

La pervietà del forame ovale con particolare attenzione alle tecniche diagnostiche

Dottor Rosario Forestieri

Medicina Generale

Socio della Società Italiana di Medicina Subacquea ed iperbarica

Via Cima da Conegliano 8

31041 - CORNUDA (TV)

Il Forame Ovale Pervio, altrimenti abbreviato con l'acronimo PFO (o FOP), è un'anomalia cardiaca (parafisiologica secondo alcuni) in cui l'atrio destro comunica con il sinistro a livello della fossa ovale. Statisticamente interessa all'incirca il 25-30% della popolazione adulta. Si tratta di un difetto del setto interatriale dovuto alla persistenza di un lembo tra il septum primum ed il septum secundum al momento della nascita.

Secondo il Braunwald il forame ovale pervio è molto frequente, essendo stato trovato in autopsia nel

- 6% dei casi di adulti con diametro fra 0,6 e 1 cm
- 25-35% dei casi con diametro fra 0,2-0,5 cm

Questo difetto possiede il solo significato di poter rappresentare una via potenziale per un embolismo paradossale; solitamente non da origine a shunt.



Nella vita fetale il forame ovale è aperto, per permettere al sangue proveniente dalla vena ombelicale di passare nel circolo arterioso senza attraversare per il circolo polmonare dato che i polmoni non sono ancora funzionanti. Alla nascita, la circolazione placentare viene interrotta, i polmoni dopo il primo vagito iniziano la loro attività respiratoria e il circolo polmonare) diventa pienamente funzionante.

La pressione atriale sinistra diventa leggermente superiore a quella destra. Il destino del PFO è quello di una chiusura per trombosi laminare nel 70% dei casi entro il primo anno di vita mentre nel restante 30% si ha solo una chiusura funzionale dovuta solo al gradiente pressorio transatriale.

Normalmente, entro il primo anno di vita, la chiusura diviene permanente.

Il forame ovale viene definito pervio quando questa saldatura non avviene e la chiusura anatomica risulta imperfetta o manca completamente

Nelle normali condizioni di vita, il PFO non comporta nessun problema.

Se invece la pressione nell'atrio destro supera quella dell'atrio sinistro, ci può essere un passaggio (shunt) di sangue attraverso il PFO dall'atrio destro all'atrio sinistro. Se in questo sangue sono presenti bolle o emboli, può verificarsi una embolia.

SOGGETTI PER I QUALI LA DIAGNOSI DI PFO È IMPORTANTE

- **Pazienti giovani** (di età inferiore ai 60 anni), colpiti da uno o più episodi di ischemia cerebrale transitoria o da ictus, la cui causa non sia stata determinata ("criptogenetica") e si sospetti una embolia cerebrale.
- **Subacquei** colpiti da forme gravi di malattia da decompressione dopo immersioni eseguite nel rispetto delle tabelle (necessarie le bolle di gas inerte).
- **Cefalalgici (emicrania con aura):** la prevalenza di PFO è del 48% nei pazienti con emicrania ed aura, contro il 23% nei pazienti con altri tipi di cefalea.
- **Sindrome platipnea-ortodeoxia**

ICTUS CRIPTOGENETICO

La presenza di questa comunicazione fra atrio destro e atrio sinistro, potrebbe far passare dei trombi (coaguli di sangue) nel circolo arterioso, e se questi prendono la strada delle carotidi e quindi del cervello, arrivando in vasi sempre più piccoli possono determinarne l'ostruzione con la successiva necrosi del territorio da essi irrorato.

L'incidenza della presenza PFO nei pazienti con **Ictus criptogenetico** nelle varie casistiche degli anni '90 risulta essere circa il doppio (45%) rispetto alla prevalenza nella popolazione normale (10-26% a seconda delle tecniche usate per visualizzarlo).

La contemporanea presenza di PFO di grandi dimensioni associato ad un'altra malformazione che è l'Aneurisma del setto interatriale (ASA), individua un sottogruppo di pazienti ad alto rischio. Un altro fattore che aumenta il rischio è il contemporaneo uso della *pillola anticoncezionale*, che, in donne predisposte, può provocare turbe della coagulazione sanguigna e quindi favorire la formazione di trombi

i quali staccandosi e approfittando della presenza del PFO possono provocare l'evento ischemico cerebrale.

Sztajel et al. hanno investigato l'associazione tra PFO ed emicrania in pazienti con stroke criptogenetico: Nei pazienti in cui il PFO si pensava potesse essere una causa dello stroke, l'emicrania con aura era presente nel 52% , mentre nei pazienti in cui il PFO non era associato all'evento ischemico questa era presente nel 16% dei casi.

PFO ed EMICRANIA

L'emicrania con aura è un fattore di rischio per lo sviluppo di ictus, soprattutto nelle donne.

L'incidenza di comunicazioni interatriali, in primo luogo di PFO, sembra essere più elevata nei pazienti con emicrania, specialmente se associata ad aura.

In uno studio recente di Anzola et al. la prevalenza di PFO era del 48% nei pazienti con emicrania ed aura, contro il 23% nei pazienti con emicrania comune.

Quasi metà dei pazienti affetti da emicrania con aura presenta lo stesso difetto cardiaco: la pervietà del forame ovale. Lo conferma, dopo una serie di notizie in merito, anche uno studio pubblicato dalla rivista *Neurology* e ripreso sul *British Medical Journal* nel 2005.

Lo studio: I cardiologi e neurologi dell'University Hospital di Berna, in Svizzera, hanno analizzato un gruppo di pazienti mediante ecocardiografia transesofagea con ecocontrasto.

Dei 186 pazienti presi in esame, 93 avevano una storia di emicrania con aura da circa 18 anni, mentre 93 erano sani.

E' risultato che 44 pazienti del gruppo con emicrania aveva un PFO, mentre solo 16 dei pazienti sani presentavano pervietà del forame ovale.

Lancet del 2000: **Wilmshurst** ha **osservato che** in metà dei pazienti in cui il PFO era stato chiuso per sospetta embolia paradossa l'emicrania cessava.

La possibile causa dell'emicrania era indicata in piccoli emboli venosi che attraversando il PFO erano immessi direttamente nel circolo cerebrale. Probabilmente questi piccoli emboli o aggregati piastrinici potrebbero favorire l'insorgere di un'onda di depolarizzazione, fenomeno neurologico alla base dell'emicrania.

In alternativa è stato ipotizzato che l'emicrania possa essere precipitata, in soggetti particolarmente suscettibili, da sostanze chimiche che passerebbero direttamente nella circolazione sistemica, bypassando il passaggio detossificante attraverso i polmoni.

Nel 2004 Wilmshurst, studiando 14 famiglie di soggetti affetti da PFO, ha dimostrato che questo difetto viene ereditato secondo una modalità di trasmissione autosomica dominante, analogamente a quelle dell'emicrania con aura.

Sembra quindi esistere una sottopopolazione di soggetti emicranici, in particolar modo affetti dalla forma con aura, e contemporanea presenza di PFO, la quale potrebbe originare da un comune meccanismo biologico, probabilmente di natura genetica, attualmente sconosciuto.

Azarbal dopo aver seguito nel tempo 89 pazienti con ictus criptogenetico dopo chiusura del PFO, ha osservato che il 42% di questi soggetti era affetto da emicrania e di questi il 62% aveva una forma con aura. Durante l'anno successivo all'intervento, gli attacchi erano completamente assenti nel 60% dei pazienti (75% dei soggetti con emicrania con aura) e nel restante 40% si era verificato un sostanziale miglioramento della severità degli attacchi. Uno studio di Reisman pubblicato lo stesso anno, conferma questi dati.

Il trial PRIMA (acronimo dell'espressione inglese "riduzione tramite chiusura del (PFO) nell'emicrania con aura") è un trial prospettico, tuttora in corso, randomizzato, multicentrico a doppio ramo il cui obiettivo è determinare se i pazienti sottoposti a chiusura di un PFO tramite il dispositivo AMPLATZER PFO presenteranno una riduzione sia del numero che della severità di mal di testa da emicrania.

Lo studio prevede l'arruolamento di circa 120 pazienti in fino a 10 centri medici europei.

- I primi pazienti sono stati arruolati presso il centro cardiovascolare svizzero di Berna
- L'end-point è rappresentato, più propriamente, da una riduzione del 50% delle emicranie nel 50% dei pazienti.
- Il trial **PRIMA** (acronimo dell'espressione inglese "riduzione tramite chiusura del PFO nell'emicrania con aura") è un *trial prospettico*, tuttora in corso, randomizzato, multicentrico a doppio ramo il cui obiettivo è determinare se i pazienti sottoposti a chiusura di un PFO tramite il dispositivo AMPLATZER PFO presenteranno una riduzione sia del numero che della severità di mal di testa da emicrania.

Lo studio prevede l'arruolamento di circa 120 pazienti in fino a 10 centri medici europei.

- I primi pazienti sono stati arruolati presso il centro cardiovascolare svizzero di Berna

- L'end-point è rappresentato, più propriamente, da una riduzione del 50% delle emicranie nel 50% dei pazienti.

PLATIPNEA-ORTHODEOXIA

Platipnea-orthodeoxia è una sindrome rara caratterizzata da dispnea tachipnea e desaturazione arteriosa con l'assunzione della posizione eretta.

Tale sindrome si ritrova comunemente in pazienti anziani con storia di malattia polmonare importante come pneumonectomia, emboli polmonari ricorrenti o malattia polmonare cronica.

Il meccanismo fisiopatologico è tuttora sconosciuto.

Il disordine è causato dall'accentuazione di uno shunt destro-sinistro attraverso una comunicazione interatriale, solitamente un PFO, in ortostatismo.

L'eliminazione di tale shunt attraverso la chiusura percutanea del difetto interatriale sembra essere una valida terapia in quanto si ha un miglioramento sia della saturazione arteriosa che della sintomatologia respiratoria.

MALATTIA DA DECOMPRESSIONE NEI SUBACQUEI

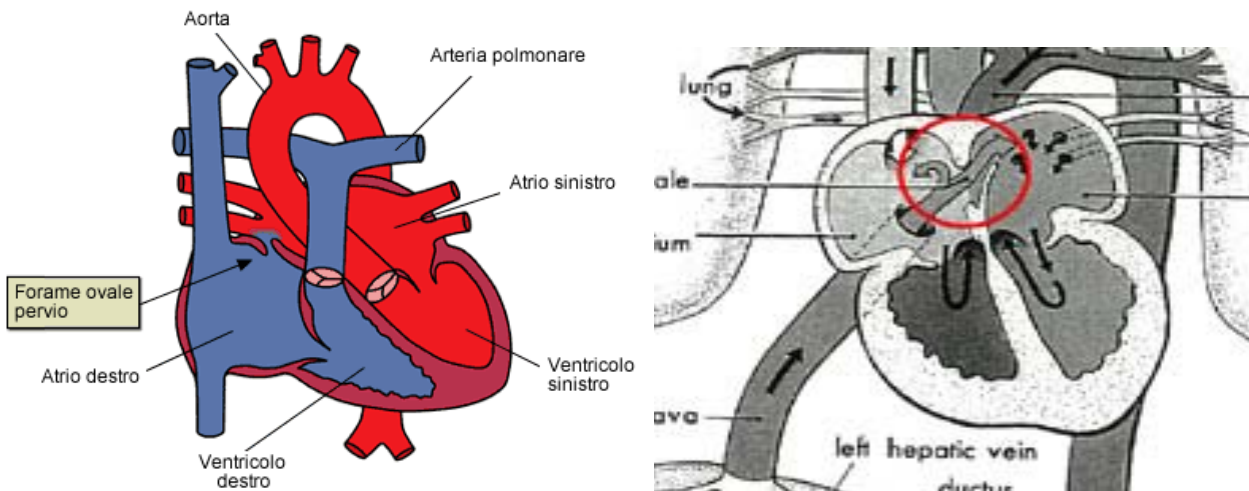
Quando ci si immerge si respira aria compressa, e i vari componenti dell'aria (soprattutto ossigeno e azoto) si sciolgono nel sangue e nei tessuti. La risalita dal fondo deve avvenire nel rispetto delle "tabelle di decompressione" per evitare che l'azoto restituito dai tessuti si espanda formando delle bolle. Le bolle gassose originate dopo ogni immersione subacquea si formano nei tessuti, all'interno delle vene e non nel sangue arterioso.

Generalmente le bolle sono piccole e non provocano sintomi perché passano secondo il gradiente di concentrazione dal territorio venoso ai capillari polmonari, poi negli alveoli e da qui esalate nell'aria espirata.

Un PFO consentirebbe a queste bolle altrimenti asintomatiche di entrare, in particolari circostanze, nel circolo arterioso, dato che in questo caso la separazione tra i due atri non è ermetica. Anche gli emboli gassosi, così come gli emboli di sangue coagulato, possono danneggiare il territorio irrorato dal vaso interessato provocando la Malattia da Decompressione (MDD).

- L'inversione del gradiente pressorio fra i due atri avviene anche durante una manovra di compensazione forzata come la Manovra di Valsalva (soffiando nel naso a bocca chiusa).
- Il Valsalva aumenta la pressione nella parte destra del cuore e può provocare o incrementare uno shunt dx > sx in caso di PFO o di altro difetto settale. Del resto la differenza di pressione

fra i due atri è esigua considerando che la pressione media è di 4 mm Hg a dx e 7 mm Hg a SX.



I dati non ancora definitivi di vari studi evidenziano una significativa, maggiore incidenza del PFO nelle patologie da decompressione di tipo cerebrale

In un articolo di Moon diffuso recentemente, viene rilevato come circa il 50% dei soggetti sofferenti di gravi forme neurologiche di MDD presenti una pervietà del forame ovale, attribuendo loro una probabilità 5 volte maggiore di essere colpiti da forme severe di MDD.

La predisposizione riguarderebbe anche le forme cardiorespiratorie e cutanee di MDD ma non le localizzazioni articolari

Negli USA ogni anno circa 500 subacquei vanno incontro a MDD con interessamento cerebrale ed è importante notare che anche per gli studiosi americani la presenza di PFO si associa prevalentemente a forme neurologiche di MDD

Il PFO è associato a sintomi neurologici della MDD, che insorgono nei 30 minuti successivi alla risalita in sub che hanno effettuato immersioni in curva di sicurezza mentre tali sintomi di solito si presentano in subacquei privi di shunts destro-sinistro, che hanno effettuato immersioni fuori curva, cioè senza rispettare le tabelle di decompressione, con grande produzione di bolle.

Le obiezioni principali all'ipotesi della responsabilità del PFO sono le seguenti:

- Circa 1/4 della popolazione e, con la stessa proporzione, il popolo dei subacquei presenta un PFO che può portare a shunt destro-sinistro

- i subacquei vanno incontro a MDD con una frequenza considerevolmente inferiore infatti molti sub, con dimostrato shunt destro-sinistro, non hanno storia di MDD

MEZZI DIAGNOSTICI PER il PFO

- Il PFO non può essere diagnosticato con l'esame clinico, la radiografia del torace o l'Elettrocardiogramma. Per la sua diagnosi sono necessari esami più specifici e/o invasivi. L'esame più dirimente è il
- **Cateterismo cardiaco con Ecografia intracardiaca** che vista l'invasività non può essere però considerato un esame routinario, in genere si fa nei pazienti già candidati all'intervento di chiusura transcateretere del PFO.

Attualmente gli esami ritenuti più idonei sono.

- Ecocardiografia Transtoracica (TTE) e Transesofagea (TEE)
- Doppler Transcranico (TCD)
- Doppler carotideo

ECOGRAFIA TRANSESOFOGAEA (TEE)

La TEE è considerata il “gold standard” per l'individuazione di PFO, data la sua sensibilità e specificità maggiore, statisticamente significativa, rispetto alla Ecocardiografia transtoracica (TTE).

Viene eseguita dopo somministrazione di un mezzo di contrasto eco-percepibile, rappresentato da microbolle di aria in soluzione salina agitata. La sonda ecografia viene inserita nell'esofago.

E' necessario che il paziente esegua manovre, che permettano di superare il gradiente pressorio normale a livello del setto interatriale (Valsalva).

Si tratta di un esame che consente la visualizzazione diretta del PFO.

DOPPLER TRANSCRANICO

Questa tecnica è basata sull'individuazione di un segnale indotto dalle microbolle, iniettate nella vena antecubitale del braccio, a livello dell'arteria cerebrale media: queste, in presenza di un PFO e dopo opportune manovre possono passare in circolo arterioso e quindi essere rilevate col Doppler.

Quindi è un esame diagnostico indiretto, ossia trovando la presenza di bolle in un territorio dove queste non devono essere presenti, dimostra la presenza di uno shunt.

Il mezzo di contrasto viene iniettato a riposo e dopo manovra di Valsalva.

Il **Doppler transcranico con contrasto** è un metodo ideale non invasivo per quantificare lo shunt cardiaco destro > sinistro in tempo reale, tramite la visualizzazione del passaggio delle bolle attraverso l'arteria cerebrale media.

DOPPLER CAROTIDEO

Recentemente, il DAN Europe Research ha sviluppato e sperimentato una tecnica ideale, a basso costo, utile per screening su molti soggetti.

Viene rilevato un segnale acustico doppler nell'arteria carotide al collo dopo l'iniezione mediante una siringa di una soluzione salina standard "agitata" con una piccola quantità di aria. L'eventuale passaggio di bolle sarà rilevato a livello dell'arteria carotide comune tramite sonda Doppler.

La procedura intera richiede circa 20 minuti, ed è assolutamente senza rischi.

Il limite dell'esame sta nel fatto che il segnale è solo sonoro e non riproducibile, quindi dipendente solo dall'arbitrio dell'operatore. Manca soprattutto la traccia cartacea e quindi un documento dell'esame.

DOPPLER CAROTIDEO secondo FORESTIERI-CONDINA

Si tratta di un perfezionamento ed elaborazione del Doppler Carotideo con

- Collegamento della sonda Doppler al PC tramite cavi (opportunosamente schermati per attenuare il rumore di fondo del prodotto dal flusso sanguigno) con possibilità di registrazione sia del segnale della traccia doppler che del segnale acustico.
- Successiva elaborazione del segnale, tramite opportuno software, con amplificazione del suono prodotto dalle bolle, analisi spettrale, e traccia sia acustica che grafica riproducibile.
- L'esame può essere riascoltato, elaborato in moviola, amplificato. Tramite equalizzatore di suoni possono essere evidenziati anche passaggi minimi di bolle. Al paziente può essere consegnato il referto cartaceo, un file MP3 o altro file acustico.
- L'esame viene eseguito con una iniezione di base, una dopo inspirio profondo, e infine dopo Manovra di Valsalva, ripetuta sia nella carotide dx che sx. Per eseguire l'esame è necessaria la presenza di 2 medici, uno che inietta la soluzione e manovra il computer, l'altro che registra contemporaneamente il segnale Doppler al collo.

Questo metodo diagnostico, per la sua semplicità, consente di studiare grandi gruppi di pazienti, sia emicranici, che soggetti che hanno avuto episodi ischemici cerebrali o hanno familiarità per tali eventi.

Un campo di notevole interesse è quello della medicina subacquea: Solo il Doppler carotideo può essere usato come screening su gruppi di sub, in quanto gli altri esami, molto più costosi, vengono fatti nelle strutture ospedaliere da medici non "colti" in medicina subacquea, con tempi di attesa enormemente lunghi, ed inoltre non si prenderebbero carico di una popolazione "sana" per fare screening, con tutto il lavoro che hanno giornalmente con i "malati". Inoltre non tutti gli operatori interpretano il problema con l'ottica della subacquea.

Tecnica del DOPPLER CAROTIDEO secondo Forestieri-Condina

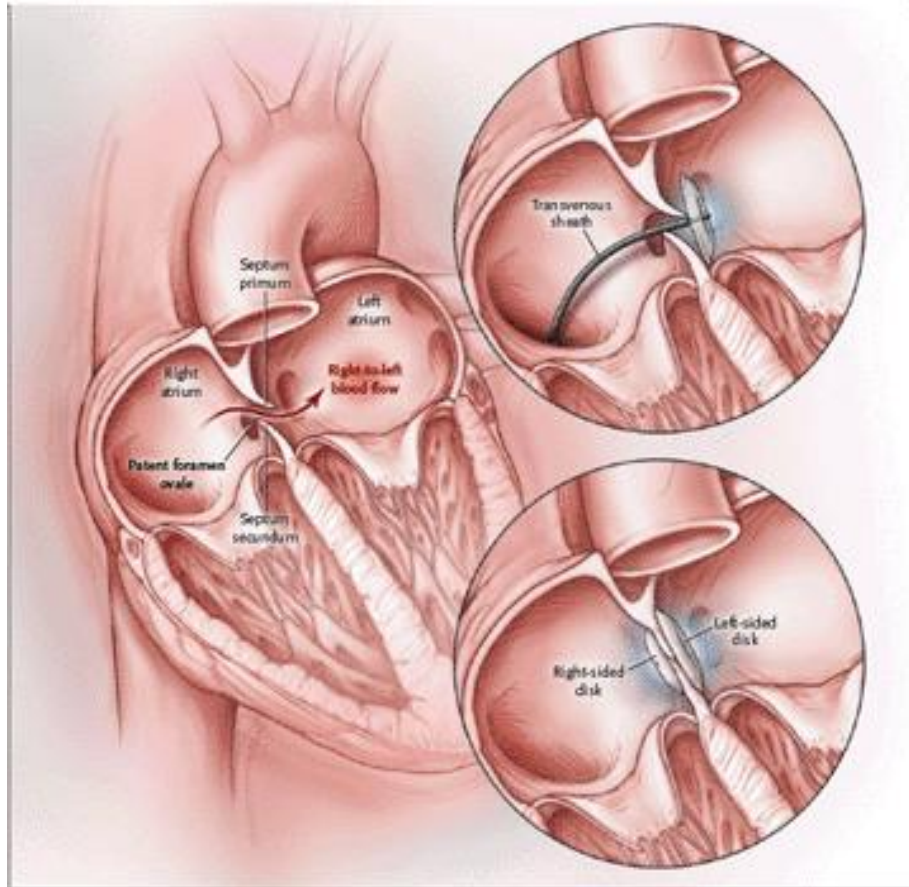
- Paziente supino
- Incannulamento della vena antecubitale (con ago-cannula da 18), inserimento di un deviatore a 3 vie (una via per l'accesso venoso, le altre due connesse a 2 siringhe per miscelare la soluzione e creare le microbolle)
- Un operatore localizza con sonda la carotide comune
- Inizio della registrazione al PC quando il segnale Doppler è di buona qualità.
- L'altro operatore inietta 9,5 cc di Emagel + 5 cc di aria, opportunamente agitati
- Dopo 5 secondi al paziente viene fatta eseguire una Manovra di Valsalva per 5 secondi
- Viene eseguita una valutazione estemporanea dell'esame
- Ev. ripetizione dell'esame nell'altra carotide
- Successiva rielaborazione dell'esame anche alla moviola con l'apposito software.

OPZIONI TERAPEUTICHE

Nei casi in cui è indicata la chiusura del PFO, attualmente, all'intervento a cuore aperto, ormai riservato a rarissimi casi, viene preferita la chiusura transcateretere.

La tecnica, effettuata da pochi centri, consiste nell'introduzione di un catetere dalla vena femorale, questo arriva al cuore attraverso la vena cava inferiore, attraversa il forame ovale e posiziona un ombrellino prima dalla parte dell'atrio sx e poi un altro dalla parte dell'atrio destro. Ai primi ombrellini (detti "device"), con struttura metallica si stanno affiancando adesso nuovi device in materiale riassorbibile.

Il paziente viene dimesso in giornata o il giorno successivo all'intervento; per 6 mesi assumerà un antiaggregante piastrinico. Verrà controllata poi ecograficamente la corretta posizione dell'impianto.



Bibliografia

1. Dosso R. Nearly half of patients with migraine with aura are found to have a heart defect, study finds. *BMJ* 2005; 331: 800, doi:10.1136/bmj.331.7520.800-d. [Neurology](#), september 2005.
2. E. Agostoni, L. Fumagalli, P. Santoro, C. Ferrarese Eemicrania, PFO e ictus- *Neurol Sci* (2006) 27:XXXVII Congresso SIN Supplement
3. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study -**Authors:** Carod-Artal, FJ; da Silveira Ribeiro, L; Braga, H; Kummer, W; Mesquita, HM; Vargas, AP- **Source:** [Cephalalgia](#), Volume 26, Number 8, August 2006 , pp. 934-939(6)
4. PFO Closure May Lower Stroke, Migraine Incidence – Homma et al. – *Stroke* 2004; 35: 2145
5. Migraine with aura and patent foramen ovale: Clinical and etiopathogenetic aspects- Chiara Bertolino, *Carla Zanferrari, Federica Casoni, Andrea Zini, *Gian Camillo Manzoni, *Paola Torelli, * Giovanni Malferrari §*Ospedale Privato San Giacomo; Unità Operativa di Neurologia; Ponte dell'Olio (PC)* - *Unità Operativa di Neurologia ASMN Reggio Emilia - *Clinica Neurologica Università' di Parma - *Clinica Neurologica Università' di Modena
6. Suggested Reading
Anzola GP, Magoni M, Guindani M, et al. Potenziale fonte di embolia cerebrale e di emicrania con aura: uno studio col Doppler transcranico. *Neurology*. 1999; 52:1622-1625.
7. Atrial Fibrillation following Device Closure of Patent Foramen Ovale
Annika Burow, Markus Schwerzmann, Dieter Wallmann, Hildegard Tanner, Takao Sakata, Stephan Windecker, Bernhard Meier, Etienne Delacrétaç Swiss Cardiovascular Center Bern, University Hospital, Bern, Switzerland-*Cardiology* 2008;111:47-50 (DOI: 10.1159/000113427)
8. *Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. Windecker S, J Am Col Cardiol* 2004;44:750)
9. . Sztajzel R., Genoud D., Roth S., Mermillod B., Le Floch-Rohr J.: Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*; 13(2):102-6, 2002.

10. Wilmshurst PT., Nightingale S., Walsh KP., Morrison WL.: Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*;356(9242):1648-51, 2000.
11. Morandi E., Anzola GP., Angeli S., Melzi G., Onorato E.: Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J IntervCardiol*;16(1):39-42, 2003.
12. Wilmshurst et al.: Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart*; 90: 1315-1320, 2004.
13. *Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. M.A. Sloan, Neurology 2004;62:1468-1481*
14. Forame ovale pervio e MDD: è classificabile come fattore predisponente? Tedeschi D, Tanasi P., Sbrana G., Crsti A, Cesareo F., De Fina L., Brauzzi M.' * U.O, Anestesia Rianimazione Ospedale Elbano Portoferraio ** U.O.s. Medicina Subacquea ed Iperbarica O)spedale Misericordia ASL 9 – Grosseto*** U.O. Cardiologia Ospedale Misericordia ASL 9 Grosseto
15. S. De Castro ed altri: Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol*. 2004 Jul 15; 94(2):270-3.
16. S. Rea Torti ed altri: Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004; 25: 1014-1020.
17. B. Azarbal ed altri: Association of interatrial shunts and migraine headaches. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45:489-492.
18. J. Serena ed altri: Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: Where Do we Go From Here. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 649 – 651.
19. Gli studi sul pfo del dan europe: Stabilire se vi sia un rischio reale di pfo per il subacqueo ricreativo ! Dott. Peter Germonprè, Direttore Medico, DAN Europe BeNeLux ed Area di lingua Francese. Web: Daneurope.org
20. DOI 10.1378/chest.128.2.998- *Chest* 2005;128;998-1002 - Mario Zanchetta, Gianluca Rigatelli and Siew Yen Ho: A Mystery Featuring Right-to-Left Shunting Despite Normal Intracardiac Pressure
<http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/128/2/998>
21. *Chest*. 1995;107:1504-1509.© 1995 [American College of Chest Physicians](http://www.chestphysicians.org) - The Incidence of Patent Foramen Ovale in 1,000 Consecutive Patients A Contrast Transesophageal Echocardiography Study

- Daniel C. Fisher MD1; Edward A. Fisher MD1; Jacqueline H. Budd RN1; Stacey E. Rosen MD1; and Martin E. Goldman MD1 1 From the Mount Sinai Medical Center, New York
22. (*Stroke*. 1998;29:1322-1328.) © 1998 American Heart Association, Inc. Original Contributions, The Need to Quantify Right-to-Left Shunt in Acute Ischemic Stroke A Case-Control Study , Joaquín Serena, MD; Tomás Segura, MD; Maria Jesús Perez-Ayuso, MD; Joan Bassaganyas, MD; Albert Molins, MD; Antoni Dávalos, MD From the Section of Neurology and Stroke Research Unit (J.S., T.S., A.M., A.D.) and the Service of Cardiology (J.B., M.J.P.-A.), Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, Spain.
23. Contrast Transcranial Doppler Ultrasound in the Detection of Right-to-Left Shunts, Time Window and Threshold in Microbubble Numbers, Dirk W. Droste, MD; Karen Silling; Jörg Stypmann, MD; Matthias Grude, MD; Vendel Kemény, MD; Thomas Wichter, MD; Karsten Kühne E. Bernd Ringelstein, MD, From the Department of Neurology (D.W.D., K.S., V.K., K.K., E.B.R.) and Department of Cardiology and Angiology and Institute for Arteriosclerosis Research (J.S., M.G., T.W.), University of Münster (Germany).
24. Forame ovale pervio: innocente o colpevole? Ipotesi, evidenze e risultati della sua chiusura percutanea nelle sindromi cliniche. Patrizia Presbitero, Annachiara Aldrovandi, Paolo Pagnotta, Dennis Zavalloni, Veronica Lisignoli, Francesco Milone. *Cardiologia Interventistica - Ospedale Humanitas - Milano*
25. Intracardiac echocardiography and transcranial Doppler ultrasound to guide closure of patent foramen ovale, [Zanchetta M](#), [Rigatelli G](#), [Onorato E](#), *J Invasive Cardiol* Feb 2003; 15(2) :93-6a
26. Indicazioni alla chiusura percutanea del PFO, *Carminati – Papa*. Divisione di Cardiologia, IRCCS/Università San Raffaele, Milano
27. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. [Onorato E](#), [Melzi G](#), [Casilli F](#), [Pedon L](#), [Rigatelli G](#), [Carrozza A](#), [Maiolino P](#), [Zanchetta M](#), [Morandi E](#), [Angeli S](#), [Anzola](#) .*J Interv Cardiol* Feb 2003; 16(1) :43-50
28. Importanza della Diagnosi di Shunt destro-sinistro nei subacquei. Paolo Limoni. *Medicina Subacquea ed Iperbarica* , Anno XXIX, N° 4 Dicembre 2007
29. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers P. GERMONPRE´ 1,5 P. DENDALE,2 P. UNGER,3 AND C. BALESTRA4,5 1Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital, B-1120 Brussels; 2Cardiology Department, Vrije Universiteit Brussel Hospital, B-1040 Brussels; 3Cardiology Department, Universite´ Libre de Bruxelles Hospital, and 4Department of Human General Biology, Institut Supe´rieur d’Education

- Physique et de Kiné'sithe'rapie, Université Libre de Bruxelles, B-1070 Brussels; and 5Divers Alert Network Europe-Benelux Research Committee, B-1600 Brussels, Belgium
- Germonpre' , P., P. Dendale, P. Unger, and C. Balestra. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports
30. Forame Ovale Pervio: Il traguardo è in vista. Prof. Costantino Balestra, vicepresidente Ricerca ed Educazione - DAN Europe. Daneurope.org
 31. Moon, R. E., E. M. Camporesi, and J. A. Kisslo. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet I*: 513-514, 1989
 32. Balestra, C., P. Germonpré, F. Vanderschueren, C. Heyters, R. Hotton, and S. Oz. Intrathoracic pressure rise after isometric effort and Valsalva manoeuvres are identical: possible implications for divers with patent foramen ovale. In: *Proceedings of the International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*, edited by A. Marroni, G. Oriani, and F. Wattel. Bologna, Italy: Studio G, 1996, p. 513-516.
 33. *DAN EUROPE NEWS. European edition of Alert Diver, Periodico Trimestrale Anno 2000 n. 4. DAN EUROPE RESEARCH REPORTS. Report #3.: PFO e rischio decompressivo: la ricerca DAN Europe va nello Spazio! Del Dr. Peter Dermonpré, MD DAN Europe Benelux Medical Director*
 34. The Prima Trial - Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale In Migraine with Aura (A Randomized Prospective Study). <http://www.primatrial.com/>