

FORAMEN OVALE PATENS V NEUROLOGII

MUDr. Michal Reif

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

Foramen ovale patens (PFO, obrázek 1) se nachází přibližně u 25 % běžné populace (4). Diskutováním se v poslední době stává fakt jeho zvýšeného výskytu u pacientů, zejména mladších 55 let, po prodělaném kryptogenním mozkovém infarktu a rovněž u pacientů trpících migrénou s aurou. Následující řádky shrnují výsledky dosavadního výzkumu zaměřeného především na kauzalitu koexistence těchto tří jednotek a z nich vycházející doporučení pro péči o takové pacienty.

Klíčová slova: pramen ovale patens – PFO, ASA, kryptogenní iktus, mozkový infarkt, migréna, HITS.

Neurol. pro praxi, 2007; 3: 175–178

Seznam zkratk

ASA – atriální septální aneuryzma

HITS – high intensity transient signal

UZ – ultrazvuk

PFO – pramen ovale patens

VTA – vena tibialis anterior

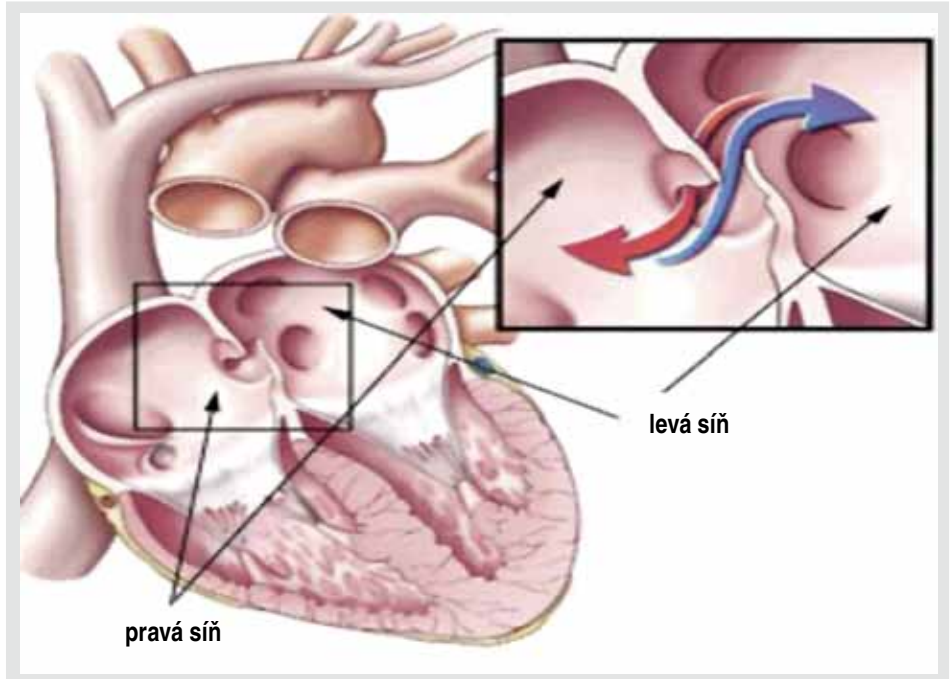
PFO a cévní mozkové příhody

Některé mozkové infarkty zůstávají etiologicky neobjasněné a nazývají se kryptogenní. Je tomu tak tehdy, pokud se při rutinním vyšetřovacím postupu nezjistí žádný ze známých rizikových a potažmo tedy etiologických faktorů infarktu jako jsou:

- rizikové faktory aterosklerózy (kouření, porucha lipidového spektra, diabetes mellitus, arteriální hypertenze),
- významnější aterosklerotické postižení mozek zásobujících tepen (dle UZ, CT či MR angiografie, digitální subtrakční angiografie),
- kardioembolie a hypoperfuze (závažnější arytmie, nízká ejekční frakce, intrakardiální trombus, umělá chlopeň),
- hemokoagulační porucha (tato ovšem může také zvyšovat riziko paradoxní embolizace tvorbou žilních trombů),
- imunologická porucha (vaskulitida),
- arteriopatie při arteriální hypertenzi – lakunární iktus.

Procento kryptogenních příhod vzrůstá s nižším věkem pacientů, přičemž u mladších 55 let mají až 40 % zastoupení. Jak již bylo nastíněno, prevalence PFO v běžné populaci je přibližně 25 % a někdy bývá jeho nález sdružen s výskytem další septální vady, kterou je hypermobilní mezišifňová přepážka tzv. ASA. Koincidence těchto dvou abnormalit v populaci se udává 1 %, ve skupině pacientů s PFO mají ASA asi 4 %. Prevalence samostatného ASA je přibližně 2 % (6, 14, 15). U pacientů s kryptogenním mozkovým infarktem se nachází PFO až v 46 %, na rozdíl od skupiny pacientů, kteří prodělali etiologicky objasněnou příhodu s výskytem PFO pouze v 11 % (13). Je zde tedy nějaká etiologická souvislost PFO (popř. ASA) a mozkového infarktu? Jako mechaniz-

Obrázek 1. PFO – pozůstatek pravolevé srdeční komunikace z embryonálního vývoje



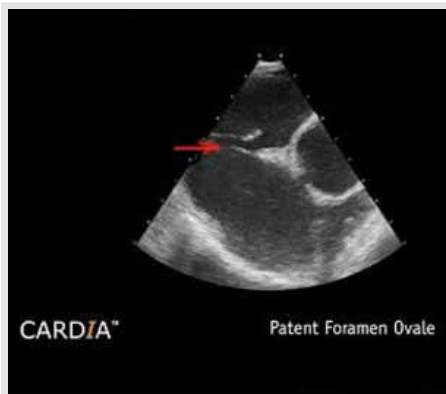
mus se nabízí paradoxní embolizace za předpokladu trombózy ve venózním řečišti. Je ale možný i vznik trombu „in situ“, zvláště v tunelovitých PFO se stagnací krve či při PFO indukovaných síňových arytmiích s následnou formací trombu obdobně jako je tomu u fibrilace síní.

Riziko mozkového infarktu spojené s výskytem PFO

Na otázku zda je PFO sdruženo se zvýšeným rizikem první příhody se snažily doposud odpovědět dvě prospektivní studie, které ukazují, že ve skupině s PFO bylo roční riziko 1. mozkového infarktu 1,1 %, (u pacientů pod 55 let dokonce jen 0,52 %) a ve skupině bez PFO 0,97 %. (7). Relativní riziko pro skupinu s PFO se uvádí kolem 1,4 % (95% interval spolehlivosti (CI): 0,74–2,88), což je statisticky nevýznamné (14). V současné době tedy PFO není považováno za rizikový faktor 1. mozkového infarktu a není doporučována medikamentózní ani intervenční primární prevence u pacientů se zjištěným PFO.

Publikovaných prací zabývajících se rizikem recidivy infarktu u pacientů se vzpomínanými septálními defekty je velké množství a souhrnné zhodnocení ukazuje, že roční relativní riziko recidivy u pacientů se samostatným PFO verus bez PFO je 0,95. Jiná situace však vyplývá ze stejných analýz pro pacienty s kombinací PFO + ASA verus pacienti bez PFO. Zde byl již zjištěn statisticky signifikantní rozdíl v riziku recidivy mozkového infarktu – roční relativní riziko 2,98 (95% CI 1,17–7,58) a absolutní riziko 3,8 % × 1,05 % (15). Jinými slovy má pacient s kombinací PFO + ASA přibližně 3x větší pravděpodobnost recidivy než pacient bez septální vady. Velikost rizika paradoxní embolizace je ovlivňována jednak charakteristikou PFO a ASA (velikostí, exkurzibilitou, tvarem), také dalšími anatomickými variacemi pravé síně (Eustachova chlopeň, Chiariho síť – rezidua fetálních struktur navádějící krev do oblasti fossa ovalis), a pak hemodynamickými poměry (různé příčiny zvýšení tlaku v pravé síni – plicní hypertenze, chlopní vady) (2, 11).

Obrázek 2. PFO na jícnovém echu srdce (komunikace označena šipkou)

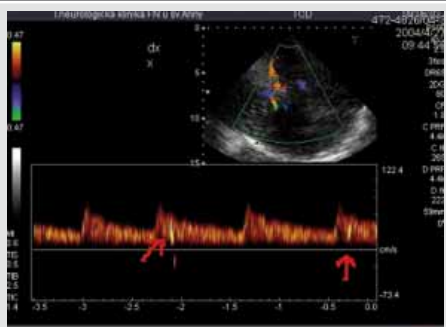


Detekce PFO

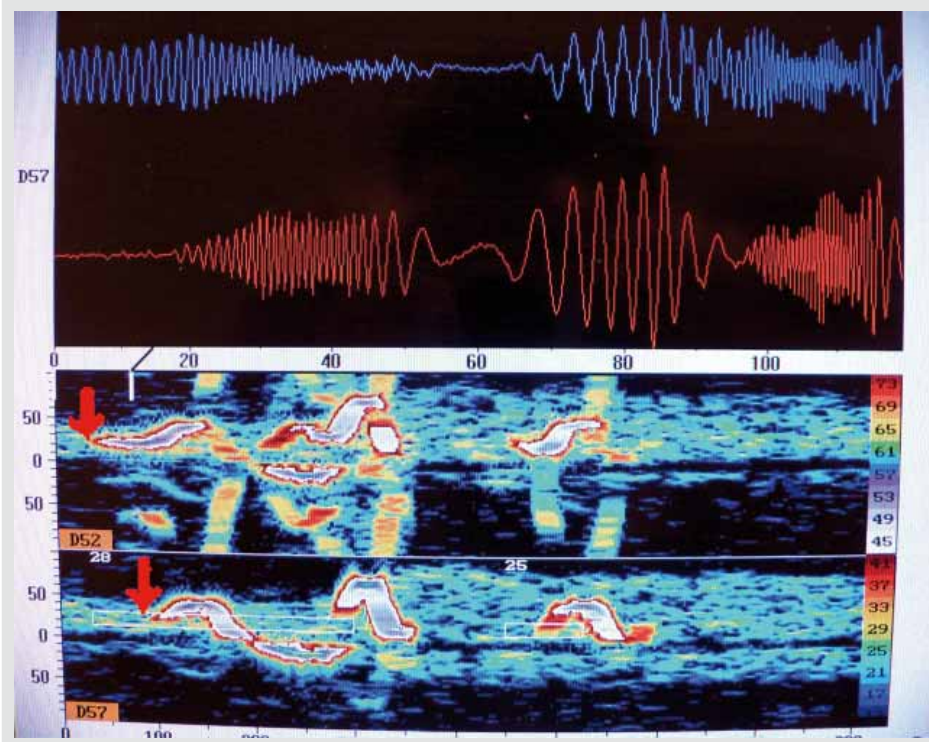
Zlatým standardem v detekci PFO je jícnové ECHO srdce (TEE – transezofageální echokardiografie – obrázek 2), jehož senzitivita a specifita se pohybuje mezi 90–95 %. Transthorakální echo srdce není při pátrání po PFO dostatečně validním vyšetřením (10). Druhou metodou detekce je vyšetření transkraniálním dopplerem (TCD) pomocí tzv. TCD bubble testu. Principem testu je simulace paradoxní embolizace prostřednictvím aplikace suspenze vzduchu a fyziolog. roztoku v poměru 1:9 do periferní žíly a následná monitorace jedné nebo více mozkových tepen pomocí TCD. Pokud se některé bubliny ze suspenze dostanou přes PFO do levé síně a následně do monitorované tepny, zobrazí se díky odrazu ultrazvukového signálu na TCD záznamu jako tzv. HITS (high intensity transient signal) (obrázek 3, 4). Zachycené HITS v prvních 30 sekundách svědčí o pravolevém zkratu. Falešná pozitivita tohoto vyšetření je možná při výskytu jiné pravolevé komunikace (defekt intraventrikulárního septa, intrapulmonální AV zkrat), event. iatrogeně při příliš dlouhé monitoraci (bubliny projdou přes plicní oběh).

Aplikace suspenze nejčastěji do kubitální žíly se provádí dvakrát. Jednou probíhá monitorace při běžné pacientově ventilaci a podruhé při Valsalvově manévru, který zvyšuje tlak v pravé síni a tím i funkčnost pravolevého zkratu. Senzitivita a specifita TCD i TCCD se pohybuje většinou přes 90 % (i když z literatury lze získat poměrně široké spektrum v rozmezí

Obrázek 4. HITS na transkraniálním barevně kódovaném doppleru (TCCD) – označeny šipkou



Obrázek 3. HITS s charakteristickou spektrální křivkou (nahore), která jej odlišuje od artefaktu. Dole je zobrazení HITS v tzv. „dual gate“ TCD zobrazení, kde je tepna monitorována ve dvou odlišných úsecích (zde hloubka 52 a 57 mm) a lze pozorovat časový posun (šipky) zachyceného signálu, tak jak se pohybuje tepnou do periferie – umožní rozpoznat směr pohybu a odlišení od artefaktu.



68–100%) (5, 12). Senzitivitu lze zvyšovat i některými modifikacemi bubble testu jako např. aplikací suspenze do femorální žíly, vytvořením suspenze s příměsí krve k větší stabilizaci mikrobublin, použití power mode TCD přístroje (9, 19). Zjištění počtu HITS má rovněž určitou prediktivní hodnotu, neboť jejich množství koreluje s rizikem recidivy iktu. Roční absolutní riziko recidivy se při zachycení více jak 10 HITS udává až 8,2% na rozdíl od 0,66% u méně jak 10 HITS, což tedy představuje přibližně 17krát větší riziko (2). Transkraniální doppler je tedy dostatečně senzitivní k diagnostice pravolevého zkratu a lze jej používat samostatně i společně s TEE, přičemž kombinované vyšetření má nejvyšší přesnost (8, 10).

Terapie

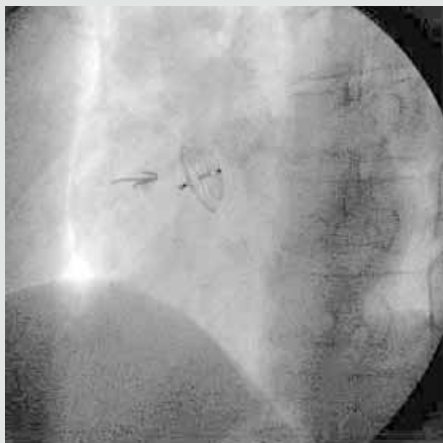
Terapeutický přístup v problematice PFO a mozkového infarktu v podstatě představuje postoj k sekundární prevenci. Ta může být konzervativní (me-

dikamentozní), nebo intervenční v podobě uzávěru tohoto pravolevého zkratu. Konzervativní postup je identický se sekundární prevencí etiologicky odlišných typů infarktu. Je volen u všech ostatních pacientů s PFO, kteří nejsou indikováni k uzávěru. Důležité je zmínit, že v případech volby konzervativní terapie není PFO důvodem warfarinizace. Dle jediné komparativní studie warfarin verus aspirin bylo relativní riziko 0,53 (95% CI 0,18–1,58), jelikož se nepotvrdil rozdíl v účinnosti léčby kys. acetylsalicylovou a warfarinem. Pokud se tedy neobjeví jiná skutečnost, která by byla indikací k warfarinizaci (př. fibrilace síní, intrakardiální trombus, prokázaná hluboká žilní trombóza apod.), pak je léčba aspirinem zcela na místě. Souhrnná analýza literatury ukazuje roční riziko infarktu u pacienta léčeného antiagregačně či antikoagulačně 2%. Aspirin je statisticky signifikantně bezpečnější stran výskytu hemoragických komplikací léčby (relativní riziko 2,64, p = 0,001) (11).

Obrázek 5. Typy okludérů



Obrázek 6. Amplatzerův okludér in situ (mezišifové septum se nachází mezi „deštničky“)



Pro indikaci intervenční terapie nejsou zatím ovšem stanovena jednoznačná kritéria. Kardiochirurgická operační okluze PFO je v dnešní době limitována vzhledem ke své výrazné invazivnosti jen jako event. součást jiného výkonu na srdci. V ostatních intervenčních případech je uzávěr prováděn pomocí tzv. PFO okludéru, který se zavádí perkutánně přes femorální žílu do pravé síně, dále přes PFO do levé síně. Tam se otevře první „deštniček“ okludéru a poté se v pravé síni otevře „deštniček“ druhý (obrázek 6). Tím se uzávěr PFO dokončí (obrázek 5, 6). PFO okludér je v USA schválený FDA (Food and Drug Association) k „...použití u pacientů s recidivujícím kryptogenním mozkovým infarktem způsobeným nejspíše paradoxní embolizací přes PFO, kde selhala medikamentózní terapie...“ (10). Tento přístup se ukazuje být bezpečnou a efektivní metodou. Souhrnná analýza 1430 pacientů s perkutánní okluzí PFO ukazuje roční riziko recidivy infarktu 0,19%, infarktu a úmrtí 1,15%. Úspěšnost okluze se popisuje v 98% (16). Nicméně stále není k dispozici dostatečné množství validních informací, jelikož nejsou dokončeny rozsáhlejší a metodologicky správné studie (RESPECT, PC-Trial, CLOSURE).

Podpůrná indikační kritéria pro intervenční terapii

Zatím tedy nejsou jasná doporučení k indikaci uzávěru PFO. Dle dostupných informací byly pouze vytyčeny podpůrné faktory, ke kterým patří (21):

- kryptogenní, recidivující mozkový infarkt,
- selhání medikamentózní terapie,
- velké PFO event. přítomnost ASA na TEE,
- věk pod 55,
- větší počet HITS při TCD bubble testu,
- asociace příhody s Valsalvovým manévrem,
- riziko recidivující žilní trombózy.

Kazuistika

51letý muž s negativní osobní i rodinnou anamnézou stran cerebrovaskulárních onemocnění byl

Obrázek 7. Ischemie v povodí a. cerebelli posterior inferior – označena šipkou



přijat pro známky akutního mozkového infarktu v vertebrobasilárním povodí. Klinická manifestace centrálním vestibulárním syndromem a neocerebelární symptomatologií vpravo. Neužíval žádnou pravidelnou medikaci, nikdy se neléčil s vážnějším onemocněním. Nekuřák, normotonik.

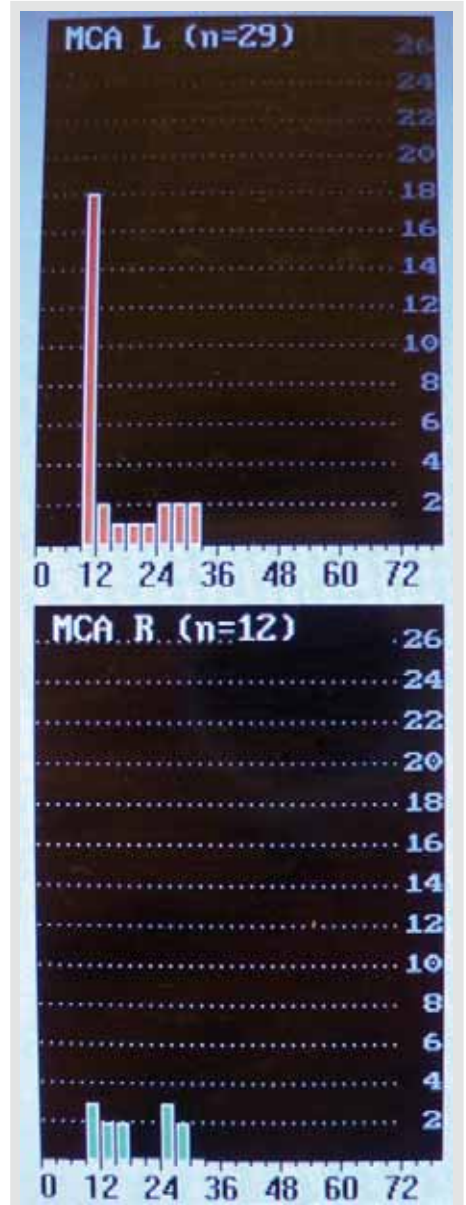
Diagnostika: vstupní CT mozku negativní, sono magistrálních tepen i TCCD intrakraniálních tepen bez patologie. Kontrolní CT mozku za 24 hodin ukazuje rozvoj ischemie v mozečku v povodí arteria cerebelli posterior inferior (obrázek 7). Laboratorně bez známek poruchy lipidového spektra, glykemický profil v normě, stejně jako standardní i rozšířené koagulace vč. Leidenského faktoru a genu pro MTHFR. Imunologické vyšetření vyloučilo vaskulitidu. Iktus v tomto stádiu splňoval kritérium kryptogenity.

Z toho důvodu byl proveden TCD bubble test ke screeningu pravolevého síňového zkratu, který byl výrazně pozitivní. Po aplikaci suspenze bez a s Valsalvovým manévrem bylo zachyceno v prvních 30 sekundách celkem 29 HITS v levé arteria cerebri media (ACM) a 12 HITS v pravé ACM (obrázek 8). Na TEE byl nález PFO s hypermobilním septem, jinak bez další patologie. Ultrazvukové vyšetření žil dolních končetin prokázalo subakutní trombózu větvi vpravo VTA s rozvojem zřejmě v důsledku poranění oblasti mediálního kotníku, kde byla UZ popisována tekutina i možný hematoma v okolí kloubního pouzdra.

Terapeutická rozvaha

Kryptogenita teritoriálního infarktu, věk pod 55 let, nález trombózy VTA jako potenciálního zdroje embolizace, PFO s hypermobilním septem na TEE a nález velkého počtu HITS při bubble testu byly hlavními body, které podpořily indikaci uzávěru PFO Amplatzerovým okludérem. Výkon proběhl bez komplikací, kontrolní TCD bubble test bez zachytu HITS. 9 měsíců po výkonu bez recidivy. V tomto případě vzhledem k žilní trombóze následovala warfarinizace, jinak pacienti zůstávají půl

Obrázek 8. Počet HITS v pravé a levé ACM při TCD bubble testu (osa X představuje decibely jednotlivých HITS, osa Y jejich počet)



roku na duální terapii clopidogrelem a aspirinem, poté se přechází na monoterapii.

Závěr

Medikamentózní ani interveční primární prevence mozkového infarktu není v případě nálezů PFO indikována. U kryptogenního mozkového infarktu je třeba myslet na možnost paradoxní embolizace přes septální defekt a v rámci etiologického pátrání provést nejlépe obě screeningové metody (TCD a TEE) na existenci pravolevého zkratu. Společný výskyt PFO a ASA zvyšuje riziko recidivy mozkového infarktu u pacientů pod 55 let, což dle dostupných dat zatím neplatí pro PFO samotné. Výskyt PFO není důvodem k warfarinizaci pacienta, neboť není prokázán větší efekt na snížení rizika recidivy ve srovnání s kys. acetylsalicylovou. Warfarin má navíc větší riziko krvácivých projevů. Zatím nedostatečně

je stanoven vzájemný poměr efektivity konzervativní a intervenční terapie. Je tedy nutno zdůraznit, že **indikace k uzávěru pfo se musí zvažovat případ od případu s přihlédnutím k podpůrným faktorům a určením individuálního poměru rizika a prospěchu oproti konzervativní terapii** (10, 15, 21).

PFO a migréna

Není jasné zda má PFO nějaký kauzální vztah k výskytu migrény, nicméně faktem zůstává jeho signifikantně vyšší prevalence u pacientů trpících migrénou s aurou ve srovnání s migreniky bez aury či pacienty bez tohoto onemocnění (48 % versus 23 % resp. 20 %) (1, 8, 20). Tento jev byl zjištěn náhodně při retrospektivních analýzách pacientů u nichž byl PFO uzavřen z důvodů sekundární prevence mozko- vého infarktu. Je popsána statisticky významná redukce výskytu migrény s aurou i bez aury po zákroku (54 %, $p = 0,001$ resp. 62 %, $p = 0,006$) či absolutní

14% redukce migrény s aurou ($p < 0,05$) (15, 16) a to i ve srovnání s odpovídající skupinou pacientů léčených medikamentózně (3). Zajímavý a nejasný je také vztah trojlístku migréna, PFO a mozkový infarkt. Pacienti s migrénou mají přibližně 2x větší riziko infarktu než pacienti bez migrény (6). Jakou roli v tom má větší prevalence PFO u migreniků s aurou není známo. Validitu zmiňovaných prací výrazně snižují metodologické chyby, které představuje zejména fakt, že jakákoliv intervence má placebo efekt na redukci migrény, dále pak existence paměťové nepřesnosti (retrospektivní pacientovo hodnocení), nepřítomnost kontrolní skupiny (prevalence migrény se s věkem snižuje) a terapie aspirinem po výkonu, který sám o sobě jest profylaktikem migrény(6).

Závěr

Migréna s aurou je prokazatelně statisticky významně asociována s výskytem PFO, avšak není

vyřešena otázka, zda se jedná o vztah kauzální, či jen koincidence. Přes existenci prací poukazujících na efekt uzávěru PFO na redukci migrény nejsou tyto, pro jejich nízkou důkazní hodnotu, zatím průkazem efektivity léčby migrény uzávěrem PFO. Z toho jednoznačně rezultuje nutnost prospektivních metodologicky správných studií v tomto směru.

Pozn. uzávěr PFO pomocí Amplatzerova okluderu u pacienta prezentovaného v kazuistice byl proveden na I. interní a kardiologické klinice FN u sv. Anny v Brně (MUDr. Marek Orban a MUDr. Ota Hlinomaz).

MUDr. Michal Reif

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: mreif74@centrum.cz

Literatura

1. Anzola GP. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study. *Stroke* 2006; 37: 430–4.
2. Anzola GP et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a TCD study. *Neurology* 1999; 52: 1622–1625.
3. Anzola GP et al. TCD and risk of recurrence in patients with stroke and PFO. *EJN* 2003; 10: 129–35.
4. Bailey ChE et al. Current management of patients with PFO and cryptogenic stroke: our experience and review of the literature. *Wisconsin MJ* 2004 4: 32–36.
5. Bliersch W et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002 225: 693–699.
6. Diener HCH et al. Patent foramen ovale: paradoxical connection to migraine and stroke. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 299–304.
7. DiTulio MR et al. PFO and risk of ischemic stroke in community – The Northern Manhattan study. *Stroke* 2003; 34: 1. abstract.
8. Hall G et al. Triptans in migraine: the risk of stroke, cardiovascular disease and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563–68.
9. Hamann GF et al. Femoral injection of echo contrast medium can increase the sensitivity of testing for PFO. *Neurology* 1998; 50: 1423–28.
10. Homma S et al. For the PFO in the cryptogenic stroke (PICSS) investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with PFO. *Circulation* 2002; 105: 2625–31.
11. Homma S et al. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063–1072.
12. Klötzsch C, Janssen G and Berlitz P. TEE and contrast – TCD in the detection of a patent foramen ovale: experience with 111 patients. *Neurology* 1994; 9: 1603–1609.
13. Meier B, Lock JE. Contemporary Management of Patent Foramen Ovale. *Circulation* 2003, 107: 5–9.
14. Meissner I, Khanderia BK. PFO: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 440–5.
15. Messé SR et al. Practice parametr: Recurrent stroke with PFO and ASA. *Neurology* 2004; 62: 1042–1050.
16. Onorato E et al. PFO with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Card* 2003; 16 (1): 43–50.
17. Post M et al. Closure of a PFO is associated with decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004; 62: 1439–1440.
18. Schwerzmann M et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004; 62: 1399–410.
19. Spencer MP et al. Power M-mode TCD for diagnosis of PFO and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004; 14: 342–349.
20. Velentgas P et al. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004; 44: 642–651.
21. Wu LA, Malouf JF. PFO in cryptogenic stroke – current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004; 164: 950–956.