

Drożny otwór owalny i jego znaczenie u pacjentów z ostrą zatorowością płucną

Importance of patent foramen ovale in patients with acute pulmonary embolism

Sylwia Goliszek¹, Katarzyna Kurnicka¹, Barbara Lichodziejewska¹, Marek Roik¹,
Małgorzata Wiśniewska², Dominik Wretowski¹, Michał Cieurzyński¹, Piotr Pruszczyk¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²I Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Drożny otwór owalny (PFO) występuje u 25–35% populacji ogólnej i jest najczęstszą przyczyną przecieku wewnątrzsercowego. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną i przeciążeniem prawej komory PFO jest czynnikiem ryzyka zatorowości paradoksalnej, w tym udaru mózgu i podwyższonej śmiertelności wewnątrzszpitalnej.

Słowa kluczowe: drożny otwór owalny, ostra zatorowość płucna, zatorowość paradoksalna, udar niedokrwienny, zatorowość obwodowa

(Folia Cardiologica 2015; 10, 5: 330–335)

Wstęp

Drożny otwór owalny (PFO, *patent foramen ovale*) występuje u 25–35% ogólnej populacji i jest najczęstszą potencjalną przyczyną przecieku wewnątrzsercowego [1, 2]. Anatomicznie tworzą go przegroda pierwotna od strony lewego przedsionka i przegroda wtórna od strony prawego przedsionka. Przegroda pierwotna, która stanowi zastawkę otworu owalnego, fizjologicznie jest dociskana do przegrody wtórnej dzięki nieznacznie wyższemu ciśnieniu panującemu w lewym przedsionku. Warunkiem sprzyjającym wystąpieniu przecieku prawo-lewego przez PFO jest podwyższenie ciśnienia w prawym przedsionku. Do wzrostu ciśnienia w jamach prawego serca dochodzi w różnych sytuacjach klinicznych, na przykład podczas intensywnej próby Valsalvy, kaszlu, kichania, defekacji, a w warunkach patologicznych – na przykład u chorych z zatorowością płucną. U pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową PFO może mieć szczególne znaczenie, wynikające z możliwości przechodzenia skrzeplin z układu żylnego do lewego

przedsionka i powstania zatorowości paradoksalnej (PDE, *paradoxical embolism*). Ponadto spoczynkowy prawo-lewy przeciek nieutlenowanej krwi przez PFO może być przyczyną nasilonej i trudnej do leczenia hipoksemii, co dodatkowo może pogarszać stan pacjentów z ostrą zatorowością płucną (APE, *acute pulmonary embolism*) [3]. W ostatnich latach opublikowano kilka badań dotyczących znaczenia PFO u pacjentów z APE (tab. 1) [4–8].

Częstość występowania PFO u pacjentów z APE i przeciążeniem prawej komory może być większa niż w populacji ogólnej. W badaniu Doyena i wsp. [7] w grupie 41 pacjentów z APE pośredniego ryzyka, tj. przebiegającą z przeciążeniem prawej komory, PFO wykryto u 56,1% pacjentów. Autorzy postulują, że pod wpływem podwyższonego ciśnienia w prawym przedsionku może dochodzić do udrożnienia otworu owalnego [7]. W badaniu z naszego ośrodka obejmującym 55 kolejnych chorych z APE częstość występowania PFO u pacjentów z przeciążeniem i bez przeciążenia prawej komory nie różniła się istotnie (44% v. 27%; $p = 0,43$) [8].

Adres do korespondencji: lek. Sylwia Goliszek, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, e-mail: s.goliszek@poczta.onet.pl

Tabela 1. Zestawienie badań służących ocenie występowania i znaczenia drożnego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*) u pacjentów z ostrą zatorowością płucną (APE, *acute pulmonary embolism*) [źródła [4–8]]

Publikacja	n	Udar n (%) / objawowy udar (n)	PFO n (%)	Udar niedo- krwienny OUN: n PFO(+) v. n PFO(-); p	Zatorowość obwodowa (%): n PFO(+) v. n PFO(-); p	Śmiertelność całkowita (%): n PFO (+) v. n PFO(-); p	APE	Diagnostyka udaru
Kasper i wsp., 1992 [4]	85	11 (12,9)/11	33 (39)	9 v. 2; p < 0,001	8 (9,4) 7 v. 1; p < 0,001	19 (22,4) 10 v. 9; ns	HS	CT głowy, autopsja, objawy kliniczne
Konstantinides i wsp., 1998 [5]	138	8 (5,8)/brak danych	48 (35)	6 v. 2; p = 0,02	7 (5,1) 7 v. 0; p < 0,001	29 (21,0) 16 v. 13; p = 0,015	HS	CT głowy, autopsja
Clergeau i wsp., 2009 [6]	60	6 (10)/1	15 (25)	5 v. 1; p = 0,003	3 (5) 3 v. 0; p = 0,013	Brak danych	35% HS	MRI DWI
Doyen i wsp., 2014 [7]	41	7 (17)/2	23 (56,1)	7 v. 0; p = 0,03	2 (4,9) 2 v. 0; p = 0,58	1 (2,43) 1 v. 0; ns	IR	MRI DWI
Goliszek i wsp., 2014 [8]	55	4 (7,27)/1	19 (34,5)	4 v. 0; p = 0,02	0	0	HR, NHR	MRI DWI

OUN – ośrodkowy układ nerwowy; NS – nieistotnie statystycznie; HS (*hemodynamically significant*) – istotna hemodynamicznie; CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa; MRI DWI (*diffusion weighted magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny z opcją dyfuzji; IR (*intermediate risk*) – pośredniego ryzyka; HR (*high risk*) – wysokiego ryzyka; NHR (*not high risk*) – niewysokiego ryzyka

Diagnostyka PFO

Echokardiografia

W diagnostyce PFO u pacjentów z APE podstawowe znaczenie ma echokardiografia z zastosowaniem podawanego dożylnie kontrastu. Środek kontrastowy to około 10 ml 0,9-procentowego NaCl wymieszanych z kilkoma kroplami krwi pacjenta i 0,5–1 ml powietrza. Najczęściej stosowanym kryterium drożności otworu owalnego jest przechodzenie ponad trzech pęcherzyków kontrastu do jam lewego serca w ciągu pierwszych czterech cykli serca od podania kontrastu, co potwierdza obecność przecieku na poziomie przegrody międzyprzedsionkowej. Ocena przecieku jest wykonywana zarówno w spoczynku, jak i podczas próby Valsalvy oraz kaszlu. Stwierdzenie we wczesnej fazie ponad 20 pęcherzyków kontrastu w jamach lewego serca jest uznanym wykładnikiem istotnego przecieku przez PFO [9, 10]. „Złotym standardem” w diagnostyce PFO pozostaje echokardiografia przezprzełykowa (TEE, *transesophageal echocardiography*) cechująca się wysoką czułością 89,7% oraz swoistością 98% [11, 12]. Na jej podstawie można ocenić nie tylko drożność, ale również wielkość PFO – separację blaszek oraz długość kanału otworu owalnego. Separacja blaszek kanału o szerokości ponad 4 mm [11], oprócz liczby ponad 20 pęcherzyków kontrastu w jamach lewego serca, stanowi kryterium dużego przecieku przez PFO [9]. Należy zaznaczyć, że echokardiografia przezklatkowa (TTE, *transthoracic echocardiography*) z użyciem kontrastu, wykonywana przez doświadczonego echokardiografistę z wykorzystaniem wysokiej klasy echokardiografu, charakteryzuje się podobną do TEE czułością i swoistością sięgającą odpowiednio 88% i 94% w wykrywaniu PFO

[11, 12]. Czułość TTE może być ograniczona przez słabe okno akustyczne, natomiast czułość TEE – przez sedację pacjenta i niedostateczną współpracę podczas wykonywania próby Valsalvy.

Uwidocznienie skrzepliny wklinowanej w otwór owalny jest stosunkowo rzadkie, ale stanowi niezaprzeczalny dowód jego drożności.

Przeznaczskowa ultrasonografia dopplerowska

Przeznaczskowa ultrasonografia dopplerowska jest badaniem alternatywnym dla echokardiografii w wykrywaniu przecieków między krążeniem płucnym i systemowym. W porównaniu z TEE cechuje się wysoką czułością i swoistością sięgającą 85% [14]. Badanie polega na podaniu kontrastu w postaci soli fizjologicznej do żyły obwodowej, a następnie wykrywaniu głowicą dopplerowską charakterystycznych sygnałów akustycznych powstałych dzięki odbiciu fali ultradźwiękowej od mikropęcherzyków powietrza płynących przez tętnicę środkową mózgu. Wadą badania jest jednak fakt, że wykrywa ono jakikolwiek przeciek prawo-lewy niezależnie od jego lokalizacji. Nie jest możliwa precyzyjna ocena wielkości przecieku oraz towarzyszących mu anomalii wewnątrzsercowych (tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, zastawka Eustachiusza, siatka Chiariego).

Zatorowość paradoksalna

Zatorowość paradoksalna u pacjentów z APE najczęściej dotyczy ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ale może się lokalizować także w obrębie innych narządów i najczęściej jest spowodowana skrzeplinami pierwotnie pochodzącymi z układu żylnego [15–17].

Zatorowość paradoksalna OUN

Z badań wynika, że udar niedokrwienny rozpoznawany klinicznie lub radiologicznie dotyczy 6–17% pacjentów z APE [4–8]. Zaledwie u 16–28% tych chorych występują objawy neurologiczne; u większości pacjentów udar jest niemy klinicznie i możliwy do wykrycia jedynie w badaniach neuroobrazowych. Dlatego rozpoznanie PDE mózgu może umknąć podczas badań podmiotowego i przedmiotowego i, jak się wydaje, jego częstość jest niedoszacowana w codziennej praktyce klinicznej [6–8].

W pracy z ośrodka autorów w grupie 55 kolejnych chorych z APE na podstawie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu stwierdzono 4 udary niedokrwienne (częstość 7,2%), ale tylko u jednego pacjenta były obecne ogniskowe objawy neurologiczne charakterystyczne dla udaru. Wszystkie udary wystąpiły u chorych z PFO (4/19 pacjentów [21%]), a u chorych bez PFO nie obserwowano ostrych zmian niedokrwiennych ($p = 0,02$). Warto dodać, że u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono świeże ogniska udaru, wykryto PFO i przeciążenie prawej komory w ocenie echokardiograficznej, natomiast nie stwierdzono żadnego ogniska niedokrwiennego u pacjentów z PFO i prawidłową funkcją prawej komory (50% v. 0%; $p = 0,038$) [8].

W przeszłości rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mózgu dokonywano na podstawie objawów klinicznych, tomografii komputerowej lub autopsji [4, 5]. Współcześnie zastosowanie rezonansu magnetycznego z opcją dyfuzji (MRI DWI, *diffusion weighted magnetic resonance imaging*) pozwala na jednoznaczne uwidocznienie niewielkich świeżych ognisk niedokrwiennych OUN już po kilkunastu minutach od wystąpienia objawów lub retrospektywną diagnostykę świeżego, najwyżej 14–30-dniowego, ogniska [18, 19]. Ten postęp w neuroobrazowaniu stworzył możliwość diagnostyki niewielkich, nawet bezobjawowych udarów niedokrwiennych, co spowodowało zwiększenie częstości rozpoznania świeżych, niemych klinicznie udarów mózgu u chorych z APE [7, 8, 14].

Donoszono, że obecność PFO może pogarszać rokowanie chorych, ponieważ wystąpienie udaru mózgu istotnie zwiększa śmiertelność wewnątrzszpitalną [5, 7]. W pracy Konstantinidesa i wsp. [5], obejmującej 138 chorych z APE, stwierdzono 33-procentową śmiertelność w grupie pacjentów z PFO, natomiast w grupie bez PFO była ona istotnie mniejsza i wynosiła 14% ($p = 0,015$). Obecność PFO (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 11,4; $p < 0,001$), obok skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 90 mm Hg przy przyjęciu do szpitala (OR, 26,3; $p < 0,001$), były niezależnymi czynnikami ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej. W pracy Doyena i wsp. [7] (41 chorych z APE) u wszystkich pacjentów z APE i ostrym udarem niedokrwiennym wykryto PFO. Co warto podkreślić, również śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie pacjentów była istotnie większa niż w grupie pacjentów bez udaru (14% v. 0%; $p = 0,026$).

Te obserwacje mogą mieć szczególne znaczenie u pacjentów z APE leczonych trombolitycznie. W nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) tromboliza systemowa, której podanie zaleca się u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, może być rozważona u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, ale z dużym przeciążeniem prawej komory i zagrażającą dekompensacją hemodynamiczną [20]. W badaniu PEITHO (*The 2014 Pulmonary Embolism Thrombolysis*), w którym stosowano leczenie trombolityczne u pacjentów stabilnych hemodynamicznie z dużym przeciążeniem prawej komory, stwierdzono wysokie ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych wynoszące 1,97% [21]. Warto podkreślić, że częstość krwawień śródczaszkowych u chorych z APE leczonych trombolitycznie jest prawie 2-krotnie większa niż częstość tego powikłania w grupie chorych leczonych trombolitycznie w powodu ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST [22, 23]. Być może, ukwotoczenie pierwotnie niedokrwiennego niemego udaru mózgu jest przyczyną istotnie wyższego ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Zatorowość obwodowa

U pacjentów z APE i PFO istotnie częściej jest stwierdzana zatorowość obwodowa [4–6]. Obwodowe zatory tętnicze mają różną lokalizację i mogą dotyczyć między innymi tętnic kończyn górnych i dolnych, tętnic wieńcowych, nerkowych, tętnic przewodu pokarmowego oraz śledziony, powodując zależne od lokalizacji zatoru objawy ostrego niedokrwienia.

Przeciek prawo-lewy

Mimo tego, że przeciek prawo-lewy przez PFO w APE z przeciążeniem prawej komory nie jest istotny hemodynamicznie, to może on powodować przepływ nieutlenowanej krwi, nasilając niewydolność oddechową i pogarszając stan pacjentów. W badaniu Kaspera i wsp. [4] w grupie pacjentów z PFO stwierdzono zmniejszenie ciśnienia parcjalnego tlenu w porównaniu z pacjentami bez PFO. Natomiast w badaniu Konstantinidesa i wsp. [5] pacjenci z PFO i APE częściej niż pacjenci bez PFO wymagali intubacji (35% v. 16%; $p = 0,02$). Opisywano nasilony zespół *platypnea*–ortodeksja, związany z hipoksemią i silną dusznością przy pionizacji, który stał się powodem zamknięcia PFO u pacjenta z APE [3].

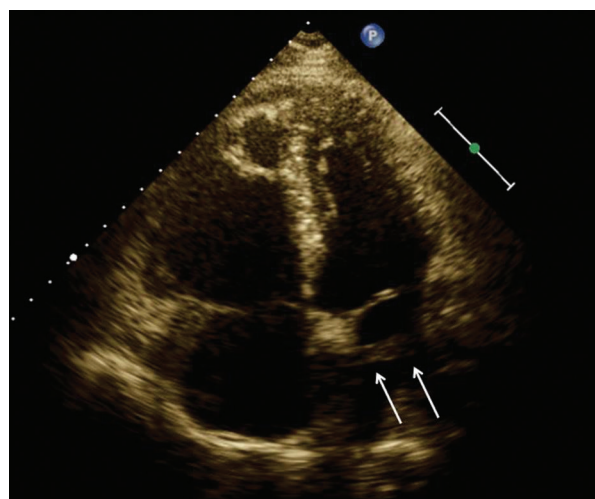
Postępowanie u pacjentów z PFO po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu i APE

Nie ma badań dotyczących profilaktyki wtórnej PDE u pacjentów z APE. W poprzednim numerze „Folia Cardiologica” przedstawiono przypadek 65-letniego mężczyzny z APE wysokiego ryzyka, który przebył duży udar niedokrwienny w mechanizmie PDE. W ocenie ryzyka ponownego udaru

mózgu u omawianego chorego wzięto pod uwagę potencjalne ryzyko nawrotu APE i ponownego wystąpienia warunków hemodynamicznych sprzyjających zatorowości skrzyżowanej. Z licznych doniesień wynika, że choroba zakrzepowo-zatorowa zazwyczaj nawraca w takiej formie klinicznej jak przy pierwszym epizodzie oraz częściej w grupie pacjentów z idiopatyczną APE [20]. O ile wczesne ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest stosunkowo niskie, o tyle skumulowany odsetek pacjentów z późnym nawrotem, czyli po 6 miesiącach, i w większości po odstawieniu leków przeciwkrzepliwych przekracza nawet 10% po roku, 23% po 5 latach i 30% po 10 latach [20, 24]. Jak wspomniano, u tego pacjenta nie stwierdzono wtórnej, przejściowej przyczyny zatorowości płucnej, dlatego przyjęto, że ryzyko nawrotu jest wysokie, co było istotnym argumentem przy kwalifikacji do inwazyjnego zamknięcia PFO.

W ostatnich latach ukazały się prace dotyczące PDE w odniesieniu zarówno do pacjentów z zatorowością płucną, jak i chorych z udarem kryptogennym. Warto zaznaczyć, że są to dwie odmienne grupy. Jedną grupę stanowią osoby z udarem kryptogennym, u których znaleziono związek z częstszym występowaniem udaru mózgu w przypadku obecności PFO. W tej grupie odpowiednie warunki anatomiczne, do których można zaliczyć: duży PFO wykrywany w przeczaszkowym badaniu dopplerowskim i w TEE, spontaniczny przeciek prawo-lewy, duży tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, wydatną zastawkę Eustachiusza (kryteria CARPE), istotnie zwiększają ryzyko udaru mózgu [25]. I chociaż w grupie pacjentów z udarem kryptogennym stwierdzono większą częstość występowania PE w scyntygrafii, to zależność czasowa współistnienia tych patologii nadal jest niewyjaśniona [26]. Udowodnienie, że udar kryptogeny jest spowodowany zatorą paradoksalną w takim przypadku jest trudne i nadal pozostaje w sferze domniemań. W badaniach opublikowanych w ostatnich latach, dotyczących postępowania u pacjentów z udarem kryptogennym (*Closure I, PC Trial, Respect*), nie udowodniono wyższości zabiegowego przeszskórnego zamknięcia PFO nad leczeniem zachowawczym w profilaktyce wtórnej udaru mózgu. Dotyczą one jednak pacjentów, u których przyczyny udaru niedokrwiennego były różnorodne i nie odnoszą się w sposób szczególny do osób z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową [27–29].

W drugiej grupie znajdują się pacjenci z udowodnioną aktywną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i jednoczesnym udarem mózgu. Występowanie PDE w tej grupie ma związek z warunkami hemodynamicznymi, takimi jak zwiększenie ciśnienia w prawym przedsionku, szczególnie u pacjentów z przeciążeniem prawej komory, oraz obecność zakrzepicy w układzie żylnym. Warunki anatomiczne, na przykład obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej, bez współistniejących zmian hemodynamicznych, jak się wydaje, nie odgrywają w tej sytuacji istotnej roli [7]. Rozpoznanie zatoru paradoksalnego mózgu u chorego



Rycina 1. Echokardiografia przezklatkowa, projekcja koniuszkowa czterojamowa: zagrażająca zatorowość paradoksalna – skrzeplina wklonowana w drożny otwór owalny przechodząca do lewego przedsionka (zaznaczono strzałkami)

z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, w przypadku braku innych udowodnionych przyczyn udaru niedokrwiennego (migotania przedsionków, zwężenia tętnic szyjnych), jest wysoce prawdopodobne. Pewność można mieć tylko w sytuacji tak zwanego zagrażającego zatoru paradoksalnego, którym jest uwidoczniona w echokardiografii wklonowana skrzeplina w PFO. Taką zmianę autorzy tej pracy obserwowali w jednym przypadku spośród 4 chorych z udarami niedokrwiennymi mózgu. U 26-letniego mężczyzny z APE pośredniego ryzyka w badaniu echokardiograficznym uwidoczniono dużą odlewową skrzeplinę wklonowaną w PFO (ryc. 1). Chory był leczony kardiochirurgicznie w trybie pilnym. W czasie operacji zaszyto PFO, a w wykonanym następnie MRI DWI uwidoczniono 4-milimetrowe świeże ognisko niedokrwienne w OUN.

Zamknięcie drożnego otworu owalnego

Nadal brakuje ogólnie akceptowanego stanowiska dotyczącego wskazań do przeszskórnego zamykania PFO u chorych po przebytych udarach niedokrwiennych. W przekonaniu autorów w szeroko stosowanej definicji PDE mamy do czynienia z dwiema różnymi grupami chorych. Jedną grupę stanowią pacjenci z udarem kryptogennym i PFO. Do drugiej grupy należą osoby z potwierdzoną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i PFO. W wytycznych ESC z 2014 roku dotyczących postępowania u chorych z APE nie ma stanowiska na temat profilaktyki wtórnej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu w mechanizmie zatoru paradoksalnego. Warto w tym miejscu przytoczyć wytyczne amerykańskie *American Heart Association (AHA)* i *American Stroke Association (ASA)* z 2014 roku dotyczące prewencji udaru mózgu po

przebyłym udarze lub przemijającym ataku niedokrwinnym (TIA, *transient ischaemic attack*) [30]:

- u pacjentów z udarem niedokrwinnym lub TIA i współistniejącymi jednocześnie PFO i żylnym źródłem zatoru antykoagulacja jest zalecana, zależnie od charakterystyki udaru (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A);
- w sytuacji współistnienia PFO i zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych przezskórne zamknięcie PFO może być rozważone, zależnie od ryzyka nawrotu zakrzepicy żył głębokich (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności C);
- u pacjentów z kryptogennym udarem niedokrwinnym mózgu lub TIA i PFO bez dowodu na obecność zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych dostępne dane nie wskazują na korzyści z zamknięcia PFO (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności A).

Uwzględniając te wytyczne, w opinii autorów w grupie osób z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i PDE nie tylko warto, ale zawsze należy rozważyć przezskórne zamknięcie PFO, szczególnie w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej.

Jak się wydaje, operacja kardiochirurgiczna jest preferowanym postępowaniem u pacjentów ze skrzepliną wklonowaną w PFO [20]. Wówczas jest możliwe usunięcie materiału zatorowego i zaszyście PFO.

Podsumowanie

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że u chorych z APE występowanie PDE, w tym udarów mózgu, jest stosunkowo częste. Jednak, ze względu na najczęściej bezobjawowy przebieg udaru i niewielką liczbę pacjentów z jawnym klinicznie udarem mózgu, nie ma jasno sprecyzowanego stanowiska dotyczącego postępowania. W przekonaniu autorów u pacjentów z zatorom paradoksalnym mózgu, u których ryzyko nawrotu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej jest wysokie, należy rozważyć zamknięcie PFO.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Patent foramen ovale (PFO) occurs in 25–35% of the general population and it is the most common cause of intracardiac shunt. In patients with acute pulmonary embolism (APE) and right ventricular overload, PFO is a risk factor of paradoxical embolism leading to ischaemic stroke or peripheral embolism. PFO in APE was reported to be a risk factor for the complicated course and increased in-hospital mortality.

Key words: patent foramen ovale, acute pulmonary embolism, paradoxical embolism, ischaemic stroke, peripheral embolism

(Folia Cardiologica 2015; 10, 5: 330–335)

Piśmiennictwo

1. Thompson T., Evans W. Paradoxical embolism. *QJ Med.* 1930; 23: 135–150.
2. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. 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: 17–20.
3. Seetharaman S., Lams B., Rudd A., Birns J. Pulmonary and paradoxical embolism with platypnoea-orthodeoxia. *Br. J. Hosp. Med.* 2011; 72: 652–653.
4. Kasper W., Geibel A., Tiede N., Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 561–564.
5. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W. i wsp. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–1951.
6. Clergeau M.R., Hamon M., Morello R. i wsp. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009; 40: 3758–3762.
7. Doyen D., Castellani M., Mocerri P. i wsp. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest* 2014; 146: 967–973.
8. Goliszek S., Wiśniewska M., Kurnicka K. i wsp. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb. Res.* 2014; 134: 1052–1056.
9. Stone D.A., Godard J., Corretti M.C. i wsp. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am. Heart J.* 1996; 131: 158–161.
10. Demkow M., Ruzylło W., Kepka C. i wsp. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 101–109.
11. Clarke N.R.A., Timperley J., Kelion A.D., Banning A.P. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur. J. Echocardiogr.* 2004; 5: 176–181.
12. Daniels C., Weytjens C., Cosyns B. i wsp. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur. J. Echocardiogr.* 2004; 5: 449–452.

13. Schuchlenz H.W., Saurer G., Weihs W. i wsp. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am. J. Med.* 2000; 109: 456–462.
14. 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.
15. Majumder S., Thom T., Dasanu C.A. Catastrophic arteriovenous thromboembolism as initial manifestation of pancreatic cancer. *JOP* 2012; 13: 231–234.
16. Moon-Sik P., Jong-Pil P., So-Hee Y. i wsp. A case of cryptogenic stroke associated with patent foramen ovale coexisting with pulmonary embolism, deep vein thromboses and renal artery infarctions. *Korean Circ. J.* 2012; 42: 853–856.
17. Islam M.A., Khalighi K., Goldstein J.E., Raso J. Paradoxical embolism – report of a case involving four organ systems. *J. Emerg. Med.* 2000; 19: 31–34.
18. Lövblad K.O., Laubach H.J., Baird A.E. i wsp. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 1061–1066.
19. Rosenberger R., Wojtek P., Konopka M. i wsp. Kliniczne zastosowanie obrazowania perfuzyjnego tomografii komputerowej oraz obrazowania dyfuzyjnego i perfuzyjnego rezonansu magnetycznego w wykrywaniu wczesnych zmian w udarze niedokrwiennym mózgu. *Udar Mózgu* 2004; 6: 71–78.
20. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. i wsp. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3069.
21. Meyer G., Vicaut E., Danays T. i wsp. Fibrinolysis for patients with Intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1402–1411.
22. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1118–1123.
23. Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D. i wsp. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. *Lancet* 1999; 354: 716–722.
24. Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am. J. Hematol.* 2012; 87 (supl. 1): S63–S67.
25. Rigatelli G., Dell'Avvocata F., Giordan M. i wsp. Embolic implications of combined risk factors in patients with patent foramen ovale (the CARPE criteria): consideration for primary prevention closure? *J. Interv. Cardiol.* 2009; 22: 398–403.
26. Tanislav C., Puisse M., Pabst W. i wsp. High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2011; 42: 822–844.
27. Furlan A.J., Reisman M., Massaro J.; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 991–999.
28. Carroll J.D., Saver J.L., Thaler D.E. i wsp.; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1092–1100.
29. Meier B., Kalesan B., Mattle H.P. i wsp.; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1083–1091.
30. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.