

Niedokrwienny udar mózgu u pacjenta z drożnym otworem owalnym (PFO): prewencja wtórna. Stanowisko neurologa

Ischaemic stroke in a patient with patent foramen ovale (PFO): secondary prevention Neurologist's statepoint

Hubert Kwieciński

Katedra i Klinika Neurologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2006; 2, 1 (3): 111–115

Słowa kluczowe: PFO, kryptogeny udar mózgu, prewencja wtórna, zamykanie PFO.

Key words: PFO, cryptogenic stroke, secondary prevention, device closure of PFO.

Wstęp

Przetrwwały otwór owalny (*patent foramen ovale*, PFO) jest jedną z najczęstszych anomalii przegrody międzyprzedsionkowej serca. Otwór owalny jest fizjologicznym otworem w przegrodzie międzyprzedsionkowej, który powstaje w okresie życia płodowego i u większości osobników zamyka się zaraz po urodzeniu. U części zdrowych osób w miejscu płodowego otworu owalnego pozostaje jednak nieczynny PFO, otoczony rąbkami tkanki łącznej, tworzącym rodzaj zastawki. Przy wzroście ciśnienia w prawym przedsionku, przewyższającym ciśnienie w lewym przedsionku (np. w warunkach próby Valsalvy), dochodzi do otwarcia tej zastawki i udrożnienia otworu owalnego. Na podstawie pośmiertnych badań morfologicznych częstość występowania PFO w ogólnej populacji ocenia się na ok. 26% (17–35%) [1]. W badaniach echokardiograficznych przeprowadzonych u zdrowych osób stwierdzono podobną częstość występowania PFO, która wg różnych autorów wynosiła od 8 do 26% [2]. Od wielu lat wiadomo, że częstość występowania PFO jest istotnie większa u pacjentów, którzy przebyli udar niedokrwienny o nieustalonej etiologii (tzw. udar kryptogeny) [3].

Udary kryptogenne stanowią prawie połowę wszystkich udarów niedokrwiennych u pacjentów w młodym wieku (<55. roku życia). Podobnie jak inni autorzy przypuszczamy, że wiele udarów kryptogennych może mieć etiologię zatorową, a częstą przyczyną tych udarów

w młodym wieku jest prawdopodobnie mechanizm zatorowości paradoksalnej poprzez zachowany PFO. Oprócz udarów niedokrwiennych, zatory paradoksalne i PFO powinny być brane pod uwagę także w patogenezie migreny z aurą, przejściowej globalnej amnezji (TGA), choroby dekompresyjnej nurków oraz w rzadkim zespole *platypnea-orthodoxia* [4].

Związek między PFO i udarem niedokrwiennym

Jak wskazują dane z metaanalizy 9 opublikowanych badań, częstość występowania PFO u chorych z udarem niedokrwiennym, który wystąpił przed 55. rokiem życia, była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, a iloraz szans (OR) dla współistnienia PFO i udaru w tej grupie wiekowej wynosił 3,1 (95% CI 2,29–4,21) [5]. Zależność ta była wyraźnie słabsza wśród pacjentów w wieku powyżej 55 lat, wartość OR 1,27 (0,80–2,01). Stwierdzono również, że PFO częściej występuje u pacjentów z udarem kryptogenym niż w grupie chorych z udarem o ustalonej etiologii (udar zakrzepowy, zatorowy lub lakunarny) [5]. Wyniki retrospektywnych badań pozwoliły ustalić czynniki ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego i nawrotowego udaru mózgu u chorych z PFO. Do czynników tych należą: duży otwór owalny, duży przeciek z prawa na lewo (*right-left shunt*, RLS), obecność RLS w spoczynku, zwiększona ruchomość zastawki PFO oraz współistniejący tętniak przegrody międzyprzedsionkowej

Adres do korespondencji/Corresponding author: prof. dr hab. n. med. Hubert Kwieciński, Katedra i Klinika Neurologii AM, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel. +48 22 599 28 57, faks +48 22 599 18 57, e-mail: hubert@amwaw.edu.pl

(ASA) [6]. W literaturze przeważa pogląd, że ASA jest rzadszą anomalią niż PFO, ale wyniki dotychczasowych badań są bardzo rozbieżne. W badaniach autopsyjnych częstość występowania ASA wynosiła 1%, w badaniach echokardiograficznych u pacjentów poddawanych zabiegom kardiologicznym była wielokrotnie wyższa (4,9%), a u pacjentów z udarem niedokrwiennym (lub TIA) oraz z prawidłowymi tętnicami szyjnymi częstość ASA wynosiła 28% [7, 8]. Aż u 78% chorych z ASA można echokardiograficznie wykryć PFO i obecność przecieku prawo-lewego [7]. Źródłem zatorowości w przebiegu ASA mogą być skrzepliny włóknikowo-płytkowe, tworzące się na powierzchni tętniaka od strony lewego przedsionka. Ponadto ASA może być przyczyną napadów arytmii nadkomorowych, a w szczególności migotania przedsionków, co również zwiększa ryzyko powstawania zatorów mózgowych.

W praktyce klinicznej zarówno u pacjentów z PFO, jak i z ASA, rzadko udaje się ustalić źródło materiału zatorowego, mimo dokładnych badań żył głębokich kończyn dolnych i miednicy. Wenografia radioizotopowa, ultrasonografia, pletyzmografia, wenografia rezonansu magnetycznego i inne metody pozwalają wykryć obecność zakrzepicy żył głębokich (DVT) zaledwie u 10–22% chorych z PFO, u których rozpoznano zatorowość paradoksalną [9]. Wydaje się, że u chorych bez DVT źródłem zatorów mogą być skrzepliny powstające miejscowo na brzegach PFO lub na powierzchni ASA. Innym wytłumaczeniem jest przypuszczenie, że źródłem zatorowości paradoksalnej są małe fragmenty materiału włóknikowo-płytkowego, które krążą w układzie żylnym i są zbyt małe do wykrycia przez obecnie stosowane metody diagnostyczne. Istotnym czynnikiem potwierdzającym mechanizm zatorowości paradoksalnej jest zawsze wywiad wskazujący na wystąpienie udaru mózgu w sytuacji odpowiadającej próbie Valsalvy.

Diagnostyka PFO

Charakterystyczną cechą wszystkich zatorów mózgowych jest nagłość i gwałtowność objawów neurologicznych, które od początku są maksymalne i mogą ustępować z upływem czasu. Trzeba podkreślić, że zatory mózgowie są bardziej gwałtowne niż krwotoki wewnątrz-mózgowe [3]. Należy ustalić, czy tuż przed wystąpieniem udaru pacjent nie wykonywał dużego wysiłku izometrycznego, przypominającego próbę Valsalvy. Do takich sytuacji należą podnoszenie i pchanie ciężkich obiektów, uporczywy kaszel, nasilone parcie, szczególnie intensywny stosunek płciowy oraz inne czynności. Przed rozpoznaniem udaru z powodu PFO należy wykluczyć inne, tzw. główne przyczyny zatorowości kardiogennej, z których najczęstsze jest migotanie przedsionków.

Echokardiografia jest metodą z wyboru w diagnostyce PFO, ASA i innych anomaliach przegrody międzyprzed-

sionkowej. U młodych pacjentów (<55. roku życia) najczęściej stosowana jest echokardiografia przezprzetykowa (TEE) z wstrzyknięciem kontrastu połączona z próbą Valsalvy. Czułość i swoistość tej metody TEE dla wykrywania PFO wynoszą odpowiednio 89 i 100% [10]. Kolorowy doppler zwiększa czułość TEE do 100%. Przechyłkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD) z wstrzyknięciem kontrastu jest również bardzo przydatną metodą w wykrywaniu RLS [11]. W odróżnieniu do TEE metoda TCD nie wykrywa jednak innych źródeł zatorowości kardiogennej i nie pozwala różnicować wewnątrz- i zewnątrzsercowych przyczyn RLS. Przy bezpośrednim porównaniu do TEE, metoda TCD osiąga 89% czułości i 92% swoistości dla wykrywania PFO [12]. Z tych powodów metoda TCD jest powszechnie stosowana w neurodiagnostyce udarów mózgu, jako łatwe do wykonania badanie pozwalające wykryć RLS, wymagający dalszej diagnostyki kardiologicznej. Badanie TCD jest również bardzo przydatne do monitorowania pacjentów, u których wykonano zabieg zamknięcia PFO. Wstępne doniesienie sugeruje, że podwyższony poziom D-dimeru w osoczu może potwierdzać zatorową etiologię udaru [13].

Aktualne zalecenia odnośnie diagnostyki PFO

1. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, 2004) u młodych pacjentów (<55. roku życia) z udarem niedokrwiennym należy wykonać badanie echokardiograficzne w celu wykrycia PFO lub ASA (poziom C) [14].
2. Zespół ekspertów ACCP (2004) stwierdził, że badanie TEE może być bardziej czułe od TTE w wykrywaniu źródeł zatorowości kardiogennej, takich jak anomalie przegrody międzyprzedzionkowej [15].
3. Połączony panel ekspertów ACC/AHA/ASE w zaleceniach wydanych w 2003 r. zaleca stosowanie TEE jako metody z wyboru w diagnostyce ASA lub PFO [16].

Prewencja wtórna udarów mózgu u chorych z PFO

W zapobieganiu nawrotom udaru/TIA u chorych z PFO należy uwzględnić: praktyczne wskazówki dla każdego pacjenta, leczenie przeciwzakrzepowe dla większości chorych oraz zabiegi zamykające PFO u niektórych pacjentów. Wszyscy pacjenci z ryzykiem wystąpienia zatorowości paradoksalnej powinni unikać wszelkich sytuacji, w których może dojść do RLS poprzez przetrwiałe otwór owalny. Są to przede wszystkim duże wysiłki izometryczne, które wymieniono powyżej. U wszystkich pacjentów z PFO należy stosować profilaktykę DVT.

Leczenie przeciwzakrzepowe

U chorych z izolowanym PFO (bez ASA) ryzyko nawrotu udaru jest podobne jak u chorych bez PFO i dlatego wystarczającym leczeniem jest przewlekłe podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 81–325 mg/dobę. Przewle-

Tabela 1. Wykaz opublikowanych badań nad zastosowaniem przeszłonnych zabiegów zamknięcia PFO w prewencji udarów mózgu
Table 1. Studies on the device closure of PFO in prevention of recurrent cerebrovascular events

Publikacja	Zestaw do zamykania PFO	Liczba chorych; średni wiek	Okres obserwacji po zabiegu	Powikłania okołozabiegowe (n)	Obecność rezydualnego RLS	Incydenty nawrotowe
Hung i wsp. [26]	Cardio Seal	63; 46 lat	2,6±2,4 l	złamania, zapinki (10) uszkodzenie przez tarcie (1) zamknięcia chirurgiczne (2)	14%	3,2% rocznie (IS lub TIA)
Windecker i wsp. [27]	Amplazer, PFO-Star, CardioSeal	80; 52 lata	1,6±1,4 l	TIA (1), tamponada (1) zatorowość płucna (1) nieudane założenie (2) zamknięcie chirurgiczne (1)	26,5%	ryzyko IS 0%, TIA 2,5% rocznie
Martin i wsp. [28]	CardioSeal	110; 47 lat	2,3±1,7 l	tamponada (1) zamknięcia chirurgiczne (3) powtórne zamknięcie przeszłone (1)	34% (po 1 roku)	0,9% rocznie (IS lub TIA)
Braun i wsp. [19]	PFO-Star	276; 45 lat	15,1 m	TIA (2), zatorowość zapinki (1) chirurgiczne usunięcia zapinki (2) złamania, zapinki (7)	1% po roku	IS 0%, TIA 1,7% nawrotów rocznie
Hong i wsp. [29]	Amplazer	49; 41 lat	16,5±7,2 m	przetoka tętniczo-żylna (1)	6% RLS w okresie obserwacji	bez nawrotów TIA lub IS
Schwerzmann i wsp. [30]	Amplazer, Star	100; 50 lat	1,9 vs. 2,2 l	Amplazer: zatorowość płucna (1) STAR: zatorowość zapinki (2), tamponada (1); przetoka tętniczo-żylna (1), zatorowość powietrzna (4)	po 6 mies. Amplazer: 6% STAR: 34%	ryzyko nawrotów Amplazer: 2,77% STAR: 16,8%
Braun i wsp. [20]	PFO-Star, Amplazer, CardioSeal	307; 43 lata	24	PFO-Star: TIA (1), przesunięcie zapinki (1) CardioSeal: TIA (1)	RLS po 1 roku Amplazer 3%, PFO-Star, CardioSeal 7%	nawroty IS lub TIA PFO-Star& CardioSeal 1,6% Amplazer 0%
Khositseth i wsp. [31]	Amplazer	103 (22 ASD); 52 lata	8,3 m	zaburzenia rytmu (3), uszkodzenie naczynia (3), zatorowość elementami zapinki (1)	7% RLS po 3 mies.	nawroty TIA 2% zamknięcia tętnicy siatkówki 1%
Demkow i wsp. [21]	Amplazer Septal Occluder/ PFO occluder	32; 41 lat	średnio 25,9 m (zakres 6–51 m)	0	19%	0%

l – lata; m – miesiące; n – liczba powikłań; RLS – przeciek z prawa na lewo, TIA – przejściowe niedokrwienie mózgu; IS – udar niedokrwienny

kle leczenie przeciwkrzepliwe acenokumarolem lub warfaryną powinni otrzymywać chorzy z PFO, u których udokumentowano obecność DVT lub zatorowości płucnej, w celu utrzymania wartości INR w granicach 2,0–3,0.

Współistnienie PFO z ASA związane jest ze zwiększonym ryzykiem ponownego udaru mózgu. W międzynarodowym badaniu PFO-ASA wykazano, że ryzyko to jest przeszło 4-krotnie zwiększone mimo przewlekłego stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych z PFO-ASA [17]. W oparciu o te wyniki u chorych z PFO-ASA należałoby zatem rozważyć inną, bardziej skuteczną metodę leczenia, tzn. leczenie przeciwkrzepliwe lub zabieg zamknięcia PFO. Sugestie te nie znajdują jednak potwierdzenia w wynikach amerykańskiego badania PICSS. Nie stwierdzono w nim różnicy w skuteczności zapobiegania udarom między kwasem acetylosalicylowym a warfaryną [18]. Populacje chorych w obu wspo-

mnianych badaniach były różne, a badanie PICSS było głównie badaniem prognostycznym bez należytej mocy statystycznej, aby ocenić efekt terapeutyczny kwasu acetylosalicylowego lub warfaryny.

Przesłonne zabiegi zamknięcia PFO

W ostatnich latach wykonano co najmniej kilka tysięcy zabiegów przeszłonnego zamknięcia PFO u chorych z udarem mózgu. W literaturze brakuje nadal końcowych wyników randomizowanych badań klinicznych, porównujących leczenie farmakologiczne z przeszłonnym zamykaniem PFO, które w sposób jednoznaczny powinny przesądzić o przewadze leczenia zabiegowego nad przeciwplatekocym lub przeciwkrzepliwym. Dostępne są jednak wyniki wielu otwartych prospektywnych badań klinicznych, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność zabiegów zamykania PFO. Wyniki te podsumowano w tab. 1.

Wskazaniem do zamknięcia PFO był przynajmniej jeden przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy, np. udar lub TIA. W jednym z największych takich badań zamknięto PFO u 307 chorych, a następnie prowadzono obserwację przez 24 mies. [20]. Uzyskano bardzo dobre wyniki, gdyż ryzyko nawrotów TIA wyniosło 0,6% rocznie i nie obserwowano żadnych udarów mózgu przy zastosowaniu okludera Amplatzer [20]. Podobne wyniki, dla znacznie mniejszej grupy leczonych chorych (n=32) opublikowali Demkow i wsp., stosując także okluder Amplatzer [21]. Do najczęściej używanych obecnie okluderów należą: okluder Amplatzer PFO, PFO-Star oraz Cardioseal/StarFlex.

W 2003 r. opublikowano metaanalizę wyników 10 badań z przeszskórnym zamknięciem PFO u 1 355 pacjentów oraz ocenę 6 badań z leczeniem farmakologicznym (leczenie przeciwplatekcyjne lub przeciwkrzepliwym) u 895 pacjentów [22]. Po roku obserwacji stwierdzono lepsze wyniki dla leczenia zabiegowego, gdyż ryzyko nawrotu udaru/TIA wynosiło 0–4,9% i było mniejsze niż w przypadku leczenia przeciwzakrzepowego (ryzyko 3,8–12%). Powszechnie uważa się, że przeszskórne zamknięcie PFO jest bezpiecznym zabiegiem, ale z drugiej strony we wspomnianej metaanalizie wykazano, że ryzyko poważnych powikłań (zgon, krwotok, tamponada serca) wynosi 1,5%, a mniej groźne powikłania obserwowane są u 7,9% leczonych pacjentów.

Wahl i wsp. [23] wykazali, że przeprowadzając zabieg u pacjentów z PFO i współistniejącym ASA można uzyskać podobne wyniki, jak w grupie pacjentów z izolowanym PFO. Jak wynika z tab. 1. zamknięcie PFO nie zapobiega całkowicie nawrotowym incydentom niedokrwienia mózgu. Przyczyn tego zjawiska może być kilka: 1) rezydualny przeciek prawo-lewy (RLS); 2) tworzenie się skrzepliny na ścianie PFO od strony lewego przedsionka; 3) zwiększone ryzyko arytmii przedsionkowych z powodu PFO i ASA; 4) inna etiologia udaru niż zatorowość paradoksalna. Jak wynika z tab. 1., obecność rezydualnego RLS po przeszskórnym zabiegu zamknięcia PFO można wykryć u znacznego odsetka chorych (1–34%).

Kardiochirurgiczne zamknięcie PFO

Kardiochirurgiczne operacje zamknięcia PFO z uwagi na rozległość zabiegu oraz na istniejącą możliwość przeszskórnego zamknięcia podejmowane są obecnie coraz rzadziej. Podobnie do przeszskórných zabiegów zamknięcia PFO, także i w tej metodzie nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych w celu porównania zabiegów kardiochirurgicznych ze skutecznością leczenia przeciwzakrzepowego. Analiza 91 operowanych chorych (średni wiek 44 lata) wykazała bardzo dużą skuteczność leczenia chirurgicznego, gdyż po 4 latach obserwacji u żadnego chorego nie wykryto obecności rezydualnego RLS. U 17% chorych wystąpiły jednak ponowne incydenty mózgowo-naczyniowe, co należy tłumaczyć inną etiologią niż zatorowość paradoksalna związana z PFO [24].

Aktualne zalecenia na temat prewencji wtórnej udarów

- Według zaleceń AAN (2004) u chorych z kryptogenym udarem mózgu, u których wykryto izolowany PFO należy stosować aspirynę w dawce 81–320 mg/dobę (lub inny lek przeciwplatekowy). Warfarynę (INR 2,0–3,0) należy stosować u tych pacjentów z PFO, u których wystąpiły również objawy DVT lub zatorowości płucnej (*pulmonary embolism*, PE). Przeskórne zabiegi zamknięcia PFO zaleca się jedynie u tych pacjentów, u których wystąpiły nawrotowe udary kryptogenne mimo stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Trudno określić optymalną metodę leczenia u pacjentów z PFO i współistniejącym ASA [14].
- Zgodnie z zaleceniami 7. Konferencji ACCP (2004) aspirynę stosuje się częściej niż warfarynę u pacjentów z izolowanym PFO (stopień 2A). Nie można określić optymalnej metody leczenia w przypadku współistnienia PFO i ASA. U tych pacjentów z PFO, u których wykryto również objawy DVT/PE, zaleca się stosowanie antykoagulacji przez co najmniej 3 mies. [15].
- Zgodnie z Rekomendacjami EUSI (2004) nie jest obecnie ustalone, czy pacjenci z izolowanym PFO odnoszą większe korzyści z doustnej antykoagulacji niż z leczenia przeciwplatekowego. Dlatego pacjenci z izolowanym PFO i bez objawów DVT powinni otrzymywać aspirynę. Przydatność antykoagulacji oraz zabiegów zamykania PFO we wtórnej prewencji udarów powinno się ustalić na podstawie kontrolowanych badań klinicznych [25].

Podsumowanie

Z dokonanego przeglądu piśmiennictwa wynika, że tylko praktyczne zalecenia Amerykańskiej Akademii Neurologii precyzują wskazania do wykonywania przeszskórných zabiegów zamykania PFO. Zabiegi te powinny być wykonywane u chorych z PFO (z lub bez ASA), u których wystąpiły nawrotowe udary kryptogenne mimo stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Nowych rekomendacji można spodziewać się dopiero po zakończeniu randomizowanych badań klinicznych porównujących zabiegi zamknięcia PFO z leczeniem przeciwzakrzepowym.

Piśmiennictwo

- Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5-9.
- Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD i wsp. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 613-623.
- Kwieciński H. Choroby mózgowo-naczyniowe. W: *Angiologia* (red. T. Pasiński, Z. Gaciong, A. Torbicki, J. Szmidt), PZWL, Warszawa 2004: 224-46.
- Domitrz I, Kwieciński H. Czy istnieje związek między obecnością drożnego otworu owalnego (PFO) i migreną? *Kardiologia po Dyplomie* 2005; 3: 35-39.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
- Wu LA, Malouf JF, Dearani JA i wsp. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004; 164: 950-956.

7. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A i wsp. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22: 261-268.
8. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: A prospective, long-term study. *Am Heart J* 2000; 139: 149-152.
9. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH i wsp. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46-50.
10. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V i wsp. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1202-1209.
11. Kwieciński H, Mieszkowski J, Torbicki A i wsp. Wykrywanie drożnego otworu owalnego w badaniu przezczaszkowej ultrasonografii Dopplera. *Neur Neurochir Pol* 1994; 28 (Supl. 1): 29-34.
12. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y i wsp. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 381-384.
13. Ageno W, Finazzi S, Steidl L i wsp. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2589-2593.
14. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR i wsp. 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: 1042-1050.
15. Albers GW, Amarenco P, Easton JD i wsp. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 483S-512S.
16. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP i wsp. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-1162.
17. Mas JL, Arquizan C, Lamy C i wsp. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740-1746.
18. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR i wsp. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.
19. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, i wsp. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2019-2025.
20. Braun M, Gliuch V, Boscheri A, i wsp. 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: 424-430.
21. Demkow M, Rużyłło W, Kępką C i wsp. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Kardiol Pol* 2004; 61: 101-109.
22. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 753-760.
23. Wahl A, Krumdorf U, Meier B i wsp. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 377-380.
24. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK i wsp. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999; 100: 1171-1175.
25. Leys D, Kwieciński H, Bogousslavsky J i wsp.: Prevention. European Stroke Initiative. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Supl. 2): 15-29.
26. Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ i wsp. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1311-1316.
27. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T i wsp. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000; 101: 893-898.
28. Martin F, Sanchez PL, Doherty E i wsp. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 2002; 106: 1121-1126.
29. Hong TE, Thaler D, Brorson J i wsp. Transcatheter closure of patent foramen ovale associated with paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder: initial and intermediate-term results of the U.S. multicenter clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003; 60: 524-528.
30. Schweizmann M, Windecker S, Wahl A i wsp. Percutaneous closure of patent foramen ovale: impact of device design on safety and efficacy. *Heart* 2004; 90: 186-190.
31. Khosrith A, Cabalka AK, Sweeney JP i wsp. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 35-41.