

# PERVIETÀ DEL FORAME OVALE IN ASSENZA DI EPISODI ISCHEMICI CEREBRALI. IN QUALI CASI VA CHIUSO?

*R. Violini, R. Fiorilli, C. Musto, E. Guerra, A. Cifarelli*

**Unità Operativa di Cardiologia Interventistica  
Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini di Roma.**

Negli ultimi anni il Foro Ovale Pervio (PFO) ha conquistato la scena nella Cardiologia Interventistica delle patologie strutturali, dando vita ad un ampio dibattito sul suo ruolo nello stroke criptogenetico, ai rischi che la sua presenza comporta ed alle indicazioni al suo trattamento.

Il PFO, obbligatoriamente presente nel feto, viene abitualmente chiuso alla nascita dalla cosiddetta Membrana del forame ovale, che nella maggior parte dei lattanti va incontro ad una saldatura definitiva entro il 6° mese di vita. La mancata saldatura della membrana, che configura quindi la pervietà del forame ovale, viene rilevata, secondo l'esame utilizzato, in una percentuale variabile ma elevata di soggetti sani<sup>1,2,3,4</sup>, che si considera pari al 25% della popolazione<sup>5</sup>.

È stata ipotizzata una relazione tra la persistenza di questa pervietà e lo stroke criptogenetico, cioè senza evidente causa patogenetica: mentre la presenza di PFO anche associato ad aneurisma non costituisce un fattore di rischio indipendente di stroke, tra i soggetti affetti da stroke criptogenetico è riportata una maggiore e significativa prevalenza di PFO<sup>6,7</sup>.

L'embolia paradossa sarebbe il principale<sup>8</sup> anche se non l'unico<sup>9</sup>, meccanismo patogenetico con cui può avvenire lo stroke nei soggetti con PFO.

Poiché l'avvento dei sistemi di chiusura percutanea del difetto interatriale ha permesso anche il trattamento del PFO, numerose procedure di chiusura percutanea del PFO (in Italia oltre 2.500 all'anno) vengono effettuate in soggetti che hanno avuto un TIA o un minor stroke, anche se non è stata dimostrata la superiorità della procedura interventistica rispetto al trattamento medico. Secondo le indicazioni SPREAD<sup>10,11</sup> la procedura sarebbe indicata dopo almeno due episodi di ischemia cerebrale.

L'unico studio randomizzato giunto a conclusione, il CLOSURE I<sup>12</sup>, i cui risultati sono stati presentati nel 2010 ma non ancora pubblicati, non ha confermato la superiorità della procedura rispetto alla terapia medica ottimale poiché, a parità di efficacia, le complicanze sono state maggiori nel gruppo trattato per via percu-

tanea. Numerose sono state le critiche indirizzate allo studio, ma intanto non vi sono ancora dati che lo contraddicano.

Quindi l'indicazione principale, ma ancora discussa, per la chiusura di un PFO è la prevenzione secondaria dello stroke criptogenetico; esistono comunque altre condizioni, meno conosciute e poco considerate, in cui la chiusura del PFO ha indicazione, anche in assenza di episodi di ischemia cerebrale.

Alcune di queste condizioni riguardano ampie popolazioni (subacquei e pazienti con emicrania) ma con controverse indicazioni al trattamento, altre più rare presentano indicazioni più condivise.

## Emicrania

L'emicrania interessa il 10% della popolazione (9% dei maschi, 18% delle donne) con picco di incidenza intorno ai 40 anni, ed è associata ad aura in un terzo dei casi<sup>13</sup>. La sua fisiopatologia è complessa e non perfettamente conosciuta, la diagnosi è puramente clinica, l'andamento caratterizzato da grande variabilità spontanea, con risposta al placebo nel 20-30% ed alla terapia medica preventiva nel 50% dei casi.

È stata ipotizzata l'associazione dell'emicrania, soprattutto con aura, con un'aumentata incidenza di shunt destro > sinistro, dovuto a PFO.

In studi retrospettivi, la prevalenza del PFO in pazienti affetti da emicrania è intorno al 50%<sup>14,15</sup> e, d'altra parte, in pazienti con PFO sintomatico (per embolia paradossa o malattia da decompressione) vi è più elevata prevalenza di emicrania rispetto ai pazienti senza PFO (27% vs 14%)<sup>16</sup>. A supportare il ruolo patogenetico del PFO nell'emicrania ci sarebbe il rilievo dell'elevata frequenza di lesioni ischemiche subcliniche alla RMN cerebrale in soggetti emicranici<sup>17</sup> ed il sensibile miglioramento dell'emicrania osservato in studi retrospettivi in pazienti sottoposti a chiusura percutanea del PFO<sup>18</sup>.

Differenti ipotesi sono state avanzate:

- 1) i due disturbi sarebbero coincidenti, ma non causalmente correlati, in quanto manifestazioni indipendenti di un comune difetto di lateralizzazione durante lo sviluppo embrionario<sup>19</sup>;
- 2) sostanze algogene come la serotonina, normalmente metabolizzate a livello polmonare, in presenza di shunt destro > sinistro, verrebbero immesse nella circolazione sistemica raggiungendo il circolo cerebrale ove, in soggetti predisposti, stimolerebbero l'attacco emicranico<sup>20</sup>;
- 3) piccoli emboli o aggregati piastrinici eluderebbero il filtro polmonare attraverso il PFO, raggiungendo la circolazione cerebrale. Avvalorerebbero questa ipotesi sia il rilievo in soggetti emicranici di un'incidenza 13-15 volte più alta di lesioni gliotiche subcliniche alla RMN rispetto a soggetti non emicranici, sia il beneficio sull'emicrania determinato da anti-aggreganti e anticoagulanti orali<sup>20</sup>.

Nello studio prospettico NOMAS<sup>21</sup>, su una popolazione multi-etnica di 1.101 pazienti (di età media 70 anni) la prevalenza del PFO non è risultata significativamente differente nei soggetti emicranici (con o senza aura) rispetto ai soggetti senza emicrania (14.6 vs 15%, p=0.9).

Anche Garg<sup>22</sup> ha rilevato che la prevalenza di PFO in 144 pazienti con diagnosi di emicrania effettuata da un neurologo è del 26.4% rispetto al 25.7% nei soggetti di controllo abbinati per età e sesso, quindi senza differenza significativa.

Il MIST è l'unico studio prospettico in doppio cieco, che ha valutato i bene-

fici sull'emicrania della chiusura del PFO: 147 pazienti con emicrania con aura, resistente a 2 classi di farmaci anti-emicranici e documentazione di shunt moderato-severo all'eco-contrasto transtoracico, sono stati randomizzati a chiusura percutanea (n=74) o a una procedura fittizia (n=73)<sup>23</sup>. Tutti i pazienti sono stati trattati con ASA e clopidogrel. A 6 mesi di follow-up non si è evidenziata alcuna differenza significativa nell'end point primario (cessazione di emicrania) o secondario (frequenza e intensità dell'emicrania). I risultati negativi del MIST, anche se lo studio presenta limiti metodologici (elevata incidenza di shunt residuo, elevata incidenza di complicanze periprocedurali, etc), hanno favorito l'approccio conservativo al PFO nei pazienti emicranici, per i quali quindi la procedura interventistica non si considera indicata. Solo i soggetti con emicrania associata a riscontro di microembolia cerebrale all'imaging cerebrale potrebbero trarre vantaggio dalla procedura di chiusura del PFO<sup>17</sup>.

### Malattia da decompressione

La malattia da decompressione (MDD) può interessare piloti e astronauti, ma è frequente soprattutto nei subacquei.

La malattia si sviluppa quando, in corso di decompressione, si determina l'espansione di preesistenti nuclei di gas che alle normali pressioni atmosferiche si trovano nelle articolazioni, nella colonna vertebrale, nelle ghiandole sudoripare e nei pori della cute. Le bolle entrano nel circolo venoso e vengono normalmente filtrate dal polmone, se l'ascesa è sufficientemente lenta, ma, se l'ascesa è eccessivamente rapida, si creano bolle più grosse che provocano barotrauma e occlusione dei vasi polmonari. In presenza di shunt polmonari artero-venosi o di shunt a livello cardiaco, quale il PFO, queste bolle possono passare nel circolo sistemico, provocando le manifestazioni neurologiche e/o cutanee della MDD<sup>24</sup>.

Non vi è prova definitiva dell'esistenza di un rapporto causale tra PFO e MDD, tuttavia i diver con PFO sembrano avere aumentato rischio di MDD e aumentata incidenza di lesioni ischemiche cerebrali silenti alla RMN. Una review non conferma un ruolo certo del PFO nella MDD<sup>25</sup>, a differenza di una metanalisi<sup>26</sup> che riporta un Odds Ratio (OR) di 2.52 (95% CI 1.5-4.25), pur in presenza di un'incidenza assoluta di episodi molto bassa, calcolata in 3.41 eventi di MDD ogni 10.000 immersioni. Anche in studi condotti con ecocontrasto transesofageo l'OR è risultato 2.6<sup>27</sup>, mentre altri lavori riportano un rischio 4-5 volte maggiore di MDD in presenza di PFO<sup>28</sup>. Cartoni<sup>29</sup> ha valutato le caratteristiche funzionali del PFO: l'OR non aggiustato di malattia da decompressione è 5.5 (95 % CI 1.8-16.5) per tutti i diver con PFO, ma la stratificazione lo eleva a 24.8 (95 % CI 2.9-210.5) per i soggetti con PFO e shunt destro > sinistro a riposo, mentre non ha rilevato differenze tra i diver con PFO e shunt presente solo durante manovra di Valsalva rispetto a quelli senza PFO.

In uno studio su 100 diver che avevano presentato MDD confrontati con 123 soggetti senza precedenti eventi, uno shunt moderato-severo era presente nel 52% dei primi e nel 12.2% dei secondi (p<0.001) e la severità e la durata della MDD erano strettamente legate alle dimensioni del PFO<sup>30</sup>.

In sostanza, un PFO piccolo ha lo stesso rischio di MDD dell'assenza di PFO, mentre i PFO grandi hanno rischio più elevato, senza ulteriore distinzione se di grado moderato o severo.

Il beneficio della chiusura del PFO è dimostrato in un lavoro<sup>31</sup> in cui sono stati considerati 104 scuba con storia di MDD: 39 non presentavano PFO, 26 PFO sottoposto a chiusura e 39 avevano foro ovale ancora pervio. Nel follow-up a 5 anni non vi furono eventi neurologici nei primi, mentre si registrarono, ogni 10.000 immersioni,  $0.5 \pm 2.5$  episodi di MDD nei secondi e  $35.8 \pm 102.5$  negli ultimi.

Sono da approfondire le conseguenze delle lesioni ischemiche cerebrali asintomatiche rilevate alla RMN, anche queste più frequenti nei diver con PFO, rispetto a quelli con PFO chiuso o assente<sup>31</sup>.

In conclusione, i diver professionali che hanno avuto MDD devono essere studiati e, se presentano un PFO rilevante, dovrebbero essere sottoposti alla procedura percutanea. In alternativa dovrebbero interrompere l'attività di diving o modificare il profilo delle immersioni per ridurre il rischio di future manifestazioni di MDD. Non vi è tuttavia alcuno studio prospettico, randomizzato, controllato che abbia confermato il beneficio della chiusura percutanea del PFO.

Per i PFO piccoli sono minori le restrizioni, ma è necessaria stretta cautela se già vi è stato un episodio di MDD. I suggerimenti proposti sono: immersioni a non più di 25-30 metri, risalita lenta, stretta aderenza alle tabelle di decompressione, non eseguire manovre di Valsalva durante la risalita, evitare sforzi fisici dopo la riemersione, uso di Nitrox (miscela ad aumentato contenuto di O<sub>2</sub>)<sup>32</sup>.

Le linee guida del CONI per l'idoneità all'attività sportiva prescrivono la chiusura del PFO per ottenere l'autorizzazione all'attività subacquea<sup>33</sup>.

### Platipnea-Ortodeossia

La platipnea-ortodeossia è una sindrome rara e dalla fisiopatologia non del tutto definita, caratterizzata da dispnea e desaturazione arteriosa di O<sub>2</sub> nella posizione ortostatica, alleviate, almeno in parte, dalla posizione supina<sup>34</sup>.

Perché la sindrome si realizzi devono coesistere alcune condizioni anatomiche e funzionali: il substrato anatomico sarebbe costituito da malformazioni artero-venose polmonari oppure da una soluzione di continuo del setto interatriale, costituita da un difetto interatriale o più spesso da un PFO<sup>34</sup>.

Il substrato funzionale, responsabile dell'aumento dello shunt e quindi della desaturazione arteriosa con la posizione ortostatica, è rappresentato da condizioni che aumentano la pressione atriale destra e quindi il gradiente destro > sinistro, quali pericardite costrittiva, embolia polmonare, infarto del ventricolo destro ovvero da patologie che, pur in presenza di normali pressioni destre, producono transitoria distorsione del setto interatriale. Questa determina alterazione dei rapporti anatomici delle strutture cardiache e quindi diversione preferenziale del flusso della vena cava inferiore verso il PFO. Determinano orizzontalizzazione del setto interatriale la dilatazione della radice aortica o malattie non cardiache che si ripercuotono sul cuore come l'idrotorace, la cifoscoliosi, una precedente toracotomia, la paralisi diaframmatica. Anche la persistenza di una valvola di Eustachio esuberante (presente dal 21% al 100% dei casi) può esercitare un effetto "spinner" sul flusso della cava inferiore<sup>34</sup>.

Il trattamento della sindrome platipnea-ortodeossia dipende dalla patologia di base: se è implicato il PFO, la chiusura percutanea ne è il trattamento di scelta, con benefici clinici immediati<sup>35</sup>.

### **Sindrome delle apnee notturne (Obstructive sleep apnoea, OSA)**

È un disturbo del sonno presente nel 9% delle donne e nel 24% dei maschi, dovuto ad ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno a causa di ipotonia muscolare o infiammazione, con conseguente completa o quasi completa cessazione del flusso respiratorio nonostante lo sforzo inspiratorio<sup>36</sup>. Tecnicamente è definito come la presenza di  $\geq 5$  episodi di apnea o ipopnea per ora di sonno.

È stata suggerita una possibile associazione tra OSA e PFO e, infatti, alcuni studi hanno rilevato che il PFO è più frequente nei pazienti OSA rispetto ai controlli, dimostrando comunque solo l'esistenza di un'associazione e non di una relazione causale<sup>37</sup>. Tuttavia le due condizioni presentano importanti interazioni fisiopatologiche che possono giustificare una maggiore desaturazione arteriosa di O<sub>2</sub> durante il sonno nei pazienti OSA con PFO. Nel corso di un episodio di apnea, lo sforzo inspiratorio contro vie aeree chiuse provoca forte riduzione della pressione intratoracica, con conseguente aumento del ritorno venoso e quindi della pressione e del volume delle sezioni cardiache destre, condizioni che predispongono a comparsa o aumento dello shunt destro > sinistro a livello del PFO. All'incremento dello shunt concorre anche l'aumento della pressione polmonare per vasocostrizione polmonare ipossica secondaria alla desaturazione arteriosa sistemica durante l'apnea ostruttiva.

È stata quindi proposta la chiusura percutanea del PFO, che trova indicazione soprattutto nei pazienti intolleranti alla cPAP<sup>38</sup>.

### **Embolie non cerebrali**

Il PFO può costituire la sede attraverso cui un embolo proveniente dal sistema venoso profondo bypassa i polmoni ed entra nella circolazione sistemica (embolia paradossa). Le conseguenze più frequenti sono gli eventi cerebrali, anche se non sono note le ragioni della predilezione degli emboli paradossi per il circolo cerebrale giacché al cervello è destinato solo il 15% della portata cardiaca. Non è da escludere che la maggior incidenza di eventi cerebrali dipenda dall'estrema sensibilità all'ischemia del sistema nervoso e che fenomeni microembolici in altre sedi restino asintomatici. Solo nel 5-10% dei casi le embolie paradosse si manifestano come eventi esclusivamente non cerebrali, in forma di infarto miocardico o infarto renale<sup>39,40</sup>. Sono stati correlati a PFO anche rari casi di sordità a insorgenza improvvisa, cecità monoculare, emianopsia.

A parte gli eccezionali casi riportati di visualizzazione ecocardiografica di "trombo in transito" attraverso il PFO<sup>41</sup>, la diagnosi di embolia paradossa richiede l'esclusione di cause alternative ed è quindi presuntiva, più probabile in pazienti che hanno trombosi venosa profonda e shunt destro > sinistro.

Di tutte le manifestazioni emboliche non cerebrali, l'infarto miocardico è fra le evenienze più rilevanti ed è stato riportato in pazienti portatori di PFO ed esenti dai comuni fattori di rischio vascolare<sup>42</sup>. In uno studio recente, la RMN cardiaca eseguita in 74 pazienti con stroke criptogenico e PFO senza storia di coronaropatia ha evidenziato infarto miocardico circoscritto nel 10.8% dei casi, con quadro coronarografico normale<sup>43</sup>. Invece, lo studio YAMIS, in 101 pazienti di età < 40 anni con storia di infarto miocardico, non ha rilevato differenze relativamente alla presenza di shunt destro > sinistro rispetto ad un gruppo di controllo<sup>44</sup>, come già aveva riportato anche uno studio precedente<sup>45</sup>.

Non vi sono dati sistematici che provino l'efficacia della chiusura del PFO nella prevenzione delle recidive delle embolie non cerebrali, ma la procedura viene talvolta effettuata per questa indicazione.

### **Ipossiemia refrattaria in pazienti portatori di sistemi di assistenza ventricolare (VAD)**

Sono riportati casi di ipossiemia persistente dovuti a shunt destro > sinistro per PFO che si verificano dopo impianto di un VAD.

Lo shunt è legato all'aumento relativo della pressione atriale destra rispetto alla pressione atriale sinistra, che si riduce per effetto dell'unloading del ventricolo sinistro: in presenza di PFO si realizza tra i due atri un gradiente di pressione con shunt destro > sinistro che, se importante, può produrre ipossiemia più o meno severa.

Ciò può realizzarsi, intra-operatoriamente o nei primi giorni dopo l'impianto, in rari casi tardivamente, sia dopo impianto di VAD chirurgici che percutanei (Impella, Tandem Heart)<sup>46</sup>.

Il riconoscimento del PFO è un importante step preliminare nello studio del paziente che deve essere sottoposto a impianto di VAD: se il paziente è sottoposto ad impianto chirurgico intracardiaco, l'eventuale PFO va chiuso contestualmente all'impianto del VAD oppure, se è impiantato il Tandem Heart la cannula, inserita per via transettale in atrio sinistro, dovrebbe attraversare il PFO.

Se invece il PFO viene riconosciuto solo dopo l'impianto, devono essere adottate misure per equalizzare le pressioni nei due atri (riduzione dei flussi del VAD, riduzione limitata dei volumi del ventricolo sinistro, inotropi che supportino la funzione ventricolare destra o agenti come l'ossido nitrico che riducano le resistenze vascolari polmonari). Nel caso in cui le misure conservative non siano sufficienti, la chiusura trans-catetere si è dimostrata efficace, con chiaro miglioramento dell'ipossiemia<sup>47</sup>.

### **Condizioni meno frequenti**

Una serie di condizioni fisiopatologiche, che comportano aumento della pressione nelle sezioni destre o difetto di compliance del ventricolo destro, possono produrre aumento della pressione atriale destra in grado di determinare shunt destro > sinistro a livello del PFO, con conseguente ipossiemia.

Ne sono esempio i pazienti con severa broncopneumopatia che hanno maggior incidenza di PFO, che contribuisce alla desaturazione arteriosa di O<sub>2</sub> soprattutto dopo manovra di Valsalva<sup>48</sup>. Quando la cianosi è marcata, la chiusura del PFO può essere una ragionevole opzione, con la consapevolezza però che nel più lungo termine si può verificare un peggioramento della funzione ventricolare destra conseguente all'aumentato carico di volume.

In corso di interventi neurochirurgici (soprattutto sulla fossa cranica posteriore) effettuati in posizione seduta, a causa della pressione negativa esistente nelle vene craniche, si può verificare aspirazione di aria che, se vi è PFO, può passare nella circolazione sistemica, determinando embolia sistemica gassosa, con sequele neurologiche o cardiovascolari. Per questo motivo è raccomandato lo screening del PFO e la sua chiusura preventiva nei casi in cui sia previsto l'intervento neurochirurgico in posizione seduta<sup>49</sup>.

Altre condizioni in cui è stata ipotizzata l'utilità della chiusura del PFO, quando presente, sono: la sindrome da carcinoide, poiché la liberazione di serotonina che può determinare valvulopatia delle sezioni destre, coinvolge le valvole sinistre se vi è PFO<sup>50</sup> ed il morbo di Alzheimer, o demenza vascolare, nel quale la presenza di PFO sembrerebbe associata al rilievo di più ampie aree di iperintensità della sostanza bianca, probabile espressione di microembolie, e ad un più rapido declino cognitivo rispetto a soggetti di controllo paragonabili per età e sesso, in assenza di differente malattia carotidea<sup>51,52</sup>.

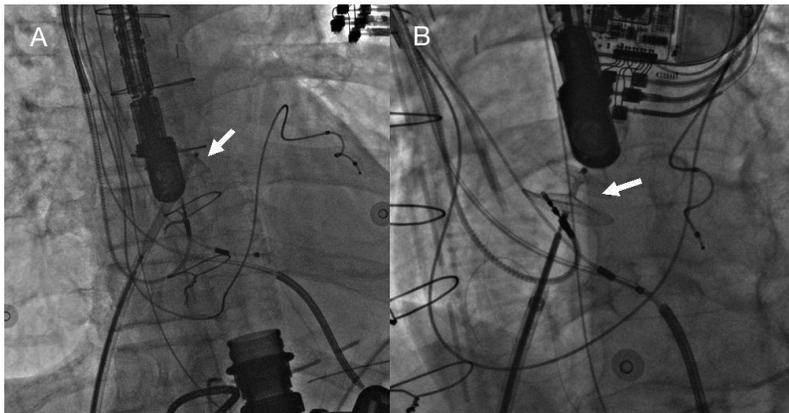
### La nostra esperienza

Nel nostro Centro sono state effettuate, negli ultimi 10 anni, 360 procedure di chiusura di PFO: l'indicazione, nella stragrande maggioranza, è stata la prevenzione secondaria dello stroke. Le procedure effettuate per indicazioni diverse sono state il 3.8% del totale per le seguenti indicazioni:

- 3 per sindrome di Platipnea ortodeossia;
- 1 per presenza di desaturazione sistemica per incremento della pressione polmonare;
- 5 in diver professionisti per prevenzione secondaria di MDD;
- 1 per ipossiemia resistente in soggetto con recente impianto di VAD (fig. 1);
- 1 per OSA;
- 3 per prevenzione secondaria dopo embolie non cerebrali (infarto miocardico).

È evidente anche dalla nostra casistica come le indicazioni alla chiusura del PFO non in prevenzione secondaria dello stroke siano molteplici, ma estremamente rare; ciononostante è fondamentale che i Centri che effettuano tali procedure siano esperti anche di tali indicazioni.

In realtà, in attesa che nuovi studi randomizzati ci aiutino a meglio definire il ruolo della procedura per prevenire il re-stroke, alcune di queste indicazioni "di nicchia" sono molto più forti e dagli evidenti benefici.



*Fig. 1.* Procedura di chiusura di PFO in soggetto già sottoposto ad impianto di VAD con desaturazione arteriosa persistente. A: la freccia indica il device di Amplatzer parzialmente conformato in atrio sinistro durante il posizionamento. B: la freccia indica il device correttamente posizionato sul setto interatriale pronto ad essere rilasciato.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *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.
- 2) *Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ et al*. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2:11-2
- 3) *Guggiari M, Lechat P, Garen-Colonne C et al*. Early detection of patent foramen ovale by two-dimensional contrast echocardiography for prevention of paradoxical air embolism during sitting position. *Anesth Analg* 1988; 67:192-4
- 4) *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; 70:668-72
- 5) *Meissner I, Khandheria BK, Heit JA et al*. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:440-5
- 6) *Overell JR, Bone I, Lees KR*. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-9
- 7) *Handke M, Harloff A, Olschewski M et al*. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357:2262-8
- 8) *Mugge A, Daniel WG, Angermann C et al*. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 91:2785-92
- 9) *Giardini A, Donti A, Formigari R et al*. Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *Am J Cardiol* 2004; 94:1012-6
- 10) *Gensini GF, Zaninelli A*. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion: linee guida italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale. In: SPREAD, 6th Edizione, 7 Gennaio 2010
- 11) *Setacci C, Lanza G, Ricci S et al*. SPREAD Italian Guidelines for stroke. Indications for carotid endarterectomy and stenting. *J Cardiovasc Surg* 2009; 50:171-82
- 12) *Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al*. Study design of the CLOSURE I Trial: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010; 41(12):2872-83
- 13) *Butera G, Biondi-Zoccai GG, Carminati M et al*. Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing? *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:494-504
- 14) *Del Sette M, Angeli S, Leandri M et al*. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:327-30
- 15) *Anzola GP, Magoni M, Guindani M et al*. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52:1622-5
- 16) *Lamy C, Giannesini C, Zuber M 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
- 17) *Vigna C, Marchese N, Inchingolo V et al*. Improvement of migraine after patent foramen ovale percutaneous closure in patients with subclinical brain lesions: a case-control study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:107-13
- 18) *Wahl A, Praz F, Tai T et al*. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart* 2010; 96:967-73
- 19) *Kaaro J, Partonen T, Naik P, Hadjikhani N*. Is migraine a lateralization defect? *Neuroreport* 2008; 19:1351-3

- 20) Adler E, Love B, Giovannone S *et al.* Correlation or causation: untangling the relationship between patent foramen ovale and migraine. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9:7-12
- 21) Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR *et al.* Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008; 118:1419-24
- 22) Garg P, Servoss SJ, Wu JC *et al.* Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation* 2010; 121:1406-12
- 23) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R *et al.* Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine h. *Circulation* 2008; 117:1397-404
- 24) Weathersby PK. Homogeneous nucleation of gas bubbles in vivo. *J Appl Physiol* 1982; 53:940-6
- 25) Foster PP, Boriek AM, Butler BD *et al.* Patent foramen ovale and paradoxical systemic embolism: a bibliographic review. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74:B1-64
- 26) Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998; 25:175-8
- 27) Germonpre P, Hastir F, Dendale P *et al.* Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *Am J Cardiol* 2005; 95:912-5
- 28) Schwerzmann M, Seiler C. Recreational scuba diving, patent foramen ovale and their associated risks. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:365-74
- 29) Cartoni D, De Castro S, Valente G *et al.* Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol* 2004; 94:270-3
- 30) Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M *et al.* Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart* 2004; 25:1014-20
- 31) Billinger M, Zbinden R, Mordasini R *et al.* Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart* 2011; 97:1932-7
- 32) Germonpre P. Patent foramen ovale and diving. *Cardiol Clin* 2005; 23:97-104
- 33) Bachl N, Benazzo F. Cardiovascular Guidelines for Eligibility in Competitive Sport 2009. *Medicina dello Sport* 2010; 63:1
- 34) Chen GP, Goldberg SL, Gill EA Jr. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodoxia syndrome. *Cardiol Clin* 2005; 23:85-9
- 35) Landzberg MJ, Sloss LJ, Faherty CE *et al.* Orthodoxia-platypnea due to intracardiac shunting-relief with transcatheter double umbrella closure. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 36:247-50
- 36) Pellaton C, Heinzer R, Michel P, Eeckhout E. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnoea: from pathophysiology to diagnosis of a potentially dangerous association. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:242-51
- 37) Lau EM, Yee BJ, Grunstein RR, Celermajer DS. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnea: a new association? *Sleep Med Rev* 2010; 14:391-5
- 38) Agnoletti G, Iserin L, Lafont A *et al.* Obstructive sleep apnoea and patent foramen ovale: successful treatment of symptoms by percutaneous foramen ovale closure. *J Interv Cardiol* 2005; 18:393-5
- 39) Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y *et al.* A suspected case of paradoxical renal embolism through the patent foramen ovale. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15:147-50
- 40) Islam MA, Khalighi K, Goldstein JE, Raso J. Paradoxical embolism-report of a case involving four organ systems. *J Emerg Med* 2000; 19:31-4
- 41) Khoobiar S, Vanhise A, Apolito R, Cohen M. Interatrial thrombus-in-transit resulting in paradoxical thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29:127-9
- 42) Galiuto L, Giubilato S, De Caterina AR *et al.* Patent foramen ovale and hypercoagulable state in the pathogenesis of acute thrombotic myocardial infarction. *BMJ Case Rep* 2009; Epub 2009 Jul 23

- 43) *Wohrle J, Kochs M, Hombach V, Merkle N.* Prevalence of myocardial scar in patients with cryptogenic cerebral ischemic events and patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:833-9
- 44) *Sastry S, Riding G, Morris J et al.* Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:686-91
- 45) *Crump R, Shandling AH, Van Natta B, Ellestad M.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2000; 85:1368-70
- 46) *Weig T, Dolch ME, Frey L et al.* Delayed intracardial shunting and hypoxemia after massive pulmonary embolism in a patient with a biventricular assist device. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6:133
- 47) *Srinivas CV, Collins N, Borger MA et al.* Hypoxemia complicating LVAD insertion: novel application of the Amplatzer PFO occlusion device. *J Card Surg* 2007; 22:156-8
- 48) *Soliman A, Shanoudy H, Liu J et al.* Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:99-105
- 49) *Fathi AR, Eshtehardi P, Meier B.* Patent foramen ovale and neurosurgery in sitting position: a systematic review. *Br J Anaesth* 2009; 102:588-96
- 50) *Mansencal N, Mitry E, Pilliere R et al.* Prevalence of patent foramen ovale and usefulness of percutaneous closure device in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101:1035-8
- 51) *Purandare N, Oude Voshaar RC, Burns A et al.* Paradoxical embolization: a potential cause of cerebral damage in Alzheimer's disease? *Neurol Res* 2006; 28:679-84
- 52) *Irwin B, Ray S.* Patent Foramen Ovale-Assessment and Treatment. *Cardiovasc Ther* 2011 Feb 15. Epub ahead of print