

Grzegorz Kozera¹,
Robert Sabiniewicz²,
Joanna Wojczal³,
Walenty Michał Nyka¹,
Janusz Siebert⁴

¹Katedra Neurologii, Klinika Neurologii
Dorosłych Akademii Medycznej
w Gdańsku

²Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad
Wrodzonych Serca Akademii Medycznej
w Gdańsku

³Katedra Neurologii, Klinika Neurologii
Dorosłych Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

⁴Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Gdańsku

Postępowanie diagnostyczne i strategia leczenia pacjentów z przetrwałym otworem owalnym

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono informacje na temat związku przetrwałego otworu owalnego (PFO) z występowaniem schorzeń naczyniowych układu nerwowego — w szczególności udaru niedokrwiennego mózgu. Omówiono sposoby diagnostyki PFO u chorych z udarem mózgu oraz podstawy profilaktyki chorób naczyniowych układu nerwowego u osób z PFO.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 5, 372–377

słowa kluczowe: przetrwały otwór owalny, przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska, udar mózgu, profilaktyka

Przetrwały otwór owalny (PFO, *patent foramen ovale*) to anomalia rozwojowa serca, której istotą jest przetrwałe połączenie pomiędzy prawym i lewym przedsionkiem wynikające z ubytku przegrody międzyprzedsionkowej i brak zrostu między *septum primum* i *septum secundum* (ryc. 1). Przetrwały otwór owalny występuje u około 25% populacji osób dorosłych, uważa się, że mogą go dziedziczyć kobiety.

Obecność PFO szczególnie często stwierdza się u osób z tzw. „kryptogennym” udarem niedokrwiennym mózgu, czyli bez innych „uchwytnych” przyczyn niedokrwienia OUN. Dlatego też PFO jest uważany za potencjalny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, często stwierdzany u osób młodych (u około 40 % chorych

z udarem poniżej 55. roku życia) oraz u starszych pacjentów nieobciążonych „klasycznymi” czynnikami ryzyka [1]. Przetrwały otwór owalny może być również przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z obturacyjnym bezdechem śródsewnym oraz źródłem odpornej na tlenoterapię hipoksemii u chorych z zawałem prawej komory serca lub przewlekłymi chorobami płuc.

Czynnikiem etiologicznym uznawanym za najbardziej prawdopodobną przyczynę wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z PFO uważa się tzw. zatowość paradoksalną (skrzyżowaną), wynikającą z przemieszczenia się materiału zatowego pochodzenia żylnego z krążenia małego do krążenia systemowego (z przedsionka prawego do lewego [RLS, *right-to-left shunt*]).

Adres do korespondencji:

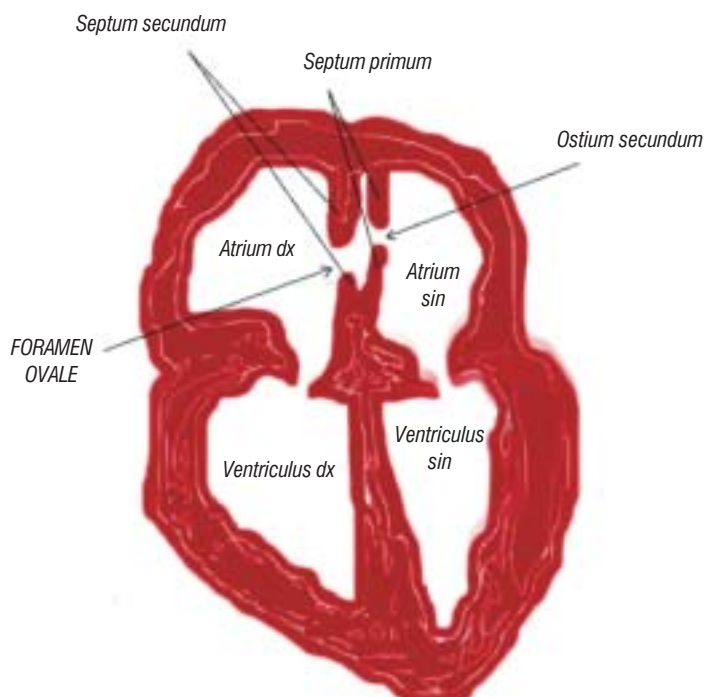
dr med. Grzegorz Kozera
Klinika Neurologii Dorosłych AMG
ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk
e-mail: gkozera@amg.gda.pl
tel.: (58) 349–23–00, faks: (58) 349–23–20

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897–3590

Takiej sytuacji klinicznej sprzyjać może wzrost ciśnienia w prawym przedsionku. Może on być zarówno przejściowy (dochodzi do niego w trakcie manewru Valsalvy, kaszlu czy nurkowania) jak i przewlekły (spowodowany nadciśnieniem płucnym lub zawałem prawej komory serca). Jako inne, potencjalne mechanizmy prowadzące do wystąpienia udaru niedokrwiennego u chorych z PFO wymienia się: powstawanie zakrzepu *in situ* w okolicy przegrody międzyprzedsionkowej (czemu sprzyja częste współistnienie PFO i tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej) oraz obecność arytmii nadkomorowych (pochodzenia przedsionkowego) u chorych z patologią przegrody międzyprzedsionkowej. Przetwiał otwór owalny może również prowadzić do wystąpienia zaburzeń krążenia mózgowego w przebiegu choroby dekompresyjnej (efekt przedostawania się zatorów gazowych do krążenia systemowego). W licznych publikacjach wykazano, że obecność PFO jest również związana z częstszym występowaniem napadów migreny (w szczególności migreny z aurą) oraz ich cięższym przebiegiem, co tłumaczy się między innymi zmianami prężności gazów oddechowych w surowicy krwi, wynikającymi z obecności RLS [2].

DIAGNOSTYKA PFO

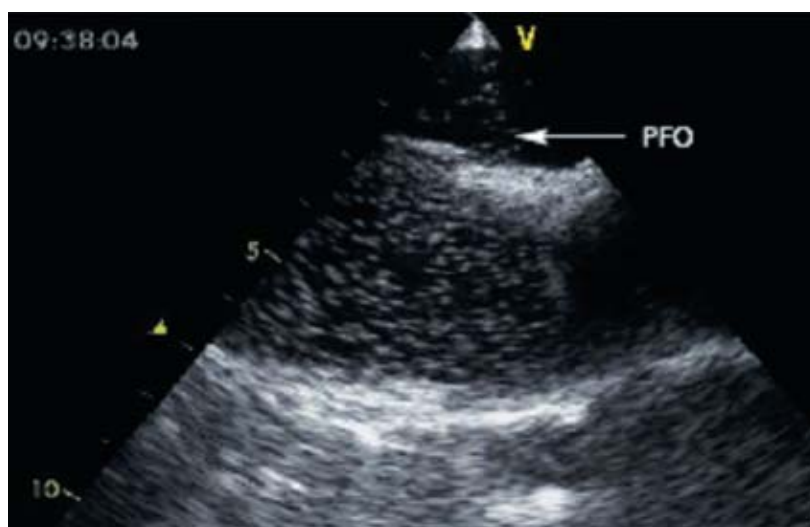
Metodą z wyboru — tzw. „złotym standardem” — w diagnostyce PFO jest echokardiografia przezprzełykowa (TEE, *transesophageal echocardiography*) z użyciem kontrastu. Badanie to pozwala bezpośrednio uwidocznić przeciek pomiędzy prawym a lewym przedsionkiem oraz umożliwia wykrycie ewentualnych współistniejących anomalii przegrody międzyprzedsionkowej (ryc. 2). Zarówno czułość, jak i specyficzność echokardiografii przezprzełykowej w wykrywaniu PFO sięgają 100% [1]. Zastosowanie TEE w diagnostyce PFO u chorych z udarem ograniczają: inwazyjność metody, znaczny dyskomfort dla pacjenta i konieczność współpracy chorego



Rycina 1. Przetwiał otwór owalny — warunki anatomiczne

w trakcie badania, a także wciąż zbyt mała dostępność drogiej aparatury.

Inną, skuteczną metodą wykrywania PFO jest badanie USG przezczaszkowe z podaniem kontrastu (c-TCD, *contrast transcranial doppler*). Jest ono komplemen-



Rycina 2. Badanie ECHO przezprzełykowe (TEE) z kontrastem — widoczne przechodzenie pęcherzyków kontrastu RLS (wykonano w Klinice Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca, AMG aparatem GE Vivid 7)

tarne do TEE i cechuje je duża czułość i specyficzność (około 90% w porównaniu z TEE). Zaletą c-TCD jest mniejsza niż w przypadku TEE inwazyjność oraz niższy koszt badania i aparatury diagnostycznej. Dlatego też USG przezczaszkowe z podaniem kontrastu jest szczególnie przydatne w diagnostyce przyczyn udaru mózgu i może być stosowane zarówno w warunkach oddziałów udarowych, jak i w praktyce ambulatoryjnej jako narzędzie wstępnej (przesiewowej) diagnostyki PFO. Niedogodnością c-TCD jest brak możliwości dokładnego określenia miejsca przecieku, który może wystąpić nie tylko na poziomie przegrody międzyprzedsionkowej, ale również pozasercowo, np. w obrębie przetok tętniczo-żylnych w krążeniu płucnym. Ponadto badanie c-TCD nie przynosi informacji na temat morfologii przegrody międzyprzedsionkowej i obecności ewentualnych, dodatkowych anomalii w jej obrębie (na przykład tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej).

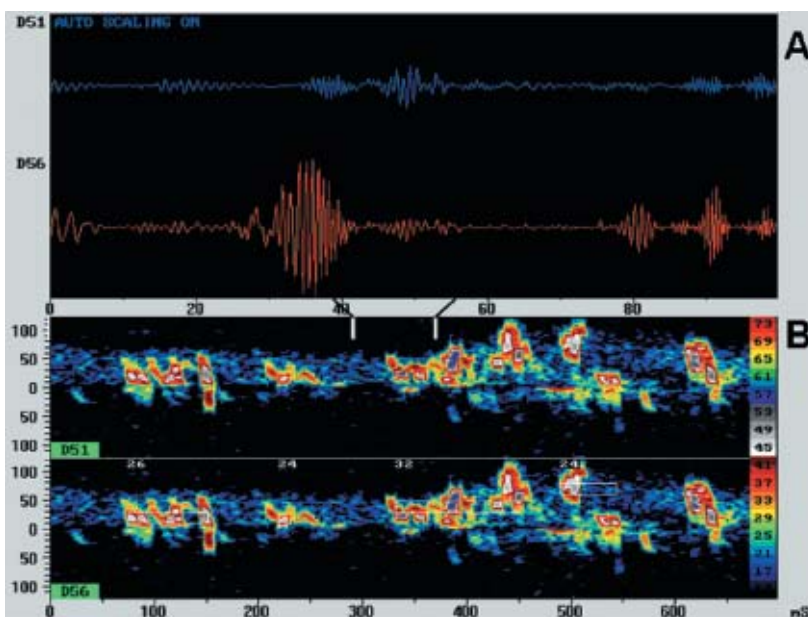
WYKONANIE C-TCD U PACJENTÓW Z PODEJRZENIEM PFO

W trakcie badania c-TCD monitoruje się przepływ krwi w naczyniach koła Willisa (najczęściej w odcinku M1 tętnicy środkowej mózgu, przez które przepływa ponad 50% krwi półkuli mózgu) po podaniu dożylnym specyficznego kontrastu ultrasonograficznego (nieprzedostającego się przez krążenie płucne). Jeżeli istnieje bezpośredni przeciek z krążenia żylnego do krążenia systemowego, kontrast ultrasonograficzny, który stanowi pęcherzyki gazu, nie jest zatrzymywany w płucach i przedostaje się do naczyń mózgowia, wywołując sygnały odpowiadające mikrozatorowości. Są one rejestrowane badaniem TCD jako tzw. *High Intensity Transient Signals* (HITS). Charakteryzuje je krótki czas trwania (< 300 ms) i duże natężenie (> 3 dB ponad sygnał tła), co wyróżnia je z tła spektrum dopplerowskiego przepływu krwi rejestrowanego w monitorowanym naczyniu (ryc. 3). Ich powstawaniu towarzyszy krótki charakterystyczny dźwięk o wysokiej częstotliwości. Liczba sygnałów rejestrowanych po podaniu kontrastu określa stopień przecieku (tab. 1) [3].

Badanie c-TCD można przeprowadzić przy użyciu przepływomierza dopplerowskiego (tzw. „ślepego Dopplera”). Użycie monitorowania dwukanałowego umożliwiającego jednoczesne obustronne monitorowanie zwiększa czułość badania. Zastosowanie opaski mocującej sondy powoduje jej większą stabilność, co zmniejsza występowanie artefaktów, stabilizuje punkt pomiaru (bramkę pomiarową) i ułatwia wykonywanie badania (ryc. 4).

W trakcie badania podaje się przez prawą żyłę odłokciową bolus kontrastu o objętości około 10 ml (9 ml soli fizjologicznej wymieszanej z 1 ml powietrza). Alternatywnie można zastosować kontrast echokardiograficzny Echovist w objętości 5 ml [3].

W przypadku niewykrycia HITS w trakcie 40 sekund po infuzji, procedura jest po-



Rycina 3. Zapis przepływu w tętnicy środkowej mózgu rejestrowanego w badaniu USG przezczaszkowym z podaniem kontrastu u chorego z przetwiałym otworem owalnym
A — rozkład czasowy częstotliwości mikrozatorów
B — sygnały mikrozatorów HITS — rejestracja na 2 głębokościach: 51 i 56 mm (wykonano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych AMG, aparatem Multi Dop T2 DWL z sondą 2 MHz i oprogramowaniem MF-Flow)

Tabela 1

Klasyfikacja stopnia przecieku między krążeniem „małym” a systemowym RLS [3]

| Liczba sygnałów | Zakres RLS |
|---|-----------------|
| 1. Brak sygnałów mikropęcherzyków | Brak RLS |
| 2. 1–10 sygnałów | Minimalny RLS |
| 3. Powyżej 10 sygnałów bez „kurtyny” | Umiarkowany RLS |
| 4. Deszcz sygnałów (objaw kurtyny — brak możliwości policzenia pojedynczych sygnałów) | Znaczny RLS |

nawiana przy użyciu prowokacji wzrostu ciśnienia w układzie żylnym (uruchomienie ewentualnego przecieku). W tym celu, około 5 s po infuzji kontrastu, chory wykonuje próbę Valsalvy (przez około 5–10 s). Ze względów bezpieczeństwa (ryzyko zatorów do naczyń siatkówki) pomiaru przy użyciu próby Valsalvy nie wykonuje się u pacjentów z przeciekiem w stopniu znacznym, stwierdzonym w spoczynku. Uważa się, że w przypadku przecieku na poziomie przegrody międzyprzedsionkowej pierwsze sygnały rejestrowane są nieco wcześniej (w ciągu około 11 s od infuzji) niż w przypadku przecieku w krążeniu płucnym (około 15 s) [4]. Wynik uznajemy za negatywny, gdy w trakcie trzech kolejnych prób nie stwierdzi się obecności sygnału mikrozatoru [3].

**PROFILAKTYKA ZABURZEŃ KRAŻENIA
MÓZGOWEGO U PACJENTÓW Z PFO**

Dostępne obecnie sposoby profilaktyki udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z PFO obejmują zarówno leczenie farmakologiczne, jak i metody interwencyjne. Brakuje jednak określonych — międzynarodowych i krajowych — standardów postępowania terapeutycznego u pacjentów z PFO, a większość publikowanych badań obejmuje okres profilaktyki wtórnej.

W leczeniu farmakologicznym pacjentów z PFO po przebyłym udarze mózgu stosuje się kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylosalicylic acid*) lub doustne antykoagulanty. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy częstością nawrotów udaru u chorych leczonych ASA



Rycina 4. Zastosowanie opaski mocującej sondy w trakcie badania USG przezczaszkowego

i pochodnymi acenokumarolu, aczkolwiek większe ryzyko krwawienia przemawia na niekorzyść doustnych antykoagulantów. Według standardów *American Heart Association* (AHA) po pierwszym epizodzie udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z PFO powinno się stosować ASA. Warfarynę włącza się u pacjentów wysokiego ryzyka, u których istnieją inne wskazania do zastosowania doustnych antykoagulantów, takie jak stany wzmożonej krzepliwości lub zakrzepica żylna. Według dostępnych publikacji obecność PFO nie zwiększa ryzyka nawrotu udaru u osób z wdrożonymi metodami prewencji farmakologicznej, ale nawrót objawów w trakcie ich stosowania może być wskazaniem do intensyfikacji terapii (np. przejścia z ASA na leczenie przeciwzakrzepowe).

Alternatywnym, interwencyjnym sposobem profilaktyki wtórnego udaru mózgu u pacjentów z PFO jest jego przezskórne zamknięcie. Metoda ta może być stosowana u pacjentów po przebyłym udarze móz-

**”
W leczeniu farmakologicznym pacjentów z PFO po przebyłym udarze mózgu stosuje się kwas acetylosalicylowy lub doustne antykoagulanty**



**Warfarynę włącza się
u pacjentów wysokiego
ryzyka**



**W najnowszych
publikacjach wskazuje
się, że przezskórna
obliteracja PFO
może prowadzić
do zmniejszenia
częstości napadów
migreny**

gu, w szczególności kilkukrotnym incydencie i braku skuteczności uprzednio stosowanych metod farmakologicznych. Należy ją rozważyć u osób z dużym ryzykiem wystąpienia nawrotu zatorowości paradoksalnej, na przykład u pacjentów, których tryb życia może prowokować częsty wzrost ciśnienia w układzie żylnym lub częsty manewr Valsalvy (pracowników fizycznych, sportowców, pływaczy). Zabieg polega na przezskórnym nakłuciu żyły udowej i wprowadzeniu cewnika do prawego przedsionka, a następnie poprzez otwór owalny do przedsionka lewego. Poprzez cewnik wprowadzany jest implant zbudowany z parasolek lub dysków. Jedna z parasolek lub dysków otwierana jest od strony lewego przedsionka i dociągana do przegrody międzyprzedsionkowej. Druga część zestawu otwierana jest po stronie prawego przedsionka. Zamknięcie otworu owalnego polega na objęciu przegrody międzyprzedsionkowej pomiędzy części zestawu (ryc. 5). Zabieg wykonywany jest pod kontrolą promieni RTG (skopii RTG) oraz TEE. Ryzyko wystąpienia powikłań podczas zabiegu nie przekracza 1%. Do najpoważniejszych należą: przebicie ściany przedsionka i taponada serca, utrata prawidłowej pozycji zestawu i embolizacja naczyń, zaburzenie rytmu serca, powikłania infekcyjne, powi-

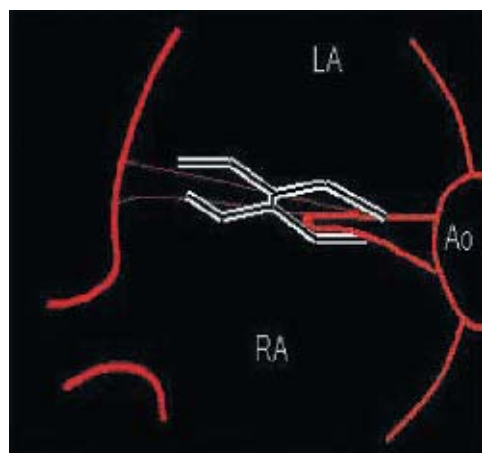
kłania zatorowo-zakrzepowe i lokalne powikłania naczyń.

Po zabiegu pacjenci otrzymują leki przeciwplatekcyjne przez okres kilku miesięcy w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych. Po implantacji dochodzi do obrócenia zestawu przez własną tkankę endokardium. Obecnie opracowywane są zestawy częściowo lub całkowicie biodegradowalne oraz techniki zamykania PFO bez konieczności pozostawiania urządzeń zamykających w sercu [5].

W najnowszych publikacjach wskazuje się, że przezskórna obliteracja PFO może prowadzić do zmniejszenia częstości napadów migreny. Najlepszy efekt terapeutyczny obserwowano u chorych na migrenę z aurą (ustąpienie lub redukcja objawów u około 75% pacjentów) [6]. Metoda ta nie jest jednak rutynowo zalecana w profilaktyce napadów migreny.

PODSUMOWANIE

Należy stwierdzić, że PFO jest stosunkowo częstym, lecz wciąż nie w pełni uświadomionym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób naczyniowych OUN. Jego obecność powinna być rutynowo brana pod rozwagę u chorych z udarem kryptogennym, w szczególności u osób poniżej 55. roku życia. Badanie TEE oraz c-TCD są



Rycina 5. Zamknięcie otworu owalnego implantem (wg informacji producenta)
RA — prawy przedsionek; LA — lewy przedsionek; Ao — aorta; *site of puncture* — miejsce wprowadzenia implantu do otworu owalnego

skutecznymi narzędziami diagnostyki PFO. Wysoka czułość i specyficzność c-TCD, połączona z jego niską inwazyjnością, powoduje, że jest ono ważną alternatywą dla badania TEE, w szczególności na etapie badań przesiewowych — w tym prowadzonych u chorych po udarze mózgu i w warunkach ambulatoryjnych. Należy jednak pamiętać, że badanie c-TCD nie pozwala na jednoznaczne określenie miejsca przecieku, tak więc każdy przypadek RLS rozpoznanego w badaniu c-TCD należy zweryfikować badaniem echokardiograficznym (optymalnie TEE).

Istotnym dla profilaktyki wtórnej pozostaje fakt, że nie ustalono dotychczas jednoznacznych zależności pomiędzy liczbą stwierdzanych sygnałów HITS (stopniem przecieku) a klinicznymi implikacjami RLS. Brakuje również jednoznacznych standardów postępowania terapeutycznego, w tym metod profilaktyki wtórnej udaru mózgu u chorych z PFO. Stąd też dobór odpowiedniej strategii terapeutycznej powinien być dostosowany indywidualnie do specyfiki stanu klinicznego, współistniejących obciążeń chorobowych oraz trybu życia pacjenta, a każdy chory powinien pozostawać pod opieką zarówno neurologa, jak i kardiologa.

PIŚMIENNICTWO

1. Piechowski-Jóźwiak B., Kwieciński H. Udar niedokrwienny u chorych z przetrwałym otworem owalnym. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41: 55–63.
2. Diener H., Weimar C., Katsarava Z. Drożny otwór owalny: paradoksalny związek między migreną a udarem niedokrwiennym. *Current Opinion in Neurology. Wydanie Polskie.* 2004; 4:17–22.
3. Jauss M., Zanette E.M. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc. Dis.* 2000; 10: 490–496.
4. Droste D., Silling K., Stypmann J. i wsp. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000; 31: 1640–1645.
5. Majunke N., Sievert H. ASD/PFO Devices: What is in the pipeline? *Journal of Interventional Cardiology* 2007; 20: 517–523.
6. Azarbal B., Tobis J., Suh W. i wsp. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 489–492.