

DERLEME**REVIEW****PATENT FORAMEN OVALE VE İSKEMİK STROK :
PFO - İSKEMİK STROK İLİŞKİSİ, KLİNİK VE LABRATUAR TANI****Özcan ÖZDEMİR****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir****Patent Foramen Ovale (PFO) ve İskemik Strok :
PFO - İskemik Strok İlişkisi, Klinik ve
Ultrasonografik Tanı**

Patent foramen, fetal dönemde maternal oksijenize kanın fetal sirkülasyonda sağdan sola şant ile kollabe akciğerleri bypass ederek sistemik sirkülasyona geçmesini sağlayan normal olan inter-atrial septal açıklıktır. Doğum sırasında akciğer basıncının düşmesi sonucunda sol atrium basıncı sağ atrium basıncını geçer (1). Bu nedenle ~75% oranında populasyonda septum sekundum ve septum primum birbirine yapışır ve aradaki defekt kapanır. Bu son basamağın oluşmaması halinde patent foramen ovale (PFO) defekti erişkin dönemde saptanabilir. PFO prevalansı 965 normal insanda yapılan otopsi çalışmasında 27%'dir. PFO prevalansı her dekadta azalma gösterir. 1-29 yaş grubunda prevalans 30%, 30-79 yaşlarında 25%, 80 yaşından sonra 20%'dir. Enteresan olarak daha yaşlı kişilerde PFO boyutu daha büyüktür. PFO prevalansı erkek ve bayanlarda farklı değildir (2). Assessment of Risk in a Community (SPARC) çalışmasında, 45 yaşın üstündeki normal bireyler transözafagial ekokardiografi (TEE) tetkiki ile incelenmiş ve bu bireylere aynı zamanda karotis ultrason yapılmıştır. Strok açısından da risk faktörleri incelenen hasta grubunda PFO prevalansı 25.6%±1.9% olarak saptanmıştır. 148 hastanın 68'de (46%) 1 mm ve daha büyük defekt bulunurken, 84 (57%) hastada istirahat, 136 hastada (92%) Valsalva benzeri manevralar sonrasında PFO saptanmıştır (3).

Atrial septal anevrizma, interatrial septumun sistol ve diastole sırasında en az 10 mm hareketiyle ortaya çıkan bir atrial septal anormalliktir. Atrial septum anevrizması (ASA) normal populasyonun 2%'de gözlenir. ASA'lı vakaların yarısında PFO mevcuttur. ASA'ın thrombus nedeni olabileceği ve geniş boyutlu PFO ile birlikte görüldüğü düşünülmektedir (3).

PFO ilk olarak 1877 yılında Cohnheim tarafından embolik stroklu bir genç bayan hastada tarif edildi (4). Sonrasında PFO'un migren baş ağrısı, dekompresyon hastalığı, platepna-ortepdeoksi ve

sol kapakçığın karsinoid tümöre bağlı tutulması gibi tablolarla ilişkili olduğu saptandı. İskemik strok ile PFO arasındaki birliktelik ise bu tablolardan en sık gözlenen ve bilinenidir.

Bilindiği gibi gelişmiş tanı metodlarına rağmen iskemik stroklu hastaların 35-40%'da strok etyolojisi bulunamayabilir (5). Bu oran 55 yaşın altında olan hastalarda daha fazladır (6). İskemik strok olmayan normal insanlarda da 25% oranında PFO bulunması sebebiyle iskemik inme nedeninin PFO'ya bağlı olup olmadığının saptanması oldukça önemlidir.

İskemik Strok ve Patent Foramen Ovale İlişkisi

PFO ve iskemik strokla ilgili yapılan retrospektif çalışmaların meta-analizinde 55 yaşın altındaki kriptojenik stroklu hastalardaki PFO prevalansı nedeni bilinen strok hastalardan 6 kat daha fazla bulunmuştur (7). Başka bir retrospektif çalışmada kriptojenik stroklu hastalarda PFO prevalansı (39.2%) başka nedeni stroklu hastalara göre (29.9%) istatistiksel olarak anlamlı fazla bulunmuştur (p<0.02). Geniş PFO kriptojenik stroklu hastaların 20%'de saptanırken, diğer hasta grubunun 9.7%'de saptanmıştır (8). TEE ile yapılan çalışmada 55 yaş altındaki 100 hasta ve 55 kontrol vakasında PFO prevalansı incelenmiştir. PFO kriptojenik stroklu hastaların 56%'da mevcutken, normal sağlıklı kontrol grubu vakalarının ancak 18%'de saptandı (OR:3.9;95% CI:1.5-10) (9). Şu ana kadar PFO ve strok ilişkisini inceleyen çalışmaların hepsi genellikle 55 yaş grubu altındaki hastaları kapsamıştır. Ancak 2007 yılı içinde yayınlanan makalede nedeni belli olmayan 55 yaşın üstündeki stroklu hastalarda PFO prevalansı, nedeni belli olmayan stroklu aynı yaş grubu hastalara göre anlamlı derecede artış göstermiştir (28.3% vs 11.9%, OR:2.92; 95% CI 1.70-5.01 :p< 0.001). Bu ilişki hem ASA hem de PFO'su olan hastalarda daha kuvvetliydi (15.2% vs 4.4 %, OR:3.88; %95 CI 1.78-8.46: p<0.001). Yaş, karotis plak kalınlığı, koroner arter hastalığının varlığı, hipertansiyon gibi strok için risk faktörü olan parametrelerin multivariate analize eklenmesinde dahi PFO, kriptojenik iskemik stroklu yaşlı ve

genç hastalarda bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (OR:3.00; 95% 1.73-5.23; p=0.001) (10). Bunun yanında retrospektif bir çalışmada yaşın ileri olması PFO'lu kriptojenik stroklu vakalarda medikal tedaviye rağmen rekürrens iskemik stroke oranında artışa sebep olmuştur (11).

PFO ile İlişkili Kriptojenik Strokta Potansiyel Mekanizmalar:

1. Klinik tanıda da bahsedileceği gibi paradoksal embolizm (Sağdan sola şant) venöz sistemde oluşacak trombusün (Derin ven trombozu) veya yağ ve hava embolisinin sağdan sola şantla sol atrium vasıtasıyla sistemik sirkülasyona geçmesiyle oluşur (12).

2. PFO'in kendisi nedeniyle oluşan atrial septumdaki trombus.

Bazı vaka sunumlarında TEE incelemesi sırasında atrial septumun sağında ve solunda sallanan trombusün gösterilmesi, PFO'un kendisinin trombus kaynağı olabileceğini gösterebilir (13).

3. Paraksismal aritmiler.

Atrial aritmiler atrial septal anormallikler vasıtasıyla trombus oluşmasında ve iskemik strok oluşma mekanizmasında rolü olabilir. PFO ve/veya ASA varlığında atrial aritmilere yatkınlık saptanmıştır. Atrial septal anormalliği bulunan vakaların 58%'de atrial aritmiye yatkınlık saptanırken bu oran atrial septal anormallikleri olmayanlarda 25% olarak bulunmuştur (OR:4.1; 95% CI 1.3-12.7;p<0.02) (14). Çok mobil olan ASA'nın saptanması çocuklarda ve erişkinlerde atrial fibrilasyon sıklığını arttırmıştır. PFO ve ASA atrial septumda local gerilmeye neden olarak atrial aritmilere yatkınlığı arttırabilir. Lokal gerilme PFO'lu hastalarda Valsalva manevrası sırasında daha fazla oluşabilir (15).

4. Hiperkoagülasyon

Faktör V Leiden, prothrombin G 20210A mutasyonu, protein C ve S eksikliği, antitrombin III eksikliği, lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikörlerinin varlığı gibi hiperkoagülasyona yol açan faktörlerin PFO varlığında iskemik strok oluşma mekanizmasına etkisi oldukça tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda protrombotik durumun PFO'lu kriptojenik stroklu hastalarda olmayanlara göre daha sık olduğu saptanırken, bazılarının da ise bu istatistiksel anlamlı artış saptanamamıştır (16,17,18). Bundan dolayı her PFO'su olan kriptojenik stroklu

hastaya protrombotik duruma yol açan hastalıkları saptamak için bütün hiperkoagülasyon testlerin rutin istenmesi gerekliliği hala tartışmalıdır.

Paradoksal Embolizm, İskemik Strok ve Klinik Tanı

Kriptojenik iskemik olay geçiren hastalarda olayın atrial septal anormalliğe bağlı olup olmadığını anlamak oldukça önemlidir. Yanlış pozitif tanılar strok rekürrensini önlemede yetersiz kalacağı gibi hastada gereksiz ve komplikasyonları olan işlemlerin yapılmasına neden olacaktır (perkütan anjiyografik kapatma). Bunun yanında interatrial septal anormalliklerin atlanması hastalarda ileride olabilecek rekürrenslerin önlenmesinde problem yaratacaktır. Transkranyal Doppler (TCD) ve TEE gibi laboratuvar inceleme metodları yanında paradoksal emboli tanısında bizlere yardımcı olabilecek klinik semptomların bilinmesi klinik tanıya ulaşmada oldukça yön göstericidir. Bu olası yardımcı klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir (Tablo 1).

1. Kriptojenik strok varlığı

Herhangi bir serebrovasküler olayın interatrial septal anormallikler nedeniyle oluştuğunu söylemek için, strok için bilinen etyolojilerin mutlaka ekarte edilmesi gerekir. Örneğin büyük damar aterosklerotik hastalığı olan veya kronik atrial fibrilasyonu olan bir hastada hastanın strok nedenini PFO'ya bağlamak mantıklı değildir. PFO'ya bağlı strok tanısı koymak için stroka neden olan bütün etyolojik faktörlerin (Büyük damar hastalıkları, küçük damar hastalıkları, kardioembolizm, diğer nedenler) ekarte edilmesi gerekmektedir.

2. Valsalva manevrası

Kriptojenik stroklu hastalarda fokal nörolojik semptomlar öncesinde Valsalva manevrasının varlığı paradoksal embolizm tanısında bir ipucu olabilir. Ağırılık kaldırmak, öksürmek, kusmak, gerilmek, seksüel ilişki, ıkmak ve benzeri manevralar sağ atrial basıncı arttırarak sağdan sola şantın oluşmasına ya da daha fazla olmasına neden olurlar. Lynch ve arkadaşları normal insanlarda dinlenme halinde sağdan sola şant prevalansını 5%, Valsalva manevrası sırasında ise 18% olarak tespit ettiler (19). Bir başka çalışmada PFO'lu TIA veya stroklu hastalarda semptomlar öncesindeki Valsalva manevrasının varlığı 16% olarak saptanmıştır (20).

3. Geçirilmiş derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner embolizm (PE) hikayesi, ekonomi klas sendromu

Kriptojenik stroklu hastalarda geçirilmiş PE ve DVT hikayesi paradoksal emboli tanısında bize yol gösterici olabilir. Her ne kadar akut stroklu hastalarda DVT prevalansı oldukça düşük olsa da hayatının bir evresinde DVT geçirmiş ve sonrasında kriptojenik strokla kliniğe başvuran hastalarda PFO varlığını düşünmek oldukça mantıklıdır. Lamy ve arkadaşları DVT'ye neden olabilecek predispozan faktörleri (cerrahi, immobizasyon, hamilelik, vb) PFO'su olan kriptojenik stroklu hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık saptadılar (20).

Bununla birlikte pulmoner emboli varlığı ile PFO, ASA'nın birlikteliği arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur (21). Akut pulmoner emboli ile hastaneye başvuran ve aynı zamanda akut iskemik strok geçiren vaka bildirilerinin sayısı her geçen gün artmaktadır. Özellikle vital bulguları düzelen ancak şuur durumu düzelmeyen akut pulmoner embolili hastalarda paradoksal embolizm mutlaka akla gelmelidir.

Son yıllarda 'ekonomi klas sendromu' olarak tanımlanan ve ekonomik klasta uzun süre uçak seyahati eden kişilerin sonrasında iskemik strok geçirmesiyle sonlanan bu tabloda DVT ve PFO varlığı sorumlu tutulmuştur. Bilindiği üzere uzun süreli uçak seyahatlerinde PE ve DVT insidansının arttığı bilinmektedir (22,23). Dehidratasyon, alkol alınımı, hareketsizlik, relatif hipoksi ekonomi klas sendromunun ortaya çıkmasından sorumlu tutulmaktadır. Yanlızca uzun süreli uçak seyahatleri değil, tren, araba seyahatleri sonrasında uzun süreli oturmaya bağlı olarak paradoksal embolizm oluşabilir. Bu nedenle kriptojenik stroklu hastaların hikayesinde son 2 hafta içerisindeki uzun süreli (4 saatten fazla) seyahat hikayelerini araştırmak paradoksal embolizm tanısında oldukça önemlidir (23,24).

4. Auralı migren ve PFO

Daha önceki bir çalışmada PFO'su olan kriptojenik stroklu hastalarda migren sıklığı (27.3%), PFO'su olmayan hastalara göre (14%) daha sık bulunmuştur ($p<0.0001$). Ancak bu çalışmada migren sınıflaması yapılmamıştır (20). Migren sınıflamasının yapıldığı bir çalışmada auralı migren hikayesi PFO'su olan kriptojenik stroklu hastalarda (36%) PFO'su olmayanlara göre (13%)

daha sık bulunmuştur ($p=0.03$) (25). Domitrz ve arkadaşlarının yaptığı TCD çalışmasında auralı migrenli hastalarda, normal kontrol vakalarına göre sağdan sola şant sıklığı daha fazlaydı (53% vs 25% $p<0.05$) (26). Auralı migren ile PFO arasındaki ilişkiyi destekleyecek kanıtı dayalı çok kuvvetli çalışmalar olmasa da, bu ilişkinin varlığından bahsetmek şu an için çok yanlış olmayabilir. PFO'lu hastalarda migren prevalansının sıklığının nedeni olarak çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Normalde arteriyel kandaki akciğerler tarafından temizlenmiş biyjenik aminlerin bir kısmı sağdan sola şant nedeniyle tamamen temizlenemeyebilir ve pulmoner metabolizmadan kaçabilir (27). Özellikle sistemik sirkülasyona yüksek miktarda giren bu aminler migren atağına neden olabilirler.

Tablo 1.
İnteratrial anormalliklere bağlı strok tanısında yardımcı klinik ipuçları

| |
|--|
| Kriptojenik strok |
| Nörolojik semptomlar sırasında veya sonrasında dispne, taşikardi |
| Uzun süreli seyahat (Uçak, araba, tren) |
| Geçirilmiş DVT veya PE hikayesi |
| DVT'ye neden olabilecek predispozan faktörler |
| Auralı migren hikayesi ? |

PFO Tanısında Labratuar Tanı Metodları Transtorasik ve transözafagial ekokardiogram

Transtorasik ekokardiografi (TTE) ve TEE'in ajite serum fizyolojik enjeksiyonu ile uygulanımı PFO tanısında önemli yer tutar. TTE görüntülemesi sırasında 3 kardiak siklus içinde sol atriumda veya ventrikülde mikrokabarcıkların görüntülenmesi sağdan sola şant tanısını koydurur. Ajite serumun enjeksiyonu hem Valsalva manevrası sırasında hem de dinlenme fazında uygulanabilir. TTE'de harmonik görüntüleme ve Valsalva manevrasının uygulanımı PFO tanısında sensitiviteyi artırabilir (28,29).

TEE PFO tanısında transtorasik ekokardiografiye göre daha üstün bir tekniktir ve PFO morfolojisini ayrıntılarıyla bize gösterir. Günümüzde hala TEE PFO tanısında altın standardtır. Her ne kadar TTE kardiak hastalık öyküsü olan hastalarda patolojiyi 25% oranında saptasa da, kardiak bulguları olmayanlarda bu oran 10%'dur (30). TEE ise kriptojenik stroklu hastalarda potansiyel kardioembolik kaynağını 57% oranında tespit

edebilir. PFO'un sekondum ASD ile ayırımında ve kardiyak kökenli diğer emboli kaynaklarının saptanmasında (atrial appendage trombusu, sol ventriküler thrombus, aortic ark aterosklerotik hastalığı, kardiyak tümörler) TEE tetkiki önemli yer tutar. TEE sırasında kontrast materyalin injeksiyonu ile PFO görüntülenir. Sol atriumda mikrokabarcıkların saptanması tanı koydurucudur. Kontrast materyalin enjeksiyonunun yeri PFO tanısında önemlidir. Tipik olarak enjeksiyon yeri olarak antekübital venler kullanılsa da femoral venlerin kullanılması PFO tanısında sensitiviteyi artırır (31). Her ne kadar TEE yarı-invazif bir tetkikse de çok az da olsa yan etkileri mevcuttur (bronkospazm, hipoksi, üst gastrointestinal travma, kanama) (32). Bunun yanında TEE sırasında Valsalva manevrasının tam olarak uygulanamaması PFO tanısında sorun yaratabilir. TEE ile yapılan çalışmada geniş PFO, eustachian valve veya sağ atrial filamentöz strandlerin varlığı atrial septal anevrizmalı vakalarda, anevrizması olmayanlara göre daha sık olarak saptandı (33). Eustachian valve sağ atriumdaki membrana benzer bir yapıdır. Sinus venozun sağ kapağının kalıntısı olan valve, fetus döneminde kanı inferior vena kavadan fossa ovalise doğru aktarır. PFO'lu hastalarda eustachian valve daha belirgin olarak saptandı (33). İstirahat halinde TEE'de sağdan sola şantın saptanması ve membran mobilitesinin yüksek olmasının ilerdeki rekürren strok riskini arttırdığı gözlemlendi (34). Bilindiği gibi PFO ve ASA birlikteliği olan hastalarda rekürren strok riski yalnız PFO'su olan hastalara göre daha fazladır (35). Bu nedenlerden dolayı TEE ile PFO ve ASA'nın morfolojik yapısının değerlendirilmesi ilerdeki stroke riskinin saptanması ve tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından rol gösterici olabilir. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Transkranyal Doppler Ultrason (TCD)

Bu gün için TEE altın standart kabul edilse de, bu teknik yarı invazif olması nedeniyle ve Valsalva manevrasının hastalar tarafından yeterli düzeyde yapılmamasından dolayı TCD PFO tanısında pratik şekilde kullanılabilir. TCD yüksek duyarlılıkta sağdan sola şantın varlığını gösterebilir. Kontrastlı materyalin verilmesinden sonra her iki MCA'da gerek dinlenme gerekse Valsalva fazında mikroembolik sinyallerin saptanması tanı koydurucudur. TCD TEE'de saptanamayan çok küçük şantları fizyolojik olarak saptayabilir (36). Ayrıca geç fazda ortaya çıkan mikroemboliler

pulmoner arteriyo-venöz fistülün işareti olabilir (37).

Rekürren Strok Riski ve PFO

Mas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 18-55 yaşlarındaki iskemik kriptojenik stroklu ve PFO'su bulunan hastalar 4 yıl takip edildi. Yalnızca PFO'su olan hastalarda rekürren strok riski 4 yıl sonunda 2.3% iken, hem PFO'su hem de ASA'sı olan hastalarda bu risk 15.2% olarak saptandı (35). Değişik çalışmalarda PFO'lu iskemik semptomları olan hastaların rekürrens TIA ve strok geçirme riski yıllık ortalama ~3%'dür (38,39,40) (Tablo 2). İleri yaş, TCD'de sağdan sola şantın derecesinin fazla olması, TEE'de ASA ve Eustachian valve varlığı, membran mobilitesinin varlığı ve istirahat halinde sağdan sola şantın saptanması, tartışmalı olsa da PFO'un geniş olması iskemik olay geçiren hastalarda rekürrens TIA veya strok geçirme riskini arttırabilir (33,34,35,36,11).

Tablo 2. PFO'lu kriptojenik strok geçiren hastalarda yıllık rekürren serebral iskemik olay geçirme riskleri

| | Vaka sayısı | Strok (%) | Strok/TIA (%) |
|---------------|-------------|-----------|---------------|
| Mas | 132 | 1.2 | 3.4 |
| Bogousslavsky | 140 | 2.4 | 3.8 |

KAYNAKLAR

1. Krasuski RA. When and how to fix a 'hole in the heart' Approach to ASD and PFO. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2007;74:137-146.
2. 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.
3. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study: Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. Mayo Clin Proc. 1999;74:862-869.
4. Cohnheim J. Trombose und Embolie: Vorlesung über Allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald;1877.
5. Levy DE. Transient CNS deficits: a common benign syndrome in young adults. Neurology. 1988;38:831-836.
6. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. Arch Neurol. 1987;44:479-482.
7. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case control studies. Neurology 2000;55:1172-1179).
8. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation. 2002;106:1121-1126.
9. Cabanes et al. Atrial septal aneurysms and patent foramen

ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-1873).

10. Handke M et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Eng Journal of Medicine* 2007;357:2262-2268).
11. Homma S, DiTullio M, Sacco R, Sciacca R, Mohr J,P for PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke*. 2004;35:2145-2149).
12. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent forame ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 2002;106:1121-1126.
13. Amerenco P. Patent foramen ovale and the risk of stroke: smoking gun guilty by association? *Heart* 2005;91:441-443.
14. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403.
15. Allessie MA, Rensma PL, Brugada J, et al. Pathophysiology of atrial fibrillation. In:Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Philadelphia. WB Saunders 1990;548.
16. Perzzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2003;34:28-33.
17. Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci*. 1998;160:158-160.
18. Jose C, Florez JC, Ay H, et al. Patent foramen oavel and hypercoagulability as combined risk factcors fo stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 2003;12:114-118.
19. Lynch JJ, et al. Prevalance of right-to-left atrial shunting in a healthy population:detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol*. 1984;53:1478-1480.
20. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with or without patent foramen ovale. The PFO-ASA Study. *Stroke* 2002;33:706-711.
21. Allendörfer J, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with stroke and patent foramen ovale. *Cerebrovascular Disease*. 2007;24:138-139.
22. Isayev Y, Chan R.K.T, Pullicino P.M. 'Economy Class' stroke syndrome? *Neurology* 2002;58:960-961.
23. J.G Heckmann, M Stadter, U Reulbach, et al. Increased frequency of cardioembolism and patent foramen ovale in patients with stroke and a positive travel history suggesting economy class syndrome. *Heart* 2006;92:1265-1268.
24. Cruickshank JM et al. Air travel and thrombotic episodes:the economy class syndrome. *Lancet*.1988;497-498.

25. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine:a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Disease*. 2002;13:102-106.
26. Domitrz I, Mieszkowski J, et al. The prevelance of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neural Neurochir Pol*. 2004;38:89-92.
27. Jozwiak B.P, et al. Migraine and patent foramen ovale: A residual coincidence or a pathophysiological intrigue? *Cerebrovascular Disease*. 2006;22:91-100.
28. Cheng TO. The proper conduct of Valsalva maneuver in the detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1145-1146.
29. Souteyrand G, Motreff P, Lusson Jr, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J echocardiogr* 2005;7:147-154.
30. Rahmatullah AF, Rahko PS, Stein JH. Transesophageal echocardiography for the evaluation and management of patients with cerebral ischemia. *Clin Cardiol* 1999;22:391-396.
31. Hammann GF, Schatzer-Klotz D, Frohling G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology*. 1998;50:1423-1428.
32. Daniel WG, Erbel R, et al. Safety of transesophegeal echocardiography:a multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation*. 1991;83:817-821.
33. Homma et al. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients. *Journal of the American Collage of Cardiology*. 2003;42:1068-1072.
34. De Castro et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-2413.
35. Luis-Jean et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740-1746.
36. Angeli et al. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci*. 2001;22:353-356.
37. Ziai W et al. Quantitation of contrast TCD in patients with and without atrial septal aneurysm. *J Neuroimaging*.2005;11:250-253.
38. Bogousslavsky J et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with paradoxical embolism study group*. *Neurology*. 1996;46:1301-1305.
39. De Castro S et al. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000;86(4A):15G-52G.
40. Nedeltchev K et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:347-350.