



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΙΚΤΟΥ ΩΘΕΙΔΟΥΣ ΤΡΗΜΑΤΟΣ"

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΚΟΥΤΡΑ

Ειδικού Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

***«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη &
διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»***

Λάρισα, 2017

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Θωμάς Τέγος**, Επικ. Καθηγητής Νευρολογίας, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης - **(Επιβλέπων)**
2. **Δρ. Νικόλαος Ρούσας**, Αγγειοχειρουργός Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν.Λάρισας
3. **Δρ. Γεώργιος Κούβελος**, Αγγειοχειρουργός Επικ. Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν.Λάρισας
Δρ. Χρήστος Καραθάνος, Αγγειοχειρουργός Επικ. Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν.Λάρισας **(Αναπληρωματικό μέλος)**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στα παιδιά μου Πέτρο και Χάρη και στη γυναίκα μου.

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ

ICC: ΔΙΕΘΝΗ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

MES: ΜΙΚΡΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΣΗΜΑΤΑ

PFO: ΑΝΟΙΚΤΟ ΟΩΕΙΔΕΣ ΤΡΗΜΑ

RLS: ΔΕΞΙΟ-ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

SLS: ΛΟΓΑΡΙΘΜΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΤΟΥ SPENCER

TCD: ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ DOPPLER

c-TCD: ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ DOPPLER
ΑΝΤΙΘΕΣΗΣ

TEE: ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

TMD: ΔΙΑΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΟ DOPPLER

TTE: ΔΙΑΘΩΡΑΚΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Περίληψη

Το διακρανιακόDoppler (TCD) αποτελεί μια χαμηλού κόστους, μη επεμβατική, ανώδυνη και πραγματικού χρόνου εξέταση που τα τελευταία χρόνια βρίσκει αρκετές εφαρμογές στην διάγνωση και μελέτη αρκετών κλινικών καταστάσεων. Η χρήση των σκιαγραφικών μέσων αντίθεσης σε συνδυασμό με την διακράνιο υπερηχογραφία (c-TCD,contrast TCD) αποτελεί μια αξιόπιστη συμπληρωματική διαγνωστική εξέταση του διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος (TEE) στην ανίχνευση των ασθενών με ανοικτό ωοειδές τρήμα (PFO) καθώς και άλλων εξωκαρδιακών δεξιό – αριστερών επικοινωνιών (RLS). Τα σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης που είναι μίγμα φυσιολογικού ορού/αέρα χορηγούνται ενδοφλεβίως και δεν μπορούν να περάσουν στην πνευμονική κυκλοφορία. Όταν υπάρχει RLS το σκιαγραφικό μέσο αντίθεσης παρακάμπτει την πνευμονική κυκλοφορία και προκαλεί μικροκρεμβολικά σήματα (MES) στην συστηματική και εγκεφαλική κυκλοφορία που ανιχνεύονται με το TCD. Τα δύο σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης που χρησιμοποιούνται είναι το αναδευθέν μίγμα φυσιολογικού ορού / αέρα και το διάλυμα με D-γαλακτόζη (Echovist). Στη συνέχεια εντοπίζεται μέσω του διακροταφικού ακουστικού παράθυρου, τουλάχιστο μια εκ των δύο μέσων εγκεφαλικών αρτηριών και ακολουθεί καταγραφή και αποθήκευση των MES εντός του φασματικού σήματος Doppler. Σημειώνεται επίσης, η χρονική στιγμή εμφάνισης και ο αριθμός των μικροεμβολικών σημάτων, για να γίνει εκτίμηση της λειτουργικότητας και του μεγέθους της RLS. Η εξέταση έχει μεγαλύτερη ευαισθησία εάν γίνει καταγραφή των MES εντός του φασματικού σήματος και των δυο μέσων εγκεφαλικών αρτηριών. Στην περίπτωση που το αποτέλεσμα είναι αρνητικό η εξέταση επαναλαμβάνεται υποβάλλοντας τον ασθενή σε δοκιμασία Valsava. Συγκρινόμενο με το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ο

διακρανιακός υπέρηχος είναι πιο φιλικός για τους ασθενείς, κάνει ευκολότερη την ανίχνευση των δεξιό-αριστερών επικοινωνιών και επιτρέπει την ανίχνευση των εξωκαρδιακών RLS. Παρ' όλα αυτά, το c-TCD δεν είναι δυνατό να εντοπίσει τη θέση των RLS, γι' αυτό το λόγο το c-TEE και το c-TCD είναι αλληλοσυμπληρούμενες μέθοδοι ανίχνευσης του PFO. Πρέπει λοιπόν να χρησιμοποιούνται από κοινού, διότι αυξάνουν τη διαγνωστική ακρίβεια στον εντοπισμό του PFO και των άλλων τύπων RLS.

Περιεχόμενα

Διακρανιακός υπέρηχος. Γενικά στοιχεία.....	8
Η διακράνιος υπερηχογραφική εξέταση.....	8
Ανοικτό ωοειδές τρήμα PFO – Κλινική σημασία.....	12
Ανατομικά στοιχεία.....	14
Παθοφυσιολογία.....	16
Μέθοδοι ανίχνευσης του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος.....	17
Ποσοτικοποίηση - βαθμολόγηση της επικοινωνίας.....	22
Συμπέρασμα.....	25
Βιβλιογραφία.....	Σ
φάσμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	26

Διακρανιακός υπέρηχος. Γενικά στοιχεία.

Η απεικόνιση των ενδοκρανιακών εγκεφαλικών αρτηριών, φλεβών και κόλπων γίνεται με την βοήθεια του διακρανιακού Doppler. Η διακράνιος υπερηχογραφία βασίζεται στο φαινόμενο Doppler, σύμφωνα με το οποίο η συχνότητα από μια κινούμενη πηγή συχνοτήτων παρατηρείται ως υψηλότερη όταν η πηγή πλησιάζει τον παρατηρητή και ως χαμηλότερη όταν απομακρύνεται από αυτόν (Doppler 1842). Για τον υπολογισμό της ταχύτητας της αιματικής ροής στις εγκεφαλικές αρτηρίες, μετράται η μεταβολή της συχνότητας μεταξύ των εκπεμπόμενων υπερήχων από τον ηχοβολέα που βρίσκεται τοποθετημένος στην κροταφική περιοχή (διακροταφικό παράθυρο) του ασθενούς και της ανάκλασης των υπερήχων από τα ερυθρά αιμοσφαίρια που κινούνται μέσα στις εγκεφαλικές αρτηρίες.

Η διακράνιος υπερηχογραφική εξέταση

Οι πρώτες καταγραφές διακρανιακού υπερήχου έγιναν το 1982 από τον Aaslid. Η εξέταση γίνεται με την χρήση 2 MHz κεφαλής υπερήχου. Οι κεφαλές υψηλών συχνοτήτων που χρησιμοποιούμε στις μελέτες των εξωκρανιακών αγγείων δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν λόγω της χαμηλής διείσδυσης διαμέσου των οστών του κρανίου [1, 2]. Επιπλέον, με τη χρήση των κεφαλών χαμηλών συχνοτήτων είναι δυνατή η ηχοβολήση των εγκεφαλικών αρτηριών μόνο σε περιοχές που τα οστά έχουν μικρό πάχος και είναι γνωστές ως ακουστικά παράθυρα. Επομένως, η καλή γνώση της ανατομίας και των εγκεφαλικών αγγείων που ανιχνεύονται από κάθε ακουστικό παράθυρο, καθώς και οι ταχύτητες αιματικής ροής για το κάθε εγκεφαλικό

αγγείο είναι πολύ σημαντικές για την επίτευξη σωστών μετρήσεων [1, 3, 4].



Εικόνα 1. Τα τέσσερα κύρια ακουστικά παράθυρα του c-TCD. Α) το διακροταφικό, Β) το υπογνάθιο, C) το διαβολβικό και D) το δαινιακό.

Γενικά, υπάρχουν τέσσερα κύρια ακουστικά παράθυρα (Εικ. 1): (1) Το διακροταφικό παράθυρο [5], (2) το διαβολβικό παράθυρο [6], (3) το υπογνάθιο παράθυρο και (4) το δαινιακό παράθυρο. Παρ' όλο που κάθε παράθυρο έχει πλεονεκτήματα και ενδείξεις για την ηχοβόληση συγκεκριμένων εγκεφαλικών αρτηριών, μια πλήρης εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει μετρήσεις από όλα τα παράθυρα καθώς και την ανάδειξη της αιματικής ροής σε

κάθε μεγάλο κλάδο του κύκλου του Willis [7- 9]. Οι αρτηριακοί κλάδοι του κύκλου του Willis αναγνωρίζονται χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα κριτήρια: (1) η κατεύθυνση του ηχοβολέα στο ακουστικό παράθυρο, (2) η κατεύθυνση της αιματικής ροής σε σχέση με τον ηχοβολέα, (3) το βάθος που ηχοβολείται το αγγείο και (4) στις δύσκολες περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η διάκριση της πρόσθιας από την οπίσθια κυκλοφορία, θα πρέπει να καταγράφεται η απόκριση της αιματικής ροής στις μαλάξεις της καρωτίδας και των σπονδυλικών αρτηριών.

Το διακροταφικό παράθυρο αποτελείται από το πρόσθιο, το μέσο και το οπίσθιο παράθυρο. Παρόλα αυτά, στην πράξη υπάρχει μόνο ένα χρήσιμο παράθυρο. Διαμέσου αυτού, μπορεί να εντοπιστεί η διακλάδωση της έσω καρωτίδας σε πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία σε βάθος 55 με 65 mm με ταυτόχρονη καταγραφή της ροής προς τον ηχοβολέα όταν απεικονίζεται η μέση εγκεφαλική αρτηρία και με απομάκρυνση από τον ηχοβολέα όταν απεικονίζεται η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία.

Το τέλος της έσω καρωτίδος, είναι ένα ανατομικά στοιχείο που βοηθά στον εντοπισμό της πρόσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Η μέση εγκεφαλική αρτηρία μπορεί να απεικονιστεί σε βάθος 35 έως 55 mm και ακολουθεί μια προσθιοπλάγια πορεία μετά την έκφυση της από την έσω καρωτίδα. Η ροή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία πρέπει να είναι με κατεύθυνση προς τον ηχοβολέα έως του σημείου του τριχασμού της, που η ροή της γίνεται αμφίδρομη. Η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία(τμήμα A1) μπορεί να απεικονιστεί σε βάθος από 60 έως 70 mm και ξεκινά την πορεία της προς τα πρόσω και έσω μετά τον διχασμό της έσω καρωτίδας. Η ροή στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία θα πρέπει να απομακρύνεται από τον ηχοβολέα [5, 10].

Η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία μπορεί επίσης να ηχοβοληθεί διαμέσου του διακροταφικού παράθυρου. Σε γενικές γραμμές

εντοπίζεται 1 με 2 cm οπισθίως από τον διχασμό της έσω καρωτίδος αλλά στο ίδιο επίπεδο με τον κύκλο του Willis. Η ροή στο εγγύς τμήμα της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (τμήμα P1) είναι με κατεύθυνση προς τον ηχοβολέα και στην άπω οπίσθια εγκεφαλική (τμήμα P2) με αντίθετη κατεύθυνση. Τα δυο τμήματα της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας(τμήμα P1, τμήμα P2) διαχωρίζονται από την έκφυση της οπίσθιας αναστομωτικής αρτηρίας.

Το διαβολβικό παράθυρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξέταση της έσω καρωτίδας στην περιοχή του καρωτιδικού σιφωνίου και της οφθαλμικής αρτηρίας. Ο ηχοβολέας τοποθετείται πάνω στο κλειστό βλέφαρο και η ισχύς της ηχητικής δέσμης ελαττώνεται κάτω από 10% της μέγιστης ισχύος για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τραυματισμού του οφθαλμικού φακού. Επιπρόσθετα με τη ποσοτική μείωση της ενέργειας θα πρέπει και η συνολική χρονική διάρκεια της ηχοβολησης να είναι σχετικά σύντομη, για να αποφευχθούν περαιτέρω βλάβες των ιστών [11]. Ο ηχοβολέας τοποθετείται με κατεύθυνση προς το οπτικό τρήμα σε βάθος από 55 έως 70mm για να ηχοβοληθεί το καρωτιδικό σιφώνιο. Η κατεύθυνση της ροής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση των διαφόρων τμημάτων του σιφωνίου(τρία τμήματα: υπερκλινοειδές, γόνατος, παραεφίπιακό). Η οφθαλμική αρτηρία μπορεί να ανιχνευθεί σε βάθος από 40 έως 50mm. Η ροή στην οφθαλμική αρτηρία θα πρέπει να είναι προς τον ηχοβολέα.

Το διαινιακό παράθυρο με κάμψη του αυχένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ηχοβοληθούν η βασική και οι σπονδυλικές αρτηρίες(ενδοκράνια μοίρα). Η βασική αρτηρία ανιχνεύεται τυπικά σε βάθος από 80 έως 115 mm. Παρ' όλο που η βασική αρτηρία ανιχνεύεται με τον ηχοβολέα κατευθυνόμενο προς την μέση γραμμή, οι σπονδυλικές αρτηρίες απεικονίζονται

καλύτερα με ήπια στροφή του ηχοβολέα προς τα έξω σε βάθος από 60 έως 70 mm. Η ροή εντός της βασικής και των σπονδυλικών αρτηριών είναι τυπικά με κατεύθυνση που απομακρύνεται από τον ηχοβολέα.

Το υπογνάθιο παράθυρο είναι στη γωνία της κάτω γνάθου και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του άπω τμήματος της έσω καρωτίδας στον αυχένα σε βάθος από 40 έως 60 mm. Η ροή σε αυτό το σημείο είναι συνήθως με κατεύθυνση που απομακρύνεται από τον ηχοβολέα.

Το μετωπιαίο παράθυρο χρησιμοποιείται σπάνια για την ανίχνευση εγκεφαλικών αγγείων σε ειδικές περιπτώσεις [12].

Ανοικτό ωοειδές τρήμα PFO – Κλινική σημασία

Το 1877 ο Cohnheim [13] περιέγραψε την παράδοση εμβολή σε συνδυασμό με το ανοικτό ωοειδές τρήμα. Έκτοτε, η κλινική σημασία αυτής της συγγενούς καρδιακής ανωμαλίας αποτελεί ένα μεγάλο θέμα αντιπαράθεσης στην ιατρική κοινότητα. Μια μεγάλη σειρά μελετών έχουν αποδείξει την αυξημένη επίπτωση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε ασθενείς με κρυπτογενή εγκεφαλικά επεισόδια σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό [14]. Επίσης, έχει βρεθεί ότι 40% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 55 ετών είναι κρυπτογενή [15, 16]. Ως κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που λαμβάνει χώρα χωρίς την ύπαρξη φανεράς αιτίας, όπως εμβολικής νόσου ή αθηρωματικής νόσου των μεγάλων αγγείων. Επιπλέον, έχουν συσχετιστεί με το ανοικτό ωοειδές τρήμα, η ανθεκτική υποξαιμία σαν επακόλουθο εμφράγματος της δεξιάς κοιλίας ή σοβαρής πνευμονικής νόσου, το σπάνιο σύνδρομο πλατύπνοιας και τα νευρολογικά συμπτώματα της νόσου αποσυμπίεσης

στους δύτες [17-19]. Επίσης η ημικρανία με αύρα που παρατηρείται στο 8-13% του γενικού πληθυσμού [20, 21], έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος [22], παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι ακόμη καλά κατανοητός.

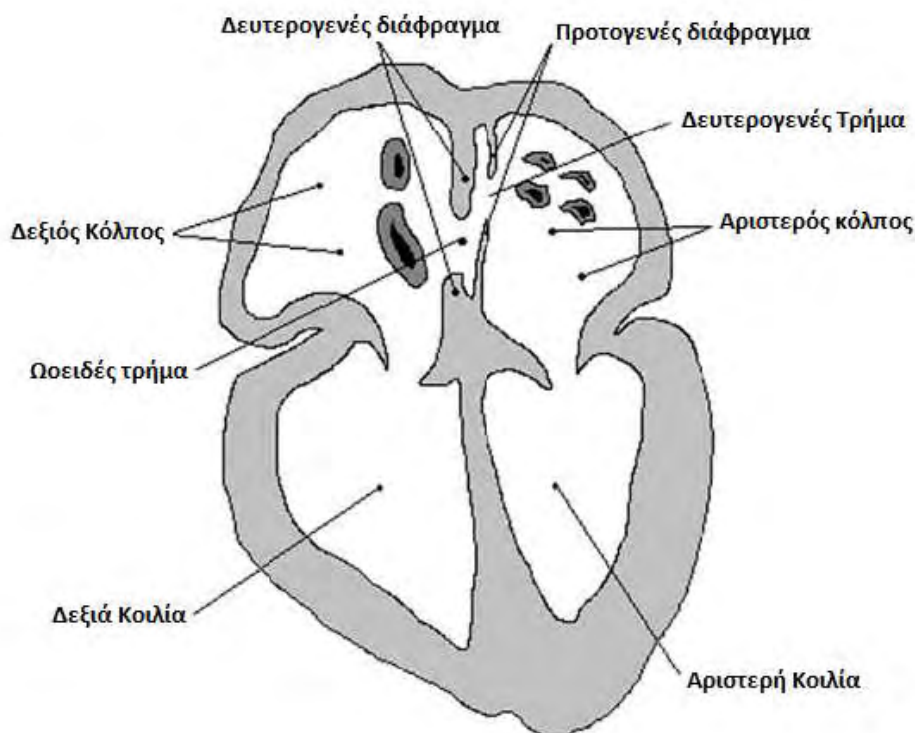
Φαίνεται, ότι η ύπαρξη παροδικής ή μόνιμης δεξιό-αριστερής επικοινωνίας είναι η αιτία των κλινικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με PFO. Αυτή η επικοινωνία στο ύψος των καρδιακών κόλπων, επιτρέπει σε θρόμβους από το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω ακρών και των φλεβών της πυέλου να παρακάμψουν την πνευμονική κυκλοφορία και να βρεθούν στη συστηματική. Αρκετές καρδιακές (μεσοκοιλιακά και μεσοκοιλιακά ελλείμματα) και εξωκαρδιακές (πνευμονικές αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες) συγγενείς ανωμαλίες μπορούν να ευθύνονται για την δεξιό-αριστερή επικοινωνία. Ωστόσο, το ανοικτό ωοειδές τρήμα (PFO) είναι η συχνότερη συγγενής ανωμαλία που ευθύνεται για την ύπαρξη δεξιό-αριστερής επικοινωνίας (RLS) με επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό που κυμαίνεται από 25% έως 30% [23 - 26]. Ειδικότερα, το PFO διαγιγνώσκεται στο 34% των ασθενών ηλικίας έως 30 ετών, στο 25% των ασθενών μεταξύ 30 και 80 ετών και τέλος στο 20% των ασθενών άνω των 80 ετών. Έχει δε παρατηρηθεί ότι οι διαστάσεις του ελλείμματος αυξάνουν προοδευτικά από 3,4 mm στην πρώτη δεκαετία της ζωής σε 5,8 mm μετά τα 80 έτη [27].

Η διάγνωση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος δεν μπορεί να γίνει με την κλινική εξέταση, και γι αυτό είναι απαραίτητη η χρήση του διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος (TEE) μέσω σκιαγραφικής αντίθεσης, που αποτελεί και την εξέταση εκλογής “gold standard” για την διάγνωση των καρδιακών επικοινωνιών (RLS) [24 - 32]. Οι δεξιό-αριστερές επικοινωνίες που εντοπίζονται στην καρδιά, μπορούν επίσης να ανιχνευθούν και με την χρήση του διακρανιακού υπερήχου ενισχυμένου με

σκιαγραφικό μέσο αντίθεσης (c-TCD) [33 - 39]. Επιπλέον, η χρήση του διακρανιακού υπερήχου, έχει αποδείξει την αξία του στην διάγνωση των εξωκαρδιακών δεξιό-αριστερών επικοινωνιών [33, 35, 40] και γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν συμπλήρωμα του διοισοφάγειο υπερηχογραφήματος.

Ανατομικά στοιχεία

Ο σχηματισμός της καρδιάς λαμβάνει χώρα κατά την τρίτη εβδομάδα της κύησης. Ήδη από την πέμπτη εβδομάδα υφίσταται ένα λειτουργικό καρδιαγγειακό σύστημα. Σαν αποτέλεσμα διαφόρων εσωτερικών και εξωτερικών μεταμορφώσεων κατά την πέμπτη και έκτη εβδομάδα της κύησης ο αρχικός καρδιακός σωλήνας διαμορφώνεται σε διάφορες κοιλότητες. Η δημιουργία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ξεκινά με την ανάπτυξη μιας λεπτής μεμβράνης, του πρωτογενούς διαφράγματος, που αναπτύσσεται από το άνω οπίσθιο τοίχωμα με κατεύθυνση προς την κολποκοιλιακή αύλακα (Εικόνα 1). Τα δύο στόμια, το πρωτογενές και μετά την εξαφάνιση του πρωτογενούς, το δευτερογενές, διατηρούν μια επικοινωνία μεταξύ των δύο κόλπων. Μια δεύτερη μεμβράνη, το δευτερογενές διάφραγμα, που αναδύεται από τη δεξιά πλευρά του πρωτογενούς διαφράγματος, θα καλύψει πλήρως το πρωτογενές εκτός από μια περιοχή πολύ κοντά στην κάτω κοίλη φλέβα, το λεγόμενο ωοειδές τρήμα. Τόσο το ωοειδές τρήμα όσο και το δευτερογενές στόμιο συνεχίζουν να επιτρέπουν τη δίοδο του αίματος από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο μέχρι τη στιγμή που οι δύο αυτές μεμβράνες θα ενωθούν. Μετά τη γέννηση η πίεση στον αριστερό κόλπο αυξάνει και πιέζει την



Εικόνα 1. Διατομή της καρδιάς με ανοικτό ωοειδές τρήμα. Απεικονίζονται όλες οι δομές που ενέχονται στη δεξιό-αριστερή επικοινωνία. Πρωτογενές και δευτερογενές διάφραγμα, το ωοειδές τρήμα και το δευτερογενές τρήμα.

λεπτή αριστερή πλευρά του πρωτογενούς διαφράγματος επάνω στην παχύτερη δεξιά πλευρά του δευτερογενούς διαφράγματος. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται το λειτουργικό κλείσιμο του ωοειδούς τρήματος. Το ανατομικό κλείσιμο στην πλειοψηφία των ανθρώπων επιτυγχάνεται αργότερα, στην βρεφική ηλικία.

Παθοφυσιολογία

Η αύξηση των πιέσεων στο δεξιό κόλπο κατά τη δοκιμασία Valsava (π.χ. βήχας, αφόδευση) μπορεί να προκαλέσει παροδική δεξιό-αριστερή επικοινωνία στους ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα. Σε ασθενείς με σοβαρή νόσο των πνευμόνων και σε αυτούς μετά από έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας μπορεί να αναπτυχθούν μόνιμες διαφορές πίεσης μεταξύ του δεξιού και του αριστερού κόλπου. Στις περιπτώσεις αυτές αναπτύσσεται υποοξυγοναιμία, η οποία δεν ανταποκρίνεται στην θεραπευτική χορήγηση οξυγόνου. Σε ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα και φυσιολογικές ενδοκαρδιακές πιέσεις το PFO λειτουργεί σαν βαλβίδα και επιτρέπει την βραχείας διάρκειας μεσοκοιλιακή επικοινωνία κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου, ακόμη και χωρίς την παρουσία εκλυτικού αιτίου [41].

Η τοπική δημιουργία αερίων κυρίως στον λιπώδη ιστό και η εμβολή με αέρα είναι οι αιτίες της νόσου αποσυμπίεσης και της εγκεφαλικής ισχαιμίας στους δύτες. Είναι πολύ πιθανό η παράδοση εμβολή από φυσαλίδες αέρα στο φλεβικό αίμα να συμβαίνει στους δύτες με PFO και έτσι να αυξάνει την πιθανότητα της νόσου αποσυμπίεσης.

Η παράδοση εμβολή και οι εναλλαγές στον κορεσμό οξυγόνου μπορεί να είναι ο παθογενετικός μηχανισμός των ημικρανιών με αύρα [42, 43]. Ενδέχεται και η προώθηση της σεροτονίνης από την πνευμονική στην συστηματική κυκλοφορία να λειτουργεί ως γενεσιουργός αιτία των ημικρανιών [87]. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός και ο ρόλος των δεξιό-αριστερών επικοινωνιών στο σύνδρομο πλατύπνοιας δεν είναι ακόμη καλά κατανοήτος.

Μέθοδοι ανίχνευσης του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος

Η ισχύουσα εξέταση εκλογής “Gold standard” για την ανίχνευση του PFO είναι το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης (c-TEE) που επιτρέπει την λεπτομερή μορφολογική περιγραφή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, την ποσοτικοποίηση του βαθμού της ενδοκαρδιακής επικοινωνίας και την απεικόνιση της ανατομίας των καρδιακών κόλπων [44]. Πρέπει να σημειωθεί ότι, μικροφυσαλίδες με διάμετρο μεγαλύτερη των 9-18 μm , δεν μπορούν να διέλθουν από το τριχοειδικό πνευμονικό δίκτυο. Έτσι η παρουσία μικροφυσαλίδων στη συστηματική κυκλοφορία μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης από μια περιφερική φλέβα, υποδηλώνει την ύπαρξη RLS. Επίσης ανατομικές ιδιαιτερότητες του PFO, όπως π.χ. μια διάμετρος μεγαλύτερη από 4 mm ή η παρουσία μεσοκοιλιακού ανευρύσματος, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη επανεμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου και αποτελούν χρήσιμες πληροφορίες για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων [45]. Συγκρινόμενο με υλικό νεκροτομικών μελετών το c-TEE δείχνει ευαισθησία και ειδικότητα, 89% και 100% αντίστοιχα, ενώ για το έγχρωμο διοισοφάγειο Doppler, τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα είναι 100% [46]. Η ευαισθησία του c-TEE στην ανίχνευση του PFO μπορεί να αυξηθεί με τον χειρισμό Valsava, ωστόσο ο χειρισμός Valsava κατά τη διάρκεια του TEE μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμος λόγω της καταστολής που συχνά απαιτείται στους ασθενείς που υποβάλλονται στην εξέταση.

Ο διαθωρακικός υπέρηχος χρησιμοποιείται επίσης στην ανίχνευση του PFO αλλά η ευαισθησία και η ειδικότητα του είναι μειωμένες λόγω της μη ευκρινούς απεικόνισης της καρδιάς [47]. Αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν το διαθωρακικό

υπέρηχο στην ανίχνευση του PFO δείχνουν χαμηλή ευαισθησία (47-75%), με ειδικότητα 92-100% συγκρινόμενες με το TEE [47 - 49]. Μια νεότερη διαθωρακική μέθοδος, το λεγόμενο διαμιτροειδικό Doppler (TMD) υπόσχεται να αυξήσει την ευαισθησία στην ανίχνευση των RLS στο 94% λόγω της καλύτερης ανίχνευσης των φυσαλίδων για τους ασθενείς χωρίς καλό διαθωρακικό παράθυρο [49].

Ο διακρανιακός υπέρηχος είναι συγκρίσιμος με το c-TEE στην ανίχνευση των δεξιό-αριστερών επικοινωνιών που σχετίζονται με PFO [50]. Η ευαισθησία του διακρανιακού υπερήχου κυμαίνεται από 68-100% και η ειδικότητα από 55-100% [47, 51-54]. Ο διακρανιακός υπέρηχος με χρήση σκιαγραφικού μέσου (c-TCD) δεν απαιτεί ο ασθενής να είναι υπό καταστολή, έτσι είναι εφικτή η συνεργασία κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsava. Παρ' όλα αυτά η χρήση του δεν μας προσφέρει καμία πληροφορία σχετικά με τη μορφολογία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το μέγεθος του ωοειδούς τρήματος. Η ανίχνευση μιας RLS με το c-TCD δεν συνεπάγεται και την ύπαρξη PFO, μιας και η επικοινωνία μπορεί να είναι συνέπεια ενός μεσοκοιλιακού ελλείμματος ή μιας πνευμονικής αρτηριοφλεβικής ανωμαλίας. Το διοισοφαγείο υπερηχογράφημα TEE με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης είναι το πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση του PFO, ακολουθούμενο από το c-TCD και το c-TTE [55].

Ανίχνευση των δεξιό-αριστερών επικοινωνιών με την χρήση του c-TCD

Το 2000 οι Jauss M. και Zanette E. πρότειναν έναν συγκεκριμένο πρωτόκολλο εξέτασης για την ανίχνευση των ασθενών με RLS χρησιμοποιώντας τον c-TCD [56]. Ο ασθενής

θα πρέπει να είναι κλινήρης με το άνω άκρο σε οριζόντια θέση και θα πρέπει να τοποθετείται στο αντιβράχιο φλεβική γραμμή συνδεδεμένη με φυσιολογικό ορό για τη διατήρηση της γραμμής. Κατόπιν πρέπει να γίνεται ηχοβόληση τουλάχιστον μιας μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με χρήση του διακρανιακού υπέρηχου. Συχνά όμως δεν είναι εφικτή η ηχοβόληση διαμέσου των διακροταφικών ακουστικών παραθύρων. Παράγοντες όπως, η αυξημένη ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα έχουν συσχετιστεί με ανεπαρκή διακροταφικά παράθυρα [57, 58]. Επίσης η ικανότητα επίτευξης ακριβών μετρήσεων από ένα μεμονωμένο ακουστικό παράθυρο μπορεί να επηρεαστεί από την ασυμμετρία μεταξύ αριστερής και δεξιάς εγκεφαλικής κυκλοφορίας, όπως ακριβώς μπορεί να παρατηρηθεί και με τη νόσο των καρωτίδων [59, 60]. Μια εναλλακτική μέθοδος εκτίμησης των RLS στις περιπτώσεις που τα διακροταφικά παράθυρα είναι ανεπαρκή, είναι η ηχοβόληση της σπονδυλοβασικής κυκλοφορίας διαμέσου του διαινιακού ακουστικού παραθύρου. Συγκρινόμενη με την μέση εγκεφαλική αρτηρία η ανίχνευσή του σπονδυλοβασικού συστήματος δείχνει ευαισθησία 57% και ειδικότητα 100% στη φάση ηρεμίας, 84% ευαισθησία και 100% ειδικότητα μετά από δοκιμασία Valsava [61]. Ωστόσο πρόβλημα συνιστά η σταθεροποίηση του ηχοβολέα στην αυχενική περιοχή.

Το σκιαγραφικό μέσο αντίθεσης προετοιμάζεται χρησιμοποιώντας 9 ml ισοτονικού διαλύματος φυσιολογικού ορού και 1ml αέρα που αναμιγνύονται με τη βοήθεια ενός φλεβοκαθετήρα τριπλού αυλού (three way) μεταξύ δύο συρίγγων των 10 ml, τουλάχιστον δέκα φορές και στη συνέχεια το μείγμα εγχέεται bolus ενδοφλέβια. Θα πρέπει να προτιμώνται φλεβοκαθετήρες 18 gauge έναντι των 20 gauge φλεβοκαθετήρων, γιατί έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την ευαισθησία της εξέτασης [62]. Η εξέταση επαναλαμβάνεται μετά από δοκιμασία Valsava και το σκιαγραφικό μέσο εγχύεται

5 sec πριν την έναρξη της. Η συνολική διάρκεια της δοκιμασίας Valsava πρέπει να είναι 10 sec. Ο ασθενής πρέπει να αρχίζει την δοκιμασία Valsava όταν του το ζητήσει ο εξεταστής. Θα πρέπει να καταγράφεται ο χρόνος εμφάνισης των πρώτων μικροεμβολικών σημάτων (MES) στο επίπεδο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Τα χρονικά διαστήματα που έχουν προταθεί για τον χρόνο που απαιτείται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου έως την απεικόνιση των μικροφυσαλίδων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία είναι 6 καρδιακοί κύκλοι [33], 10 [63], 15 [64], 20 [65], 22 [34] και 25 sec [66]. Ο χρόνος που απαιτείται για το σκιαγραφικό μέσο να περάσει από τη φλέβα του αντιβραχίου στη μέση εγκεφαλική αρτηρία είναι περίπου 11 sec διαμέσου μιας ενδοκαρδιακής επικοινωνίας και περίπου 14 sec για τη διάβαση του διαμέσου μιας πνευμονικής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας [67]. Μια αλληλοεπικάλυψη των χρονικών διαστημάτων για τις καρδιακές και πνευμονικές επικοινωνίες φαίνεται ότι υπάρχει και κάνει αδύνατο το διαχωρισμό μεταξύ των δύο καταστάσεων [68].

Αρκετές βελτιώσεις έχουν προταθεί στη μεθοδολογία εκτέλεσης του πρωτοκόλλου προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία του TCD. Συστάσεις όπως:

- Εκτέλεση της διαδικασίας δύο φορές στην ύπτια θέση.
- Χρήση 10 ml σκιαγραφικού μέσου είτε φυσιολογικού ορού είτε διάλυμα με βάση τη γαλακτόζη.
- 25-40 sec χρονικό παράθυρο για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών επικοινωνίας
- Χρήση αμφοτερόπλευρης καταγραφής
- Διενέργεια δοκιμασία Valsava για 5 sec, 5-10 sec μετά την έγχυση του σκιαγραφικού μέσου [56, 69-72].

Τα σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης με βάση τη γαλακτόζη (Echovist, Schering AG, Berlin, Germany) έχουν δείξει ότι προκαλούν περισσότερα MES απ' ό τι το μίγμα αέρα/φυσιολογικού ορού [73, 74]. Παρ' όλα αυτά τέτοια σκιαγραφικά μέσα με βάση τη γαλακτόζη δεν έχουν πάρει έγκριση στις ΗΠΑ. Αμφότερα τα σκιαγραφικά μέσα είναι αξιόπιστα σε σχέση με την ευαισθησία και την ειδικότητα όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την δοκιμασία Valsava. Η ευαισθησία και η ειδικότητα φτάνουν το 100% τόσο για το μίγμα φυσιολογικού ορού/αέρα, όσο και για το Echovist. Απευθείας σύγκριση των δυο σκιαγραφικών μέσων αντίθεσης δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ειδικότητα [75, 76]. Εν τούτοις και στις δυο μελέτες με την χρήση του Echovist ανιχνευτήκαν περισσότερες μικροφουσαλίδες ακόμη και όταν χρησιμοποιήθηκε μικρότερη δόση (5ml) σε σύγκριση με τα (10ml) του μίγματος φυσιολογικού ορού/αέρα. Η εκτεταμένη χρήση του Echovist δεν ανέδειξε καμία ανησυχία για την ασφάλεια, όταν χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δοσολογίες [77]. Δεν υπάρχουν αναφορές για ανεπιθύμητες αντιδράσεις, μετά την χορήγηση μείγματος φυσιολογικού ορού /αέρα. Η ποσότητα του σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης και η θέση του ασθενούς μπορούν να επηρεάσουν τον αριθμό των MES [78, 79]. Ο αριθμός των μικροφουσαλίδων θα πρέπει ξεχωριστά να καταμετράται και να αξιολογείται, τόσο στην κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά την δοκιμασία Valsava.

Ο χρόνος στον οποίο γίνεται η χορήγηση με το μέσο αντίθεσης, σε σχέση με την έναρξη της δοκιμασίας Valsava, ποικίλλει από μελέτη σε μελέτη. Χορήγηση προ της δοκιμασίας Valsava [52, 66, 80], κατά την διάρκεια [67, 81, 82] ή κατά τον τερματισμό της [63]. Ο Zanette et al. [34] σύγκριναν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων μεθόδων χορήγησης και βρήκαν ότι, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, με διαπιστωμένη μέσω του ΤΕΕ, δεξιό-αριστερή επικοινωνία

εντοπίστηκαν όταν η χορήγηση του μίγματος φυσιολογικού ορού/αέρα χορηγήθηκε προ της δοκιμασίας. Παράλληλα μελέτες που έγιναν με την χορήγηση Echovist, αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα [39, 78]. Έχει λοιπόν προταθεί να αρχίζει η δοκιμασία Valsava 5 sec μετά την χορήγηση και να συνεχιστεί για τουλάχιστο άλλα 5 sec. Με τη βοήθεια του διαθωρακικού υπερήχου μπορεί να γίνει ανίχνευση του σκιαγραφικού μέσου στον δεξιό κόλπο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν σημείο εκκίνησης για τη δοκιμασία Valsava [83].

Ποσοτικοποίηση - βαθμολόγηση της επικοινωνίας

Υπάρχουν διαθέσιμα δύο συστήματα βαθμολόγησης για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση των δεξιό-αριστερών επικοινωνιών με τον διακρανιακό υπέρηχο. Η εκτίμηση του μεγέθους μπορεί να γίνει με το c-TCD μετρώντας των αριθμό των μικροφυσαλίδων που φτάνουν στη μέση εγκεφαλική αρτηρία μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης. Τα διεθνή κριτήρια ομοφωνίας (ICC) [56] έχουν τέσσερα επίπεδα κατηγοριοποίησης σύμφωνα με τον αριθμό των MES:

0 MES (αρνητικό αποτέλεσμα)

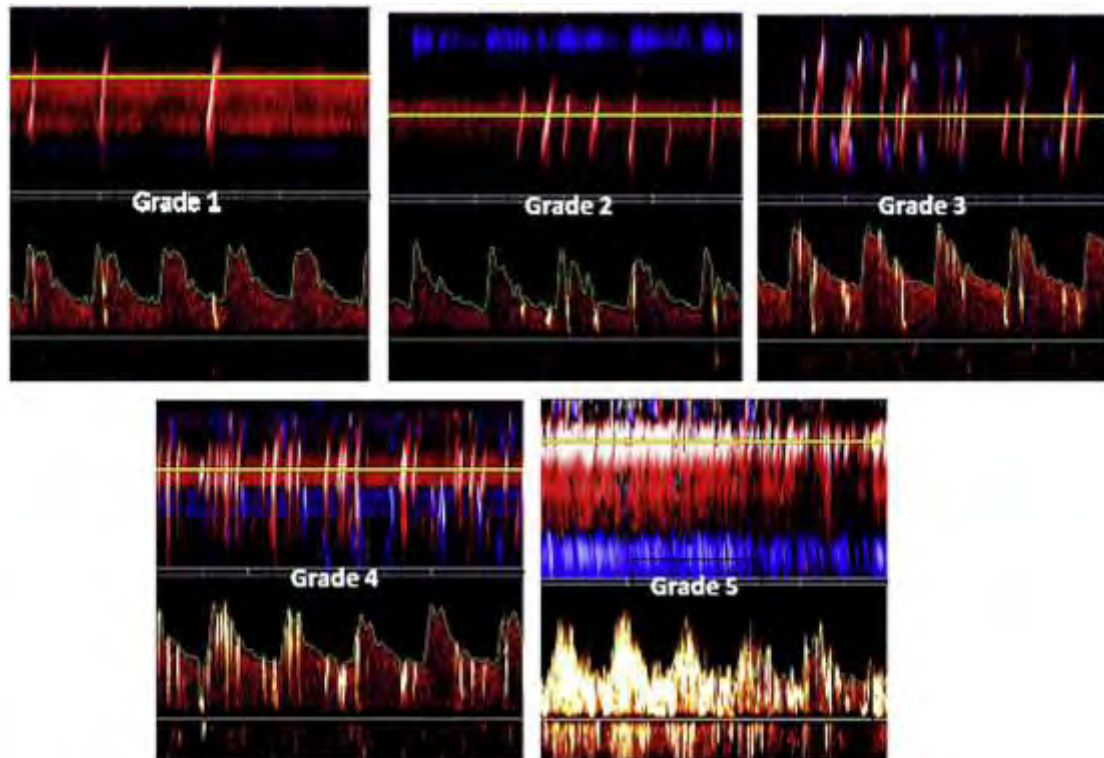
1-10 MES

>10 MES

καταιγισμός εμβόλων

Τα αποτελέσματα θα πρέπει να καταγράφονται ξεχωριστά, σε ηρεμία (φυσιολογική αναπνοή) και μετά από δοκιμασία Valsava. Από την άλλη μεριά η λογαριθμική κλίμακα του

Spencer (Εικ. 3 Spencer's Logarithmic Scale SLS) χρησιμοποιεί μια κλίμακα έξι βαθμίδων [83]:



Εικόνα 3. Παραδείγματα βαθμολόγησης της RLS σύμφωνα με την λογαριθμική κλίμακα του Spencer. Μπορεί κανείς να διαπιστώσει ότι, η ανίχνευση των μικροφυσαλλίδων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία είναι αρκετά εμφανής.

Αρνητική δοκιμασία (κανένα MES)

Grade I (1-10 MES)

Grade II (11-30 MES)

Grade III (31-100 MES)

Grade IV (101-300 MES) και

Grade V (>300 MES)

Ο ελάχιστος αριθμός MES που υποδηλώνει κλινικά σημαντική δεξιό-αριστερή επικοινωνία είναι αμφιλεγόμενος. Μια σύγκριση μεταξύ των ICC και των SLS συστημάτων βαθμονόμησης στην ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των μεγάλων και λειτουργικών RLS δείχνει ότι ο SLS grade >3 υποδηλώνει μεγάλα RLS και μειώνει την πιθανότητα ψευδών θετικών διαγνώσεων με το TCD όταν αυτό συγκρίνεται με το TEE [86].

Συμπέρασμα

Ο διακρανιακός υπέρηχος c-TCD είναι μια ευαίσθητη, χαμηλού κόστους, ανώδυνη, μη επεμβατική διαγνωστική εξέταση για την ανίχνευση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Σε συνδυασμό με την διοισοφάγειο υπερηχογραφία, που αποτελεί την εξέταση εκλογής για την μελέτη και διάγνωση των μεσοκολπικών ελλειμμάτων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση τόσο των ενδοκαρδιακών όσο και των εξωκαρδιακών δεξιό-αριστερών επικοινωνιών. Τέλος ο c-TCD λόγω της ευαισθησίας του στον εντοπισμό, ακόμη και μικρών επικοινωνιών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην παρακολούθηση των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος, για να εντοπιστούν τυχόν υπολειμματικές διαφυγές [84, 85].

Βιβλιογραφία

1. **De Witt LD, Wechsel LR.** Transcranial Doppler. Stroke. 1988; 19(7): 915-921.[PubMed: 2968690]
2. **Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H.** Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982; 57(6): 769 – 774. [PubMed: 7143059]
3. **Arnolds BJ, von Reutern GM.** Transcranial Doppler sonography. Examination technique and normal reference values. Ultrasound Med Biol. 1986; 12(2): 115 – 123 .[PubMed: 2943067]
4. **Hennerici M, Rautenberg W, Sitzler G, Schwartz A.** Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity – Part 1. Examination technique and normal values. Surg Neurol. 1987; 27(5): 439 – 448. [PubMed: 2951884]
5. **Aaslid, R.** Transcranial Doppler Sonography. New York: Springer – Verlag; 1986.
6. **Spencer MP, Whisler D.** Transorbital Doppler diagnosis of intracranial arterial stenosis. Stroke. 1986; 17(5): 916 – 921. [PubMed: 3532437]
7. **Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LK, et al.** American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I – test performance. J Neuroimaging. 2007; 17(1): 11 -18. [PubMed: 17238867]
8. **Tegeler, CH.; Babilikan, VL.; Gomes, CR., editors.** Neurosonology. St Louis, MO: Mosby- yearbook; 1996.
9. **Babilikan, V.; Wechsler, L., editors.** Transcranial Doppler Ultrasonography. 2 Walham, MA: Butterworth Heinmann; 1999.
10. **Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM.** Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. Ultrasound Med Biol. 1990; 16(8): 745-761. [PubMed: 2095006]
11. **Fish, P.** Physics and Instrumentation of Diagnostic Medical Ultrasound. Hoboken, NJ: Wiley; 1990
12. **Ralf W. Baumgartner (ed):** Handbook on Neurovascular Ultrasound. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2006, vol 21, pp 105-116.
13. **Cohnheim J:** Thrombose und Embolie: in Cohnheim J. (ed): Vorlesung über Allgemeine Pathologie. Berlin, Hirschwald, 1877, pp 134.

14. **Overell JR, Bone I, Lees KR:** Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55: 1172-1179.
15. **D'Andrea A, Calabrò R.** The diagnosis of cryptogenic stroke: Is the combined ultrasound approach the right choice? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12:527–9. [PubMed: 21720222]
16. **Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al.** Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: The PFO-ASA study. Atrial septal aneurysm. *Stroke.* 2002;33:706–11. [PubMed: 11872892]
17. **Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM:** Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;2:1302–1306.
18. **Seward JB, Hayes DL, Smith HC, Williams DE, Rosenow EC, Reeder GS, Piehler JM, Tajik AJ:** Platypnea-orthodeoxia: Clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59:221–231.
19. **Silver MT, Lieberman EH, Thibault GE:** Refractory hypoxemia in inferior myocardial infarction from right-to-left shunting through a patent foramen ovale: A case report and review of the literature.
20. **Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B.** patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69: 277-84
21. **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al.** Migraine prevalence, disease burden and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-9
22. **Wilmshurst P, Nightingale S.** Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)* 2001;100: 215-20
23. **Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD.** 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.
24. **Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD.** Patent foramen ovale: A review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:613–23. [PubMed: 11527606]
25. **Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al.** Patent foramen ovale: Current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1768–76. [PubMed: 16256883]
26. **Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al.** Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: Current

- understanding and management options. *Arch Intern Med.* 2004;164:950–6. [PubMed: 15136302]
27. **Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD.** 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. [PubMed: 6694427]
 28. **Belkin Rn, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U:** Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 1994;128:520-525.
 29. **Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY:** Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest* 1992;70:668-672
 30. **Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR:** Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:66-72
 31. **Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG:** Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J cardiol* 1992;70:668-672
 32. **Sun JP, Stewart WJ, Hanna J, Thomas JD:** Diagnosis of patent foramen ovale by contrast versus color Doppler transesophageal echocardiography: Relation to atrial size. *Am Heart J* 1996;131:239-244.
 33. **Klotzsch C, Janssen G, Berlitz P:** Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: Experience with 111 patients. *Neurology* 1994;44: 1603–1606.
 34. **Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F:** Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. *Stroke* 1996;27:2251–2255.
 35. **Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X:** Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997;38:21–25.
 36. **Telman G, Kouperberg E, Sprecher E, Yarnitsky D:** The positions of the patients in the diagnosis of patent foramen ovale by transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2003;13:356–358.
 37. **Jauss M, Zanette EM:** Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490–496.

38. **Droste DW, Reisener M, Kemeny V, Dittrich R, Schulte-Altdorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB:** Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999;30:1014–1018.
39. **Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittrich R, Ritter M, Moeller M, Freund M, Ringelstein EB:** Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33: 2211–2216.
40. **Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, Hilz MJ, Hecht M, Neundorfer B:** Detection of patent foramen ovale. Transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with ultrasound contrast media are ‘supplementary, not competing, diagnostic methods’. *Med Klin (Munich)* 1999;94:367–370.
41. **Strunk BL, Cheitlin MD, Stulbarg MS, Schiller NB:** Right- to-left interatrial shunting through a patent foramen ovale despite normal intracardiac pressures. *Am J Cardiol* 1987; 60:413-415.
42. **Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C:** Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327-330.
43. **Anzola GP, Magoni M, Guidani M, Rozzini L, Dalla Vota G:** Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: A transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52:1622-1626.
44. **Pearson AC, Tatineni S, et al.** Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardio* 1991;17: 66-72.
45. **González-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, Rubiera M, Gómez-Bosch Z, Rodríguez-Palomares JF, et al.** Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:133–9. [PubMed: 21277667]
46. **Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, et al.** Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996; 77:1202-9.
47. **Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, et al.** Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993; 24: 1020-4.
48. **Belkin Rn, Pollack BD, Ruggiero ML, et al.** Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast

- and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 1994; 520-5.
49. **Kerr AJ, Buck T, Chia K, Et al.** Transmitral Doppler: a new transthoracic contrast method for patent foramen ovale detection and quantification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1959-66.
 50. **Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al.** Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468-81.
 51. **Klotzsch C, Janssen G, Berlit P.** Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994; 44: 1603-6.
 52. **Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P:** Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 381-4.
 53. **Devuyst G, Desplant PA, Bogousslavsky J, et al.** Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foremen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997; 28: 29-34.
 54. **Kwiecinski H, Mieszkowski J, Torbicki A, Et al.** Detection of patent foramen ovale by transcranial Doppler ultrasonography (in Polish). *Neurol Neurochir Pol* 1994; 28: 29- 34.
 55. **Zito C, Dattilo G, Oretto G, Di Bella G, Lamari A, Iudicello R, et al.** Patent foramen ovale: Comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography*. 2009;26:495–503. [PubMed: 19452605]
 56. **Jauss M, Zanette E.** Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490-6
 57. **Grolimund P, Seiler RW, Aaslid R, et al.** Evaluation of cerebrovascular disease by combined extracranial and transcranial Doppler sonography. Experience in 1039 patients. *Stroke* 1987; 18: 1018-24.
 58. **Khan KA, Yeung M, Shuiab A:** Comparative study of 18 gauge and 20 gauge intravenous catheters during transcranial Doppler ultrasonography with saline solution contrast. *J Ultrasound Med* 1997; 16; 341-344
 59. **Tsutsui JM, Xie F, Cano M, et al.** Detection of retained microbubbles in carotid arteries with real-time low mechanical index imaging in the setting of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1036-46

60. **Kim DW, Min JH, Lee YS.** Transcranial Doppler in asymptomatic carotid stenosis representing hemodynamic impairment: correlation study with magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging* 2004; 14:331-5.
61. **Del Sette M, Dinia L, Rizzi D, et al.** Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording. *Stroke* 2007; 38: 2254-6.
62. **Khan KA, Yeung M, Shuiab A:** Comparative study of 18 gauge and 20 gauge intravenous catheters during transcranial Doppler ultrasonography with saline solution contrast. *J Ultrasound Med* 1997; 16; 341-344
63. **Anzola GP, Renaldini E, Magoni M, Costa A, Cobelli M, Guindani M:** Validation of transcranial Doppler sonography in the assessment of patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1995;5: 194–198.
64. **Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P:** 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.
65. **Yeung M, Khan KA, Shuaib A:** Transcranial Doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 445–449.
66. **Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W:** A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25:1265–1267.
67. **Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Niederkorn K:** Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997; 150: 49-57.
68. **Horner S, Schuchlenz S, Harb S, Weihs W, Ni XS, Fazekas F, Duft M, Kleinert G, Niederkorn K:** Contrast transcranial Doppler monitoring in stroke patients with pulmonary right-to-left shunts (abstract). *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(suppl 3):7.
69. **Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al.** Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002; 33:1827-32.
70. **Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al.** Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30: 1827-32.

71. **Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, et al.** Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1999; 30: 1234-9.
72. **Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al.** Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000; 31: 1640-5.
73. **Droste DW, Reisner M, Kemeny V, et al.** Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; 30: 1014-8.
74. **Uzuner N, Horner S, Pichler G, et al.** Right-to-left shunt assessed by contrast transcranial Doppler sonography: new insights. *J ultrasound Med* 2004; 23: 1475-82.
75. **Droste DW, Reisner M, Kemeny V, Dittrich R, Sculte-Altdorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB:** Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; 30: 1014-1018.
76. **Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Titje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EB:** Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30: 1826-1832.
77. **Schliep R, Schurman R, Niendorf HP:** Basic properties and results of clinical trials of ultrasound contrast agents based on galactose. *Ann Acad Med Singapore* 1993; 22: 762-767.
78. **Schwarze JJ, Klingelhofer J, Sander D, Kukla C, Wittich I:** Factors influencing the sensitivity of contrast-TCD method in the detection of right-to-left shunts; in Klingelhofer J, Bartels E, Ringelstein EB (eds): *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. Amsterdam, Elsevier, 1997, pp 475–482.
79. **Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhofer J:** Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1999;30: 1234–1239.
80. **Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, Stopp M, Schimrigk K, Schieffer H:** Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998; 50: 1423–1428.

81. **Teague SM, Sharma MK:** Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991;22: 740–745.
82. **Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S:** Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993; 24: 1020–1024
83. **Spencer MP, Moehring MA, Jesurum J, et al.** Power M-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004; 14: 342-9.
84. **Anzola GP, Morandi E, Casilli E, Onorato E.** Does transcatheter closure of patent foramen ovale really “shut the door.” A prospective study with transcranial Doppler? *Stroke*. 2004; 35: 2140–4. [PubMed: 15284445]
85. **Sorensen SG, Aguilar H, McKnight WK, Thomas H, Muhlestein JB.** Transcranial Doppler quantification of residual shunt after percutaneous patent foramen ovale closure. Comparison of two devices. *J Interv Cardiol*. 2010; 23: 575–80. [PubMed: 20796165]
86. **Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, et al.** Detection of right-to-left shunt: comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale criteria. *J Neuroimaging* 2008; 18: 402-6.
87. **Tariq N et al.** Patent foramen ovale and migraine: closing the debate-a review. *Headache* 2016; 56:462-478