere 15–30 min. v závislosti na rychlosti nalezení temporálního okna, které se v obtížných případech lépe hledá se sondou vyjmutou z fixačního zařízení a až po jeho nalezení opět zafixovanou.

Pravo-levý zkrat: klinické použití

V předchozí stati jsme prokázali, že pomocí TCD lze spolehlivě detekovat a kvantifikovat PLZ, jehož podkladem je nejčastěji PFO. Jaké je ale praktické využití tohoto údaje?

1) Kryptogenní ischemická CMP

První důkaz o možném vztahu iCMP a PFO byl podán Cohnheimem již v roce 1877 (5). Nicméně pochybnosti o PFO jako příčině iCMP přetrvávají dosud. Účast PFO a paradoxní embolizace byla nejvíce studována u skupiny pacientů bez jiných typických příčin iCMP i přes detailní a kompletní etiologické vyšetření. Tyto případy jsou historicky nazývány kryptogenními CMP i když je dnes jasné, že jejich značnou část je možné připsat právě na vrub PFO.

Podíl kryptogenních iCMP závisí na rozsahu provedených vyšetření a použitých kritériích, nicméně i při dnešních možnostech je udáván od 23,7 do 45 % všech iCMP (14). Vyšší podíl kryptogenicity je udáván u souborů pacientů mladších 55 nebo 45 let, tj. s absencí pokročilé aterosklerózy. A právě u mladších pacientů s kryptogenní CMP je PFO detekováno zhruba v polovině případů, tj. asi dvakrát častěji než v běžné populaci (16).

Předpokládaným mechanismem je paradoxní embolizace venózního trombu, který vycestuje z žilního systému, v případě PFO z pravé síně do levé síně tunelem PFO a embolizuje do arteriálního řečiště mozku. Tuto teorii potvrzují dokumentované kazuistiky pacientů se zachyceným venózním trombem přímo v tunelu PFO (22). Nicméně je třeba podotknout, že trombus může vzniknout buď přímo v místě stagnujícího krevního toku ve vlastním tunelu PFO, nebo při síňových arytmiích (které jsou častější u pacientů s PFO) přímo v levé síni srdeční.

Proč tedy nemá třetina populace s PFO ischemickou CMP? Roční riziko iCMP u celé populace s PFO je pouze 0,1 % (18). Rizikovým faktorem CMP se PFO stává až v případě existence venózního zdroje embolizace a v případě hemodynamicky významného pravo-levého zkratu.

Zdroj embolizace z venózního řečiště bývá popisován u pacientů s kryptogenní CMP a PFO v 9,5–57 % v závislosti na použité metodice (sonografie, flebografie či MR flebografie) a dle časového odstupu vyšetření od iCMP (17, 22). To zhruba odpovídá situaci při masivní plicní embolizaci, kdy u třetiny pa-

cientů není prokázán zdroj trombózy. V anamnéze je často přítomen protrombotický stav, ať už vrozený (trombofilní mutace), či získaný (imobilizace po úrazu, infekce).

Dalším prokázaným rizikovým faktorem iCMP je hemodynamická významnost PFO. Vyšší riziko iCMP mají trvale otevřené PLZ (ne jen při Valsalvově manévru) (7), PFO s větším rozměrem tunelu (8) a výraznější mobilitou septa při TEE (12).

Jiným stavem predikujícím zvýšené riziko vzniku iCMP je aneuryzma septa siní (ASA), a to zejména ve vazbě s PFO. Asi 60 % pacientů s ASA má zároveň PFO, a to s významnějším PLZ než u pacientů s izolovaným PFO (12). Prevalence kombinace ASA+PFO u pacientů s kryptogenní iCMP je asi 20 %. Právě podskupina pacientů s ASA+PFO patří mezi vůbec nejrizikovější z hlediska další recidivy iCMP.

Rizikovým faktorem je též zkrat hodnocený dle TCD jako high-grade, zejména s obrazem „shower“. Pacienti se zkratem dle TCD hodnoceným jako low-grade měli roční riziko recidivy iCMP 0,66 % oproti 8,2 % ročního rizika u high-grade PLZ (2).

Jak usvědčit PFO jako příčinu kryptogenní iCMP u konkrétního pacienta? Jde vždy o souhrn nepřímých důkazů, v ideálním případě jde o následující:

- 1) Klinicky embolizační CMP.
- 2) Valsalvův manévr u úvodu iktu (typicky defekace, zvedání břemene, porod).
- 3) Přítomnost žilní trombózy (pánev, DK).
- 4) Protrombotické situace či trombofilie.
- 5) Konkomitantní embolizace do plicního řečiště nebo jiné arteriální embolizace (sítě, ledviny).
- 6) Hemodynamicky významný PLZ (high-grade dle TCD, anatomicky a funkčně významný PLZ dle TEE, vazba s ASA).

Máme-li významnou klinickou suspekci na kauzalitu PFO u daného pacienta, pak máme tři možnosti v sekundární prevenci: antikoagulační léčbu, antiagregační léčbu a uzávěr PFO (katetrizační nebo chirurgický). Současný stav poznání naznačuje vyšší efektivitu katetrizačního uzávěru ve snížení rizika recidivy kryptogenní iCMP. Roční riziko recidivy iCMP nebo TIA po katetrizačním uzávěru je v dosud publikovaných souborech 1,62 %, oproti tomu medikamentózní léčba nese vyšší riziko 4,22 % (15). Riziko vzniku závažné komplikace při uzávěru hrozí asi v 1,5 %, což je zhruba srovnatelné s jednorocním rizikem závažného krvácení při antitrombotické léčbě. Nicméně vzhledem k dosud malému počtu takto léčených pacientů a k neexistenci dostatečně statisticky silných zaslepených klinických studií, nefiguruje katetrizační uzávěr PFO v doporučeních jako možnost první volby. Je vyhrazen pouze pro pacienty se selháním medikamentózní sekundární prevence. Na našem pracovišti indikujeme na zákla-

dě známých dat katetrizační uzávěr i u pacientů po první kryptogenní iCMP mají-li:

- 1) Známky klinicky němého multiinfarktového postižení na MRI mozku.
- 2) Protrombotický stav či vrozenou trombofilii.
- 3) Prokázaný zdroj embolizace v žilním systému a zároveň vysoce rizikový PLZ (viz výše).

Využití TCD vyšetření u pacientů s předpokládanou paradoxní embolizací je tedy následující:

- 1) Rychlý a relativně neinvazivní screening přítomnosti PLZ u pacientů po iCMP jeho kvantifikace stran rizikovitosti možné paradoxní embolizace.
- 2) Neinvazivní kontroly pacientů po katetrizačním uzávěru PFO na přítomnost reziduálního zkratu.
- 3) Monitorace možné embolizace z trombu nasedajícího na levosíňovou stranu implantovaného okludéru. Monitoraci provádíme bez podání kontrastní látky detekcí mikroembolických signálů (HITS) po dobu 30 minut sondou umístěnou nad MCA bilaterálně.

2) Migréna

Od roku 1998, kdy byla popsána výrazně vyšší prevalence PFO u pacientů s migrénou s aurou (9) a zejména od roku 2000, kdy bylo zaznamenáno vymizení migrény u části pacientů po katetrizačním uzávěru PFO (25), je detekce PLZ u migreniků velmi živým tématem. Prevalence PLZ u migrény s aurou je podle použité metodiky udávána od 41 do 62 %, což je významně více než u migrény bez aury (16–25 %) a u kontrolních skupin (16–25 %) (21). A naopak pacienti s prokázaným PLZ mají vyšší frekvenci migrény s aurou, ale obdobnou frekvenci migrény bez aury ve srovnání s populací bez PLZ. Dosud chybí obecně uznávaná teorie vztahu mezi vznikem migrény a PLZ. Možným vysvětlením je drobná paradoxní embolizace jako spoušť ataky anebo zvýšená dodávka serotoninu do CNS díky obejití plicního filtru, kde je normálně metabolizován.

Vzhledem k narůstajícím důkazům o efektivitě uzávěru PLZ (PFO) v kontrole migrény s aurou bylo zahájeno několik klinických studií majících za úkol zhodnotit přínos uzávěru PFO u pacientů s migrénou bez potvrzené paradoxní embolizace. Předběžné výsledky dosud jediné dokončené z těchto studií (MIST I) prokázaly, že u 42 % pacientů po uzávěru PFO došlo po 6 měsících k poklesu počtu dnů s bolestí hlavy nejméně o polovinu, oproti pouze 23 % pacientů z kontrolní skupiny, kteří podstoupili placebo proceduru uzávěru (sham procedure, včetně opravdové incize třísla). Zajímavým zklamáním studie MIST I bylo nedosažení primárního cíle, tj. nebyl potvrzen rozdíl mezi uzavřenými a placebem v úplném vymizení bolestí hlavy, podobně jako u dosavadních

profylaktik. To může souhlasit s navrhovanými teoriemi, kdy sice snížíme množství spouštěcích signálů migrény (embolizace, serotonin), ale neodstraníme individuální vnímavost ošetřených pacientů (6). Otázkou do budoucna zůstává posouzení rizika vlastního uzávěru, které až je velmi nízké a s novými okludéry se stále bude snižovat, jistě převyšuje rizika medikamentózní terapie migrény.

Využití TCD u migrény s aurou: Obdobně jako u kryptogenních ICMF relativně neinvazivní screeningová metodika PLZ, u pacientů s migrénou s aurou a detekovaným PLZ nedoplňujeme automaticky TEE, věnujeme však této podskupině zvýšenou pozornost – vyšetříme agregační parametry trombocytů, trombofilní stavy a zejména subklinickou paradoxní embolizaci (němé ischemie na MRI). Konsekvencí může být použití antiagregační terapie v profylaxi migrény. Uzávěr PFO je zatím dle našeho názoru vyhrazen jen pacientům s paradoxní embolizací.

3) Dekompresní nemoc – paradoxní hyperbarická vzduchová embolizace

Wilmshurst v roce 1986 poprvé upozornil, že PLZ může být příčinou paradoxní plynové embolizace z žilního systému do arteriálního řečiště u potápěčů, tj. II. typu dekompresní nemoci (24). Příčinou je opět mechanismus paradoxní embolizace, kdy při výstupu z hloubky (dekompresi) dochází ke vzniku bublin dusíku, které dosahují největší velikosti v žilním systému a embolizují do arteriálního řečiště via PFO.

Moon v roce 1989 prokázal PFO u 10 z 18 potápěčů, kteří měli závažné dekompresní příznaky (19). Všechny následující studie zkoumaly výskyt PFO v souvislosti se stanovením rizika dekompresní příhody u sportovních potápěčů. Metaanalýzou publikovaných výsledků o PLZ a dekompresní nemoci II. typu bylo prokázáno, že riziko potápěče s PFO je zhruba 2,5x vyšší než bez něj (3). Riziko závažné dekompresní příhody u potápěče s PFO je asi 5 na 10000 ponorů (23). Potápěč s hemodynamicky vý-

znamnějším zkratem dle TEE a TCD má riziko závažné dekompresní příhody jednou na 100 ponorů, což je již nezanedbatelné nebezpečí (13). Tvorba bublin může být ovlivněna habituálně (obezita, vyšší věk, spotřeba kyslíku, způsob potápění) a dodržováním pravidel při sestupu a následné dekompresi (4).

Využití TCD u potápěčů: Opět je vhodným screeningovým vyšetřením. Naše výsledky naznačují, že vyšetření vedoucí k diagnostice PFO je vhodné provést při opakované dekompresní příhodě, u všech potápěčů s větším množstvím ponorů a u instruktorů nebo profesionálů. Výstupem je poučení vyšetřovaného o vhodném způsobu potápění a dekomprese. Při opakovaných závažných dekompresních příhodách lze zvážit katetrizační uzávěr PFO.

MUDr. Aleš Tomek

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: Ales.Tomek@gmail.com

Literatura

- Angeli S, Del Sette M, Beelke M et al. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci* 2001; 22: 353–356.
- Anzola GP, Zavarize P, Morandi E et al. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10: 129–135.
- Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998; 25: 175–178.
- Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P et al. Ascent rate, age, maximal oxygen uptake, adiposity and circulating bubbles after diving. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1349–1356.
- Cohnheim J. Thrombose und Embolie. In: *Vorlesung über allgemeine Pathologie*, Vol. 1. Berlin: August Hirschwald Verlag 1877: 134.
- Dowson A, Wilmshurst P, Mullen M et al. A Prospective, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Patent Foramen Ovale Closure with STARFlex Septal Repair Implant to Prevent Refractory Migraine Headaches: The MIST Trial. *Presentace z American College of Cardiology*, 13. 3. 2006. In: <http://www.migraine-mist.org>.
- De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407–2413.
- De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000; 86: 51G–52G.
- Del Sette M, Angeli S, Leandri M et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 327–330.
- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 797–802.
- Droste DW, Lakemeier S, Wichter T; Optimizing the Technique of Contrast Transcranial Doppler Ultrasound in the Detection of Right-to-Left Shunts; *Stroke*, 2002; 33: 2211–2216.
- Fox ER, Picard MH, Chow CM et al. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmittal Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 730–736.
- Germonpre P, Dendale P, Unger P et al. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1622–1626.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke; *Stroke* 2001; 32: 2559–2566.
- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063–1072.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–1152.
- Lethen H, Fläschkamp FA, Schneider R 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: 1066–1069.
- Lock JE. Patent foramen ovale is indicted, but the case hasn't gone to trial. *Circulation* 2000; 101: 838.
- Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 1: 513–514.
- Schreiter SW, Phillips JH. Thromboembolus traversing a patent foramen ovale: resolution with anticoagulation. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 659–662.
- Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 277–284.
- Stollberger C, Slany J, Schuster I et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461–465.
- Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004; 25: 1014–1020.
- Wilmshurst PT, Ellis BG, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *Brit Med J* 1986; 293: 1277.
- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP et al. 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: 1648–1651.