

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



**UNIVERZITA KARLOVA**  
I. lékařská fakulta

**MUDr. Martin Šrámek**

**Úloha pravo-levého zkratu v patofyziologii dekompresní příhody u potápěčů, možnosti  
screeningu, terapie a prevence**

The Role of Right to Left Shunt in the Pathophysiology of Decompression Sickness in Divers,  
Possibilities of its Screening, Therapy, and Prevention

Disertační práce

Školitel: RNDr. Luděk Šefc, CSc

Praha, 2024

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20.1.2024

Martin Šrámek

**Identifikační záznam:**

ŠRÁMEK, Martin. *Úloha pravo-levého zkratu v patofyziologii dekompresní příhody u potápěčů, možnosti screeningu, terapie a prevence. [The Role of Right to Left Shunt in the Pathophysiology of Decompression Sickness in Divers, Possibilities of its Screening, Therapy and Prevention]*. Praha, 2024. 88 s., 15 příl., Disertační práce (Ph.D.), Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Centrum pokročilého preklinického zobrazování (CAPI). Vedoucí práce Šefc, Luděk

**Obsah:**

Abstrakt	5
Klíčová slova	7
Seznam zkratk	7
Úvod	8
Potápění	9
Dekompresní nemoc	10
Plicní barotrauma	13
Pravo-levý zkrat	13
Klinický význam	14
Kryptogenní CMP	14
Migréna	16
Paradoxní vzduchová embolizace	17
Možnosti detekce	18
Transkraniální sonografie	19
Hypotéza	23
Cíle projektu	23
Vybrané komentované publikace výsledků projektu	25
PFO a screening potápěčů	25
Experimentální část	52
Dlouhodobé sledování	64
Souhrn	80
Diskuze	86
Publikované práce k tématu	88
Literatura	90
Příloha	95



## **Abstrakt**

*Dekompresní nemoc (DCS) je vážnou zdravotní komplikací při potápění a její výskyt je vyšší u potápěčů s pravo-levým zkratem (PLZ), nejčastěji ve formě perzistujícího foramen ovale (PFO). Pro screening je vhodné transkraniální ultrazvukové vyšetření (TCCS) s podáním pulmolabilní echoktrastní látky. Od roku 2006 provádíme systematické vyšetřování potápěčů a jejich zařazování do registru DIVE-PFO. K lednu 2024 jsou v něm údaje od 1204 osob. Při vyšetřování potápěčské populace v ČR se nám podařilo ověřit významnou korelaci mezi výskytem DCS a přítomností PLZ. Se stoupajícím stupněm zkratu také stoupá riziko DCS a zejména její nejrizikovější varianty, DCS s neurologickými příznaky. Opakované ponory v jednom dni jsou častou okolností provázející výskyt DCS. Při experimentálním ponoru v barokomoře jsme prokázali redukci výskytu bublin v žilní i arteriální krvi při snížení výstupové rychlosti oproti standardnímu režimu. Při simulovaném ponoru jsme dále prokázali vymizení bublin v arteriální krvi u potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO oproti potápěčům s otevřeným PFO. Při dlouhodobém sledování v průběhu několika let jsme prokázali účinnost uzávěru PFO na eliminaci dalšího výskytu DCS. Ve stejném souboru jsme také prokázali snížení výskytu DCS u všech ostatních potápěčů s prokázaným PLZ, kterým byl doporučen konzervativní profil ponorů.*

*Decompression sickness (DCS) is a serious health complication of diving and its incidence is higher in divers with a right-to-left shunt (RLS), most commonly in the form of a persistent patent foramen ovale (PFO). Transcranial Doppler Sonography (TCCS) with administration of a pulmolabile echocontrast agent is suitable for screening. Since 2006, we have been systematically screening divers and enrolling them in the DIVE-PFO Registry. As of January 2024, it contains data from 1204 individuals. By studying the diving population in the Czech Republic, we were able to verify a significant correlation between the occurrence of DCS and the presence of RLS. As the degree of shunting increases, so does the risk of DCS, especially its most dangerous variant, DCS with neurological symptoms. Repeated dives in one day are common circumstances accompanying the occurrence of DCS. During an experimental dive in a barometric chamber, we demonstrated a reduction in the occurrence of bubbles in both venous and arterial blood when the ascent rate was reduced compared to standard mode. During a simulated dive, we also demonstrated the disappearance of bubbles in arterial blood in divers after PFO catheterization compared to divers with an open PFO. With long-term follow-up over several years, we have demonstrated the efficacy of PFO closure in preventing*

*the recurrence of DCS. In the same cohort, we also demonstrated a reduction in the incidence of DCS in all other divers with proven PFO who were recommended a conservative diving profile.*

## **Klíčová slova**

*dekompresní nemoc, pravo-levý zkrat, foramen ovale patens, transkraniální ultrazvuk, dlouhodobé sledování, barokomora*

*decompression sickness, right-to-left shunt, patent foramen ovale, transcranial ultrasound, long-term follow-up, hyperbaric chambre*

## **Seznam zkratek**

DCS – dekompresní nemoc (decompression sickness)

PLZ – pravo-levý zkrat

TCD – transkraniální doppler (transcranial doppler)

TCCS – transkraniální ultrazvuk (transcranial color-coded sonography)

PFO – patentní foramen ovale

TEE – transesofageální echokardiografie

TTE – transthorakální echokardiografie

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda

MCA – střední mozková tepna (middle cerebral artery)

DK – dolní končetina

MBS – mikrobublina

A-V spojka – arterio-venózní spojka

## Úvod

Dekompresní příhoda při potápění souvisí s tvorbou plynových bublin v těle v důsledku poklesu tlaku působícího na organismus během jeho vynořování. Při nedodržení předepsaného postupu při vynořování (dekompresi) jsou potápěči ohroženi vznikem dekompresní nemoci. Někdy se dekompresní nemoc vyskytne i při dodržení správného postupu vynořování, tehdy ji označujeme za nevyprovokovanou dekompresní příhodu.

Na patofyziologii těchto nevyprovokovaných příhod se podílí přítomnost pravo-levého zkratu (PLZ), který umožní mikrobublinám vznikajícím převážně ve venózním řečišti přímý přestup do arteriální krve a následnou vzduchovou embolizaci tepen velkého oběhu (mozkové, míšní, ...). Toto riziko stoupá se stoupajícím stupněm závažnosti PLZ.

Pravo-levý zkrat je přímá komunikace mezi venózním a arteriálním řečištěm umožňující průnik venózní krve do arteriálního řečiště, aniž by prošla filtrem plicních kapilár. Nejčastější formou PLZ je foramen ovale patens (PFO – patent foramen ovale), vzácnější je atriální septální defekt nebo plicní arterio-venózní fistuly (Homma, Messé et al. 2016).

Zlatým standardem k detekci PLZ je jícnová echokardiografie, která je však semiinvasivní. Ke screeningovým účelům je vhodnější transkraniální sonografie (TCD, TCCS) s podáním pulmolabilní echokonstrastní látky (Caputi, Carriero et al. 2009, Palazzo, Ingrand et al. 2019).

Cílem naší práce bylo podrobně zjistit výskyt různých druhů dekompresních příhod v tuzemské potápěčské populaci za současného zmapování okolností vzniku příhody spolu s vyšetřením výskytu PLZ. Dalším krokem bylo stanovit kauzální příčiny výskytu nevyprovokované dekompresní nemoci pomocí multifaktorové analýzy, stanovit bezpečnost a účinnost katetrizačního uzávěru PFO pro prevenci DCS a porovnat efekt uzávěru PFO s konzervativními přístupy k prevenci DCS. Pro screening přítomnosti PLZ a stanovení jeho

stupně je pro nízkou invazivitu a výbornou senzitivitu používáno transkraniální sonografické vyšetření s podáním pulmolabilní echokontrastní látky.

## **Potápění**

Potápění do vodních hlubin lákalo lidstvo do nepaměti, již z období antiky pochází nálezy perlových šperků svědčící o existenci lovců perel. Dlouho byli zájemci o pobyt pod vodou odkázáni jen na množství vzduchu, které byly jejich plíce schopné pojmout na jeden nádech. Později se objevily potápěčské zvony, kesony, používané zejména při dlouhodobé práci pod vodou – například při zakládání pilířů mostů.

Teprve vynález potápěcího přístroje umožnil od čtyřicátých let 20. století masový rozvoj potápění, a to včetně rekreačního a sportovního. V současnosti se přístrojovému potápění věnuje přibližně 6 milionů žen a mužů na celém světě (DEMA 2024), v České republice bylo v roce 2022 celkem 4325 registrovaných potápěčů ve výcvikovém systému CMAS, ale skutečný počet aktivních potápěčů bude výrazně větší, okolo 100 000 (SPČR 2022).

Během ponoru je tělo potápěče vystaveno neobvyklým fyzikálním podmínkám, zejména vysokému tlaku okolní vody, na které není evolučně vybaveno a které mohou způsobit zdravotní obtíže.

V průběhu sestupné části ponoru se zvyšuje okolní tlak, a spolu s ním i tlak, pod kterým potápěč vdechuje směs plynů a tedy i parciální tlak jednotlivých složek směsi. Od určitých hloubek se tak mohou projevit nepříznivé účinky vdechovaných plynů, které jsou za normálního tlaku pro organismus neškodné (dusík, helium, vodík), případně potřebné (kyslík, oxid uhličitý).

V hloubkách kolem 40 m, u citlivých jedinců již kolem 30 m a tedy při parciálním tlaku dusíku (N<sub>2</sub>) 0,31 MPa, se objevují příznaky dusíkového opojení. Jeho projevy jsou

podobné jako u alkoholového opojení, tedy pocity euforie, zhoršené pohybové koordinace a zastřeného úsudku. Tento stav může vyústit například v chybu při manipulaci s dýchacím přístrojem, k selhání sebekontroly i ke ztrátě vědomí, což vše může přivodit fatální následky (Jain 2017, Raymond and Cooper 2022). Použití dýchací směsi ze stlačeného vzduchu obohaceného kyslíkem (Nitrox), tedy se sníženým pN<sub>2</sub>, lze rozvoji dusíkového opojení částečně předejít.

Při dosažení parciálního tlaku kyslíku (O<sub>2</sub>) 0,16 MPa může vyvolat tento plyn akutní toxicitu. Tento stav nastává při ponoru se stlačeným vzduchem v hloubce cca 66 m, proto potápěči pro dosažení větší hloubky používají směs kyslíku, dusíku a hélia (Trimix) (Raymond and Cooper 2022).

### **Dekompresní nemoc**

Zdravotní obtíže vzniklé v souvislosti s potápěním označujeme jako dekompresní nemoc, případně jako dekompresní příhodu. K rozvoji příznaků dekompresní nemoci dochází zpravidla do jedné hodiny od vynoření, u některých potápěčů až do 24 h, výjimečně i později (Tso, Powers et al. 2022).

Při ponoru s přibývajícím hloubkou a stoupajícím tlakem působícím na tělo potápěče dýchací automatika vyrovnává tlak plynové směsi vdechované do plic s tlakem okolí. Následně jsou plyny transportovány krví do jednotlivých tkání těla, do kterých přecházejí. Množství plynu rozpuštěného v různých oblastech těla se liší dle hustoty kapilárního zásobení, chemického složení dané tkáně, dosažené hloubky a délky pobytu pod vodou a je přímo úměrné parciálnímu tlaku vdechovaného plynu (Doolette and Mitchell 2001).

V průběhu vynořování se naopak snižuje tlak prostředí na organismus potápěče, rozpuštěný plyn na základě rozdílů parciálních tlaků přestupuje z tkání do venózní krve a nakonec je vydechován cestou plicních alveolů. Pokud je však vynořování příliš rychlé, tkáně

jsou hypersaturovány plynem, který nestačil být vydýchán ani nebyl metabolizován (hlavně dusík), plyn přechází z formy rozpuštěné v tekutinách tkání do formy plynné a dochází ke vzniku bublin (Papadopoulou, Eckersley et al. 2013). Určité množství plynových bublin ve venózní krvi je detekovatelné po většině ponorů, jsou však eliminovány při průchodu krve sítí plicních kapilár a nepůsobí tedy klinické obtíže (Boussuges, Carturan et al. 1998).

Potápěči jsou vybaveni dekompresním počítačem, který vypočítá doporučenou rychlost vynořování na základně dosažené hloubky a délky pobytu pod vodou, a to včetně nutných dekompresních zastávek v průběhu výstupu. Při dodržení doporučeného dekompresního režimu je množství vzniklých bublin minimalizováno. Pokud potápěč doporučený dekompresní režim poruší a vynoří se rychleji, může množství vzniklých plynových bublin překročit určitou kritickou hodnotu. Takto vzniklé bubliny plynu působí lokální poškození tkáně. Klinickými projevy jsou nejčastěji bolesti kloubů (ramena, lokty, kyčle, kolena), dále bolesti a mramorování kůže (na bříše, stehnech, ramenou) (Vann, Butler et al. 2010). Při přestupu většího množství bublin do venózní krve může dojít ke vzniku plynové plicní embolie s ventilačním i oběhovým selháváním.

Potápěči s pravo-levým zkratem jsou ohroženi přestupem bublin z venózní do arteriální krve s následnou embolizací arteriálního řečiště a rozvojem lokální ischemie. K této paradoxní embolizaci může dojít i při dodržení dekompresní režimu, dekompresní příhodu pak označujeme za nevyprovokovanou. Klinicky závažná je embolizace krevního řečiště mozku a míchy spojená s rozvojem neurologické symptomatiky (porucha vědomí, zmatenost, porucha hybnosti,..). Souvislost mezi PFO a vznikem dekompresní nemoci u potápěčů je známa již delší dobu (Wilmshurst, Ellis et al. 1986). I když je absolutní riziko vzniku dekompresní příhody malé, metaanalýza provedených studií prokazuje 4 – 6 násobně vyšší riziko rozvoje dekompresní nemoci s neurologickým postižením u potápěčů s PFO v závislosti na významnosti zkratu (Lairez, Cournot et al. 2009).

Potápěč se závažnou dekomprezní příhodou má být léčen v hyperbarické komoře, které jsou dostupné jak v přímořských zemích, tak v České republice (Sen and Sen 2021). Hyperbarická komora také umožňuje v rámci experimentu přímé sledování dynamiky krevního oběhu a přítomnosti mikrobublin pomocí transkraniálního ultrazvuku během ponoru. Pomocí simulace různých ponorů (dosažená hloubka, doba pobytu,...) je možné stanovit bezpečný profil ponoru s minimální tvorbou mikrobublin.



*Ovládací pult barokomory (Kladno), vlastní foto*



*Ultrazukové vyšetřování v průběhu simulovaného ponoru - přístroj umístěn vně komory, kabelem procházejícím průchodkou je spojený s transkraniální sondou umístěnou uvnitř komory; vyšetřující vně komory obsluhuje přístroj, druhý vyšetřující uvnitř komory ovládá sondu, navzájem se domlouvají gesty oknem barokomory, vlastní foto*



## **Plicní barotrauma**

Závažnou zdravotní komplikací spojenou s potápěním je plicní barotrauma. Při zadržení dechu potápěčem a rychlém vzestupu k hladině se zvětší objem plynu v plicích a dojde k destrukci plicní tkáně s roztržením plicních alveolů. Klinické obtíže se v případě barotraumatů objeví ihned po vynoření, patří k nim kašel, dušnost, případně hemoptýza. Barotrauma bývá spojeno se vzduchovou embolií, neboť poškozenými alveoly se dostává vzduch do krevního proudu malého oběhu a následně do arterií velkého oběhu, kde způsobí ischemizaci podobně jako při paradoxní embolizaci (Mijacika and Dujic 2016). Množství vzduchu však bývá větší a klinické obtíže tedy závažnější.

## **Pravo-levý zkrat**

Pravo-levý zkrat (PLZ) je přímá komunikace mezi venózním a arteriálním řečištěm umožňující průnik venózní krve do arteriálního řečiště, aniž by prošla filtrem plicních kapilár.

PLZ rozlišujeme intrakardiální (foramen ovale patens, PFO; vzácněji atriální septální defekty, ASD) – tvoří asi 90 % všech PLZ, a extrakardiální (nejčastěji plicní A-V fistuly) – asi 10 % PLZ. Nejčastější příčinou PLZ je otevřené foramen ovale (PFO). Je to reziduum embryonálně založeného síňového zkratu s důležitou funkcí v prenatálním období, kdy je u lidského plodu vedena okysličená krev z mateřské placenty do pupeční žíly a následně žilním systémem plodu do pravé síně, odkud skrze PFO prochází přímo levé síně a dále do arteriálního řečiště, aniž by prošla plicními cévami. Po porodu a prvních nádeších dochází k rozvinutí plic a poklesu tlaku v plicnici. To vede k přesměrování krevního toku z pravé síně do pravé komory a plic. PFO, které je vlastně štěrbinou mezi dvěma listy síňové přepážky (septum primum a secundum), se uzavře díky vzestupu tlaku v levé síni, který přitlačí oba

listy k sobě. U většiny lidí do jednoho roku srostou a otvor se úplně uzavře (Berko and Haramati 2012).

Asi u 15-30% populace dle citlivosti použité metodiky a stáří vyšetřované kohorty však přetrvává různě velká komunikace obou síní (Arquizan, Coste et al. 2001). Za normálních tlakových poměrů bývá většina PFO uzavřena přetlakem v levé síni. Při občasném zvýšení tlaku v pravé síni (tlak na stolici, zvedání břemene, Valsalvův manévr) však může být odtud protlačována krev i s případnými bublinami nebo tromby vzniklými ve venózní krvi do levé síně a dál do velkého oběhu a docházet tak k paradoxní embolizaci mimo jiné do CNS.

Klinická významnost PFO je dána velikostí a morfologií PFO. Štěrbínovitý tvar defektu daný embryologicky přerůstáním septum primum a septum secundum umožňuje typicky pouze jednosměrný zkrat z pravé do levé síně. Vzácněji má PFO tvar zejícího otvoru, tehdy funkčně odpovídá malému ASD s obousměrným zkratem.

PFO je možné v indikovaných případech uzavřít endovaskulárně pomocí okludéru (např. Amplatzerova). Jedná se o relativně jednoduchý výkon prováděný nejčastěji cestou vena femoralis, výskyt periprocedurálních komplikací je do 1 % (Freixa, Arzamendi et al. 2014). Po výkonu užívá pacient přechodnou dobu (většinou 3 - 6 měsíců) antiagregační terapii k prevenci tvorby trombů na kovovém materiálu okludéru do doby, než je implantovaný materiál plně přerostlý endokardem. K trvalému uzávěru PFO pomocí okludéru dochází u 99,3 – 99,8 % pacientů (Rigatelli, Zuin et al. 2017, Araszkiwicz, Sławek et al. 2018).

## **Klinický význam PLZ**

### **Kryptogenní ischemická CMP**

První důkaz o možném vztahu iCMP a PFO byl podán Cohnheimem již v roce 1877. Účast PFO se předpokládá u kryptogenních iCMP, tedy takových, kde nebyla určena jiná

příčina a kterých je mezi 23,7 % a 45% všech iCMP (Grau, Weimar et al. 2001). Vyšší podíl kryptogenních iCMP nacházíme v souborech pacientů mladších 55 nebo 45 let, tj. s absencí pokročilé aterosklerózy. A právě u mladších pacientů s kryptogenní iCMP je PFO detekováno zhruba v polovině případů, tj. více než dvakrát častěji než v běžné populaci (McGaw and Harper 2001).

Předpokládaným mechanismem vzniku iCMP je paradoxní embolizace venózního trombu, který vycestuje z žilního systému (DK, pánev) do pravé síně a odtud do levé síně tunelem PFO aby následně embolizoval do arteriálního řečiště mozku. Další možností je vznik trombu v místě stagnujícího krevního toku ve vlastním tunelu PFO, případně přímo v levé síni při síňových arytmiích, které jsou častější u pacientů s PFO.

Nicméně riziko vzniku iCMP u celé populace s PFO je velmi nízké, ročně pouze 0,1 % (Turc, Calvet et al. 2018). Rizikovým faktorem pro iCMP se PFO stává až v případě hemodynamicky významného PLZ a existence venózního zdroje embolizace, jehož vznik podpoří protrombotický stav - vrozený (trombofilní mutace) či získaný (imobilizace po úrazu, infekce).

Jiným nálezem predikujícím zvýšené riziko vzniku iCMP je přítomnost aneuryzmatu septa síní (ASA). Asi 60 % pacientů s ASA má zároveň PFO, a to s významnějším PLZ, než u pacientů s izolovaným PFO. Prevalence kombinace ASA+PFO u pacientů s kryptogenní iCMP je asi 20 % a právě tato podskupina pacientů patří mezi vůbec nejrizikovější z hlediska další recidivy iCMP (Turc, Lee et al. 2020).

Rizikovým faktorem je též zkrat hodnocený dle TCD jako high-grade, zejména s obrazem „shower“ po podání echoktrastu. Pacienti se zkratem dle TCD hodnoceným jako high-grade měli roční riziko rekurence iCMP 8,2% oproti 0,66 % ročního rizika u low-grade PLZ (Anzola, Zavarize et al. 2003).

Máme-li významnou klinickou suspekci na kauzalitu PFO u daného pacienta s CMP, pak máme tři možnosti v sekundární prevenci - antikoagulační léčbu, antiagregační léčbu a katetrizační uzávěr PFO.

Průkazy o prospěšnosti uzávěru PFO v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) oproti konzervativní léčbě dlouho chyběly. V roce 2017 však byly publikovány pozitivní výsledky 3 studií (CLOSE, REDUCE, RESPECT extendet), které shodně prokázaly statisticky významnou redukci výskytu recidivy CMP u pacientů po kryptogenní iCMP a uzávěru PFO (Turc, Calvet et al. 2018).

Vhodnou pomůckou pro identifikaci prokázaného PFO jako původce CMP může být ROPE skóre (rise of paradoxial embolization). V podstatě nám říká, že čím je pacient s CMP mladší a čím méně má obvyklých cévních rizik, tím je vyšší pravděpodobnost, že právě PFO může být zodpovědné za proběhlou iCMP. ROPE skóre se tedy používá u pacientů s kryptogenní CMP a prokázaným PFO. Může dosahovat hodnot od 0 do 10 a hodnoty nad 6 nám signalizují pacienta jako vhodného kandidáta na uzávěr PFO (Kent, Saver et al. 2020).

#### *ROPE skóre*

<i>Charakteristika</i>	<i>Body</i>
<i>Není hypertonik</i>	<i>1</i>
<i>Není diabetik</i>	<i>1</i>
<i>Dosud neprodělal CMP nebo TIA</i>	<i>1</i>
<i>Nekuřák</i>	<i>1</i>
<i>Kortikální lokalizace léze</i>	<i>1</i>
<i>Věk</i>	
<i>18 - 29</i>	<i>5</i>
<i>30 - 39</i>	<i>4</i>
<i>40 - 49</i>	<i>3</i>
<i>50 - 59</i>	<i>2</i>
<i>60 - 69</i>	<i>1</i>
<i>70 a více</i>	<i>0</i>

#### **Migréna**

Z literatury je již delší dobu známa vyšší prevalence PFO u pacientů s migrénou s aurou (Del Sette, Angeli et al. 1998) a bylo opakovaně popsáno vymizení migrény u

pacientů po uzávěru PFO z jiné indikace (Wilmshurst, Nightingale et al. 2000). Prevalence PFO u migrény s aurou je podle použité metodiky udávána od 41 % do 62 %, což je významně více než u migrény bez aury (16 % – 25 %) a u kontrolních skupin (16 % – 25 %) (Schwerzmann, Nedeltchev et al. 2007). Naopak pacienti s prokázaným PFO mají vyšší frekvenci migrény s aurou, ale jen obdobnou frekvenci migrény bez aury ve srovnání s populací bez PFO. Dosud chybí obecně uznávaná teorie vztahu mezi vznikem migrény s aurou a PFO. Zvažována je mikroembolizace spouštějící dále se šířící korovou depresi nebo vyšší nálož některých chemických látek (serotonin, NO, kininy), které se vyhnou plicnímu filtru. Nezbytnou podmínkou spuštění migrenózní ataky u pacienta s PFO je iritabilní terén jeho mozku a mozkového cévního řečiště.

Provedené randomizované studie zkoumající efekt okluze PFO u migreniků (MIST, PRIMA, PREMIUM) neuspěly v primárním cíli (ústup migrény), ale ve všech se objevuje signifikantní snížení frekvence atak migrény a aurou (Mojadidi, Kumar et al. 2021). To může souhlasit s navrhovanými teoriemi, kdy sice snížíme množství spouštěcích signálů migrény (embolizace, serotonin,...), ale neodstraníme samotnou vyšší vnímavost pacientů na spouštěče. Uzávěr PFO pouze z indikace migrény tedy není t.č. indikován.

### **Paradoxní vzduchová embolizace**

Při některých neurochirurgických operacích (odstranění neurinomu n. statoacusticus,...) je pacient operován v poloze. Pokud v této poloze dojde peroperačně s poškození mozkových splavů, může dojít k aspiraci vzduchové bubliny do venózního řečiště s rozvojem plicní vzduchové embolie. Jedná-li se o pacienta, který má přítomen PLZ je navíc ohrožen přechodem plynové bubliny do ateriálního oběhu s následnou vzduchové embolií. Před plánovaným neurochirurgickým výkonem v poloze vsedě je tedy vhodné pacienta vyšetřit na přítomnost PLZ a v případě jeho průkazu zvolit operační polohu vleže s menším

rizikem aspirace vzduchu do venózní krve (Stendel, Gramm et al. 2000, Klein, Juratli et al. 2018).

### **Možnosti detekce pravo-levého zkratu**

V průkazu PFO jako nejčastějšího PLZ je zlatým standardem transezofageální echokardiografické vyšetření (TEE) s podáním echokonstrastní látky, nejčastěji vzduchem aktivovaného fyziologického roztoku. Výhodou je přímé zobrazení případného kardiálního defektu a popis jeho morfologie, která je důležitá v případě zvažovaného uzávěru PFO. Kromě toho TEE zobrazí i případné další patologické nálezy v srdci jako jsou chlopenní vady včetně vegetací, dilatace srdeční oddílů apod. Nevýhodou je semiinvazivita vyšetření, kdy je pacientovi kromě periferní kanyly zaváděna sonda do jícnu po dobu několika minut. Někteří pacienti pak nejsou schopni provést dobře Valsalvův manévř se zavedenou sondou v jícnu, což snižuje senzitivitu vyšetření.

Méně citlivou metodou je transtorakální echokardiografie (TTE) rovněž s podáním echokonstrastu. Vyšetření je prováděno přes hrudní stěnu a pro pacienta je tedy komfortnější, ale zároveň je ve srovnání s TEE méně senzitivní (Shah, Malik et al. 2021).

Mezi neinvazivní vyšetření k diagnostice PFO patří CT srdce s dobrou senzitivitou i specificitou oproti TEE, nevýhodou je radiační zátěž. Se zdokonalováním CT přístrojů a dostupností nových vyšetřovacích algoritmů bude jeho význam pravděpodobně stoupat, v současnosti se však z důvodu detekce PFO provádí jen výjimečně (Lee, Kim et al. 2021).

Katetrizační vyšetření srdce se čistě z důvodu diagnostiky PFO prakticky neprovádí, nicméně PFO může být náhodným nálezem při katetrizaci z jiné indikace.

Z echokardiografických vyšetření (TEE, TTE) můžeme získat podezření na přítomnost plicního PLZ, většinou ve formě pulmonálních A-V malformací. K jejich diagnostice je indikována CT angiografie plicního řečiště (Zukotynski, Chan et al. 2007).

## **Transkraniální sonografie**

Principem vyšetření PLZ transkraniální sonografií (TCD) je podání pulmolabilní echokonstrastní látky obsahující mikrobubliny a jejich detekce v mozkovém řečišti. Za normálních okolností (tj. v nepřítomnosti PLZ) dojde k odfiltrování vzduchových mikrobublin při průchodu krve plicním kapilárním řečištěm. Je-li PLZ přítomen, část mikrobublin proniká z pravé síně přímo do levé síně, dále do levé komory a do CNS, kde je detekujeme TCD sondou monitorující tok krve v arteria cerebri media (MCA). Měřením času od podání mikrobublin do jejich případné detekce nad MCA je možné zhruba určit lokalizaci PLZ (intrakardiální – nejčastěji PFO, extrakardiální – intrapulmonální A-V spojky).

Z počtu zaznamenaných mikrobublin (MBS) je možné nepřímo usuzovat na významnost PLZ, i když tato významnost nemusí odpovídat skutečnému potenciálu zkratu pro průchod event. trombu ze žilního do arteriálního řečiště. Echokonstrast je při TCD vyšetření podáván do kubitální vény, do srdce přitéká cestou horní duté žíly a je tedy krevním proudem směřován vůči septu síní odlišně oproti krevnímu proudu z dolní duté žíly, která drénuje oblast nejčastějšího zdroje embolů (žíly malé pánve, DK).

Správně prováděné TCD vyšetření PLZ má vysokou senzitivitu, specificitu má ve srovnání s TEE nižší, mj. pro lepší možnost detekce extrakardiálně lokalizovaných PLZ (Heckmann, Niedermeier et al. 1999, Tian and Chen 2022).



*Příprava pulmolabilní echokontrastní látky. Agitace směsi HAES 6% a vzduchu v poměru 9:1 pomocí trojcestného kohoutu (vlastní foto)*

K detekci PLZ pomocí transkraniální sonografie používáme protokol vycházející z doporučení ESNCH (European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics) z roku 1999, který jsme postupně modifikovali a v současné době jej s uspokojivými výsledky používáme řadu let.

K vyšetření je možné použít TCD (transcranial doppler) přístroj vybavený softwarem k detekci hyperintenzivních tranzientních signálů (HITS), nejlépe ve dvou vzorkovacích objemech v definované vzdálenosti od sebe k lepšímu odlišení artefaktů a zařízením umožňujícím fixovat transkraniální sondu na hlavě pacienta po dobu vyšetření (fixační helma, čelenka). Pro vyšetření TCD přístrojem postačuje jedna osoba.

Druhou možností je použití TCCS (transcranial color coded sonography) přístroje, kdy jedna osoba fixuje sondu manuálně a druhá připravuje a podává echokontrastní látku. V tomto případě je počítání HITS méně přesné, protože není prováděno softwarově, ale pro účely



běžného klinického vyšetření a odhalení klinicky významných zkratů bohatě postačuje.

V současnosti převážná většina pracovišť používá právě tuto metodu a také náš soubor byl vyšetřován pomocí TCCS.

Další materiálové nároky jsou minimální – postačují dvě injekční stříkačky o objemu 20 ml, trojcestný kohout, kanyla, spojovací hadička a časomíra (postačuje na sono přístroji).

Na našem pracovišti používáme jako echokonstrastní pulmolabilní látku hydroxy-etylškrob (HAES) v 6% roztoku aktivovaný vzduchem (na 9 ml roztoku 1 ml vzduchu) pro jeho dobrou stabilitu, nízkou cenu a snadnou přípravu. Při použití aktivovaného roztoku 4% želatiny jsme zaznamenali výskyt alergických reakcí, proto nyní vyšetřujeme výhradně roztokem HAES.

Další dostupnou pulmolabilní echokonstrastní látkou je průmyslově vyráběný Echovist, jehož nevýhodou je horší dostupnost a vyšší cena. V kardiologii je používán vzduchem aktivovaný fyziologický roztok (na 9 ml FR 1 ml vzduchu), který však není v čase příliš stabilní a mikrobubliny vzduchu z něj rychle vyprchávají. Na některých pracovištích je ke zlepšení stability aFR přidáváno 0,3 ml pacientovy krve na 10 ml roztoku, nevýhodou je možnost kontaminace biologickým materiálem, ale stabilita výsledného roztoku je výrazně lepší oproti samotnému aktivovanému fyziologickému roztoku.

Pacienta vyšetřujeme v poloze vleže na zádech, přípravou k vyšetření je zavedení i. v. kanyly o minimálním průměru 18G (zelená) do kubitální žíly, na kterou je pak pomocí spojovací hadičky napojen systém trojcestného ventilu a dvou injekčních stříkaček.

Jejich obsah (tj. 36 ml roztoku HAES a 4 ml vzduchu) promícháváme po dobu cca 10 s, kdy roztok získá mléčně bílou barvu, poté otevíráme kohoutem cestu do periferní žíly a aplikujeme 6 ml aktivovaného HAES po dobu maximálně 5 s. Měříme čas v sekundách od začátku aplikace echokonstrastu do detekce první mikrobubliny - „first bubble time“ a

samozejmě počet MBS. Do celkového počtu zahrnujeme MBS detekované do 40 s od počátku aplikace echokontrastu.

Vyšetření opakujeme 3x a prokazujeme jím přítomnost nativně otevřeného PLZ. Z důvodu persistence echokontrastu v pravé síni dodržujeme minimální rozestup mezi jednotlivými aplikacemi nejméně jednu minutu, před podáním kontrastu vždy obsah stříkaček opět promícháme.

Není-li prokázán závažný PLZ (high-grade, viz níže), provádíme dále vyšetření s Valsalvovým manévrem (VM). Manévr si pacient zkouší po ukončení nativních vyšetření nejprve bez podání echokontrastu a během této doby dojde k degradaci všech mikrobublin v oběhu po předchozích vyšetřeních. Pacienta vyzveme k hlubokému nádechu a následně zadržení dechu se zatlačením do břicha. Kritériem správnosti provedení VM je pokles systolické průtokové rychlosti v MCA minimálně o 30 %, typicky po 3 – 5 s od začátku zadržení dechu.

Poté přistoupíme k vyšetření případného latentního PLZ s provedením VM. Při poklesu systolické rychlosti o 30 % podáme echokontrast a poté necháme pacienta vydechnout. Stejně jako u předchozího vyšetření zaznamenáváme čas první MBS a jejich celkový počet, celý postup opakujeme 3x. Dohromady tedy podáme pacientovi 6 x 6 ml aHAES - 3 x nativně a 3 x s Valsalvovým manévrem.

Při hodnocení PLZ rozlišujeme jeho významnost ve 4 stupních:

- 1) neprokázán
- 2) nevýznamný, low-grade, do 10 MBS
- 3) středně významný, medium-grade, počitatelné množství MBS větší než 10
- 4) vysoce významný, high-grade - obraz sprchy, z anglického shower – nepočitatelné množství MBS.

Rozhodující je pro hodnocení významnosti PLZ ten ze 3 pokusů, kdy bylo zachyceno největší množství MBS. Zvlášť hodnotíme významnost pro nativní pokus a zvlášť pro VM. Doba do detekce první MBS nám umožní přibližně určit, zda se jedná o zkrat intrakardiální (first bubble time do 12 s, typicky 6-8 s) či extrakardiální, nejčastěji intrapulmonální A-V fistule (first bubble time nad 14 s, typicky 16-20 s).

## **Hypotéza**

Průnik mikrobublin z venózního oběhu do arteriálního cestou pravo-levého zkratu, nejčastěji perzistujícím foramen ovale, se významně podílí na vzniku dekompresní příhody. Transkraniální sonografie s podáním pulmolabilní echokonstrastní látky je vhodnou screeningovou metodou k detekci pravo-levého zkratu. Vyšetření potápěče na přítomnost pravo-levého zkratu vede v případě pozitivního nálezu k bezpečnějšímu potápění. Katetrizační uzávěr perzistujícího foramen ovale vede v významné redukci průniku bublin do arteriálního oběhu.

## **Cíle projektu**

- 1 Vyšetřit co největší skupinu tuzemských potápěčů na přítomnost PLZ pomocí transkraniální sonografie včetně stanovení stupně zkratu. V případě pozitivního výsledku nabídnout doplnění jícnové echokardiografie na spolupracujícím kardiologickém pracovišti.
- 2 U vyšetřených potápěčů zmapovat výskyt dekompresních příhod spolu s podrobným prošetřením okolností vzniku obtíží i klinických příznaků. Získaná data analyzovat na významnost jednotlivých faktorů pro rozvoj nevyprovokované DCS. Potápěče s prokázaným PLZ poučit o vhodných režimových opatřeních při dalších ponorech

jako prevence rozvoje možné DCS. V případě významných zkratů a klinických příznaků nabídnou katetrizační uzávěr PFO.

- 3 Při experimentálních ponorech v barokomoře s různou hloubkou ponoru, dobou pobytu v hloubce a rychlostí výstupu za monitoringu výskytu případných mikrobublin ve venózní a arteriální krvi pro skupiny potápěčů s PFO, PFO po uzávěře a kontrolních bez PLZ stanovit bezpečný profil ponoru s minimálním rizikem tvorby bublin.
- 4 Vyšetřené potápěče sledovat dlouhodobě, zmapovat výskyt případných recidiv DCS s ohledem na přítomnost a velikost PLZ. U potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO ověřit případný protektivní vliv uzávěru na další výskyt DCS.

## **Vybrané komentované publikace výsledků projektu**

Na projektu se podílel tým odborníků z lékařských oborů kardiologie, neurologie, patofyziologie a lékařských zobrazovacích metod. Výsledky projektu jsme publikovali v 18 původních odborných člancích, z toho bylo 9 v mezinárodních časopisech s impakt faktorem (celkový IF 74,092, počet citací k 7.2.2024 je 117), jedné kapitole v knize a 8 recenzovaných neimpaktovaných tuzemských časopisech. Dále byly výsledky prezentovány na řadě tuzemských i zahraničních konferencích včetně dvou vyzvaných přednášek (2015 UHMS Annual Scientific Meeting, June 17-20, 2015, Montreal, Canada, a 6th International symposium Ostrava Days of Hyperbaric Medicine, June 14-15, 2018, Ostrava, CZ). Na projektu se významně podíleli dva PhD studenti (Jakub Honěk a Martin Šrámek). Moje role v projektu se týkala plánování experimentů, vlastního vyšetřování pacientů (TCCD), zadávání do databáze a její vedení, vyhodnocování a interpretace výsledků, statistických vyhodnocení, a psaní celých či částí textů publikací. Jsem prvním autorem dvou impaktovaných článků, na ostatních se podílím jako spoluautor.

Ve výsledkové části uvádím a komentuji sedm z výše uvedených impaktovaných publikací.

### **PFO a screening potápěčů**

1. Honěk J, Šefc L, Honěk T, Šrámek M, Horváth M, Veselka J. Patent Foramen Ovale in Recreational and Professional Divers: An Important and Largely Unrecognized Problem. *Can J Cardiol.* 2015 Aug;31(8):1061-6. doi: 10.1016/j.cjca.2015.03.010.

Tato práce je souhrnný článek, který detailně shrnuje dosud známá fakta o problematice PFO a zvýšeného rizika vzniku DCS u potápěčů, kdy hlavním

patofyziologickým mechanismem je paradoxní embolizace bublin dusíku z venózní do arteriální krve cestou PFO. Po úvodu do problematiky článek vysvětluje příčiny a mechanismy DCS u potápěčů, roli PFO při vzniku této choroby, přístupy k diagnostice PFO a terapeutické možnosti.

Navzdory vysokému počtu osob věnujících se potápění na celém světě a zároveň vysoké prevalenci PFO (25 - 30%) u dospělých zůstává hodně nezodpovězených otázek týkajících se optimálního screeningu, stratifikace rizika i dlouhodobého sledování potápěčů s PFO. Historie výzkumu DCS sahá do roku 1670, kdy byla poprvé popsána na zvířecím modelu, první zmínka o lidské formě DCS je z roku 1841 a první série případů byla popsána již v roce 1873. Nedlouho poté byl vznik dusíkových bublin odhalen jako patofyziologický podklad DCS a byl zároveň popsán terapeutický efekt inhalace kyslíku v případě rozvoje obtíží. Od roku 1908 jsou k dispozici první dekompresní tabulky, které udávají doporučenou rychlost výstupu na hladinu v závislosti na dosažené hloubce ponoru, a které v revidované formě používáme dodnes jako nejúčinnější prevenci vzniku DCS.

Potápěč se během ponoru pohybuje v hyperbarickém prostředí, kde na jeho tělo, ale také na dýchanou směs plynů, působí tlak vody vzrůstající s hloubkou ponoru. Podle Henryho zákona je množství rozpuštěných plynů v tkáních úměrné jejich parciálním tlakům, v hloubce se tedy koncentrace plynů v tkáních zvyšuje a množství rozpuštěného plynu závisí na chemickém složení a hustotě kapilár konkrétní tkáně. Při vynořování tlakový gradient klesá, rozpuštěné plyny se vrací z periferních tkání do žilní krve a tou nakonec doputují do alveolárního prostoru, odkud jsou vydýchány. Pokud je rychlost výstupu příliš velká, je z tkání uvolňováno větší množství plynů, než které stačí v rozpuštěné formě odvádět venózní krev, a dochází ke vzniku plynových bublin.

Klinické příznaky DCS jsou způsobeny právě těmito bublinami plynu, které působí buď místní poškození tkání, nebo embolizují v krevním řečišti. Malé množství plynových

bublin v žilní krvi bylo prokázáno u 80 – 91% potápěčů, většina však zůstává asymptomatické, protože tyto bubliny jsou efektivně filtrovány při průchodu krve plicními kapilárami. Klinické symptomy se mohou objevit buď při zvýšeném množství bublin v důsledku porušení dekompresního režimu (plicní embolie), nebo při paradoxní embolizaci (přestup bublin ze žilní do arteriální krve) u potápěče s permanentním nebo dočasným pravo-levým zkratem. U potápěčů s PFO je možná paradoxní embolizace vzduchových bublin do arteriálního oběhu s následným rozvojem neurologických či kožních příznaků. Dochází k tomu i při dodržení doporučené rychlosti dekomprese, takovou DCS pak nazýváme „neprovokovanou“ na rozdíl od DCS vzniklé v důsledku vysoké rychlosti dekomprese.

Klinický obraz dekompresní nemoci je heterogenní a záleží na množství bublin, místě jejich vzniku a případném místě embolizace. Na základě lokalizace klinických obtíží popisujeme formu kožní, svalově - kloubní, neurologickou a plicní. Při kožní a svalově - kloubní formě se tvoří bublinky dusíku přímo v postižené tkáni. Plicní forma DCS je způsobena obliterací významné části plicních kapilár bublinkami zachycenými z venózní krve. U neurologické formy předpokládáme převažující mechanismus paradoxní embolizace plynových bublin.

Souvislost mezi PFO a DCS byla poprvé popsána v 80. letech 20. století a od té doby byla opakovaně zjištěna zvýšená prevalence PFO u potápěčů s kožní a neurologickou formou DCS. U potápěčů s PFO byl zjištěn vyšší výskyt závažné DCS oproti potápěčům bez DCS a to tím vyšší, čím významnější byl stupeň zkratu. Zvýšený výskyt gliových změn v mozku u potápěčů s PFO oproti kontrolám je dalším poznatkem, nicméně jeho klinický význam v tuto chvíli není jasný.

Paradoxní embolizace přes PFO vzniká v důsledku zvýšeného tlaku v pravé síni při přechodu krve s bublinami plynu z pravostranných do levostranných srdečních oddílů a odtud přímo do arteriální krve velkého oběhu. Při ponoru je krev redistribuována z periferie do

hrudníku, kde zvyšuje tlak v pravé síni. Potápěči mohou tento tlak zvýšit při nebo po ponoru Valsalvovým manévrem k vyrovnání tlaku ve středním uchu, zadržení dechu při zvedání těžkého předmětu nebo při nesení těžké výstroje opět vede ke zvýšení tlaku v pravé síni a případné paradoxní embolizaci cestou PFO. Přítomnost významné plicní arteriovenózní malformace může také vést k průchodu plynových bublin do arterií velkého oběhu, ale jejich prevalence je velmi nízká.

Na základě provedených prací se zdá, že pouze přítomnost PFO s významných stupněm zkratu je riziková pro vznik DCS, takových PFO je 6 – 10% v celé populaci oproti 25 – 30% všech PFO. Existují však práce popisující zvyšování stupně zkratu PFO v průběhu let u aktivních potápěčů.

K diagnostice PFO nebo detekci pravo-levých zkratů máme k dispozici tři ultrazvukové techniky: transtorakální echokardiografie (TTE), transesofageální echokardiografie (TEE) a transkraniální barevná ultrasonografie. TEE je považována za zlatý standard diagnostiky PFO. Blízkost sondy k srdci při vyšetření zajišťuje optimální rozlišení a umožňuje kvalitní 2D a 3D zobrazení PFO a okolních struktur. Mezi nevýhody patří semi-invazivita a cena vyšetření. TEE se používá jako asistující vyšetření v průběhu katetrizačního uzávěru.

V několika studiích bylo prokázáno, že TTE s použitím kontrastu má podobnou citlivost a specifitu jako TEE, většinou však byla senzitivita a specifita TTE nižší než u TEE. Nevýhodou TTE je riziko falešně negativního výsledku, výhodou naopak jednodušším provedení Valsalvova manévru pacientem. Kromě detekce PFO může TTE sloužit k monitorování žilních bublin těsně po potápění.

Transkraniální barevná ultrasonografie (TCCS) monitoruje průtok krve ve střední mozkové arterii (MCA) skrze temporální okno v lebce. V průběhu vyšetření detekujeme případné plynové bubliny (podaného echoktrastu nebo vzniklé po vnoření) jako signály s



vysokou intenzitou (HITS). Podle času od podání echoktrastu do detekce první HITS jsme schopni rozlišit intrakardiální nebo intrapulmonální lokalizaci zkratu. Při použití standardizovaných protokolů je senzitivita TCCS 94-100% a specificita 75-100% ve srovnání s TEE, což dělá TCCS cenným screeningovým nástrojem. V současnosti však není rutinní screening přítomnosti PFO u potápěčů bez DCS v anamnéze doporučován.

V případě prodělané DCS a prokázaného PFO je možné potápění ukončit, potápět se dále v bezpečném, konzervativním režimu a nebo provést uzávěr PFO katetrizačně. Důkazy po účinnost dvou posledních metod na další výskyt DCS však chybí, i když existuje práce prokazující snížení výskytu ateriálních mikrobublin u potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO a simulovaném ponoru v hyperbarické komoře.

Doporučení ukončit potápění po prodělané DCS a průkazu PFO se mezi potápěči neteší velké oblibě a je jen málokdy akceptováno. Konzervativní režim potápění zahrnuje omezení maximální hloubky ponoru a času stráveného pod vodou, dále doporučení neprovádět více ponorů v jednom dni a používat dýchací směsi s nižším obsahem dusíku. Samotný katetrizační uzávěr PFO je invazivní výkon spojený s určitými periprocedurálními riziky, navíc v cca 10% může zkrat do určité míry přetrvávat. Ani po uzávěru tedy nelze očekávat úplnou absenci rizika vzniku DSC.

Závěrem konstatujeme, že přítomnost PFO se zdá jasně spojena se zvýšeným rizikem vzniku závažné DCS u potápěčů v důsledku paradoxní embolie dusíkových bublin. Katetrizační uzávěr PFO by mohlo hrát roli v sekundární prevenci DCS u rizikových potápěčů, v současné době však chybí klinické důkazy, které by tento přístup ospravedlňovaly.

Naše následující práce byly zaměřené na získání poznatků, které by mohly právě tyto klinické důkazy přinést.



## Review

# Patent Foramen Ovale in Recreational and Professional Divers: An Important and Largely Unrecognized Problem

Jakub Honěk, MD,<sup>a,b</sup> Luděk Šefc, PhD,<sup>b</sup> Tomáš Honěk, MD, PhD,<sup>a</sup> Martin Šrámek, MD,<sup>b,c</sup>

Martin Horváth, MD,<sup>a</sup> and Josef Veselka, MD, PhD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>b</sup> Institute of Pathological Physiology, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

### ABSTRACT

Patent foramen ovale (PFO) is associated with an increased risk of decompression sickness (DCS) in divers that results from a paradoxical embolization of nitrogen bubbles. The number of scuba divers worldwide is estimated in the millions, and the prevalence of PFO is 25%–30% in adults. It is interesting that despite these numbers, many important issues regarding optimal screening, risk stratification, and management strategy still remain to be resolved. Recently published data suggest the possible effectiveness of both PFO closure and conservative diving measures in preventing arterial gas embolization. This review aims to introduce the basic principles of physiology and the pathophysiology of bubble formation and DCS, summarize the current literature on PFO and diving, and review the possibilities of diagnostic workup and management.

### RÉSUMÉ

Le foramen ovale perméable (FOP) est associé à une augmentation du risque du mal de décompression (MDC) chez les plongeurs et résulte d'une embolisation paradoxale de bulles d'azote. Dans le monde entier, on estime que le nombre de plongeurs en scaphandre autonome s'élève à plusieurs millions, et que la prévalence du FOP est de 25 % à 35 % chez les adultes. Il est intéressant de constater qu'en dépit de ce nombre, il reste de nombreuses questions importantes à résoudre concernant le dépistage optimal, la stratification du risque et la stratégie de prise en charge. Les données récemment publiées suggèrent l'efficacité possible de la fermeture du FOP et des mesures préventives traditionnelles de plongée pour éviter l'embolisation gazeuse artérielle. Cette revue a pour but de présenter les principes de base de la physiologie et de la physiopathologie de la formation des bulles et du MDC, de résumer la littérature actuelle sur le FOP et la plongée, et de passer en revue les possibilités de bilan diagnostique et de prise en charge.

Scuba (self-contained underwater breathing apparatus) diving is a popular sport that attracts millions of participants worldwide.<sup>1</sup> Exposure to the hyperbaric environment is associated with unique effects on human physiology and specific disorders. Much attention has been paid to the risks related to patent foramen ovale (PFO).<sup>2</sup> In divers, PFO is associated with an increased risk of decompression sickness (DCS).<sup>3</sup> Despite the high prevalence of PFO (25%–30% in adults),<sup>4</sup> many issues—including optimal screening, risk stratification, and management strategy—remain to be resolved. This review aims to introduce the basic principles of physiology and the pathophysiology of bubble formation and DCS, summarize current

literature on PFO and diving, and review the possibilities of diagnostic workup and management.

### Background

With the development of professional and recreational diving in the 20th century, the knowledge of DCS progressed. DCS was first described in an animal model in 1670 by Robert Boyle.<sup>5</sup> The first clinical cases of divers experiencing DCS were reported much later in 1841.<sup>6</sup> The description of 110 cases (14 divers died) during the construction of the Brooklyn Bridge in 1873 is more well known. Five years later, in his classic work *La Pression Barométrique*, French zoologist and physiologist Paul Bert postulated that DCS is caused by nitrogen gas bubbles and showed the advantages of breathing oxygen after DCS develops.<sup>7</sup> In 1908, after a series of animal decompression experiments, John Scott Haldane developed the first dive tables that advised staged decompression for the British Admiralty.<sup>8</sup> This marked the development of further decompression models that are routinely used today by recreational and professional divers to prevent DCS.

Received for publication January 25, 2015. Accepted March 10, 2015.

Corresponding author: Dr Josef Veselka, Department of Cardiology, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5, Czech Republic. Tel.: +420224434901; fax: +420224434920.

E-mail: veselka.josef@seznam.cz

See page 1065 for disclosure information.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.010>

0828-282X/© 2015 Canadian Cardiovascular Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

### DCS: Physiology and Pathophysiology

The diver is exposed to a hyperbaric environment during submersion. In scuba diving, air (or other breathing mixture of oxygen and inert gases) is breathed at ambient pressure. According to Henry's law, the amount of gases dissolved in tissues is proportional to their partial pressures. Thus at depth, the concentration of gases in tissues increases over time. The rate of gas saturation is dependent on the chemical composition and density of capillaries in a particular tissue.<sup>9</sup> As the diver ascends to the surface, a pressure gradient drives the dissolved gases back from peripheral tissues to venous blood and ultimately to the alveolar space from which it is expired out of the body. If the pressure drops too quickly, the tissues become supersaturated with gases not used by the body (nitrogen and inert gases), and a gas phase forms.<sup>10</sup>

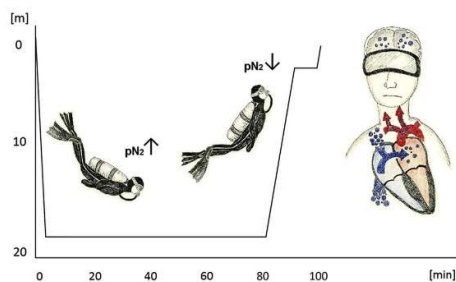
The process of bubble formation has attracted the interest of researchers for more than a century, but many aspects remain unclear. Although still controversial, it is generally agreed that an a priori presence of some form of micronuclei is required for bubbles to form in divers.<sup>10</sup> It is important that the rate of saturation and desaturation differs among tissues. Mathematical models incorporating several tissue compartments are used to characterize whole-body gas kinetics.<sup>11</sup> To prevent DCS, divers routinely use specialized dive computers or tables that are based on these models.

DCS is caused by the formation and growth of gas bubbles in supersaturated blood or tissues during the diver's ascent (Fig. 1). These bubbles cause either local tissue damage or embolize through venous blood.<sup>12</sup> Small quantities of venous gas emboli (VGE) have been confirmed by Doppler studies in 80%-91% of scuba divers.<sup>13,14</sup> Most divers with VGE, however, remain asymptomatic, because these bubbles are effectively filtered by the pulmonary circulation. Symptoms may occur either with high bubble load (ie, pulmonary gas embolism in case of violation of the decompression regimen) or from paradoxical embolization (arterialization of bubbles) in a diver with a permanent or transient right-to-left shunt. If paradoxical embolization occurs in a diver with a PFO, arterialized bubbles lodge in peripheral capillaries. Furthermore, excess gas from supersaturated tissues promotes further growth of these bubbles. The resulting obstruction of capillaries causes local ischemia.<sup>12</sup>

The clinical picture of DCS is heterogeneous and reflects the number of bubbles and the sites of their formation and embolization. Based on symptoms, cutaneous, musculoskeletal, neurologic, and pulmonary forms of DCS are recognized. The musculoskeletal form, manifesting as severe joint pain, is thought to be caused by local bubble formation in the avascular joint cartilage.<sup>15</sup> On the other side of the spectrum are diverse and potentially severe neurologic manifestations in which it seems that bubble embolization through a PFO might play an important role.

### Role of PFO

The connection between PFO and DCS was first described in the 1980s.<sup>16,17</sup> Since then, a high prevalence of PFO has been repeatedly reported in divers with the neurologic or cutaneous forms of DCS (Table 1). In an important study, Torti et al.<sup>18</sup> reported an incidence of major DCS per 10,000 dives of 1.5 with no PFO, < 1 with grade 1 PFO, 3 with



**Figure 1.** Pathophysiology of bubble formation and embolization in decompression sickness. A dive profile of 18 m maximum depth and bottom time (time to ascent) of 80 minutes is depicted to demonstrate the pathophysiology of bubble formation and embolization in divers. During descent, the diver breathes air at elevated ambient pressure, and excess nitrogen dissolves in tissues. During ascent, the ambient pressure drops and a pressure gradient drives nitrogen from tissues to venous blood. If the pressure drops too quickly, the tissues become supersaturated and nitrogen bubbles form and embolize through venous blood. In a diver with a patent foramen ovale, a paradoxical right-to-left embolization of bubbles may occur and the bubbles lodge in peripheral capillaries. The resulting ischemia may manifest as decompression sickness. pN<sub>2</sub>, partial pressure of nitrogen.

grade 2 PFO, and 9 with grade 3 PFO. The associated odds would be 1 for a grade 1, 2 for a grade 2, and 6 for a grade 3 PFO compared with no PFO. However, this study had important limitations, including its retrospective nature and possible selection bias.<sup>23</sup> In another study, the incidence of PFO was 77% among 61 divers who had experienced the cutaneous form of DCS compared with 28% in controls. Additionally, besides the higher incidence of acute DCS, it has been suggested that repeated exposure to asymptomatic arterial embolisms could lead to chronic sequelae. Knauth et al.<sup>24</sup> reported an association of PFO with multiple brain lesions in a follow-up study using magnetic resonance imaging. There is, however, an ongoing debate regarding whether this finding has a pathophysiological link to PFO or any clinical significance.<sup>25</sup>

Bearing in mind the high prevalence of PFO,<sup>4</sup> these reports raise concern among divers and involved medical professionals. Moreover, in divers with PFO, a paradoxical embolization to the systemic circulation may cause various, mostly neurologic or cutaneous, DCS symptoms, even after a dive with an appropriate decompression regimen.<sup>20</sup> This unpredictable event has been coined "unprovoked DCS."

Paradoxical embolization results from increased right atrial pressure resulting from hemodynamic changes that occur in divers. After submersion, blood redistributes from the periphery to the thorax, which results in increased right atrial pressure.<sup>26</sup> Moreover, divers may perform a Valsalva manoeuvre during or after the dive (to equalize pressure in the middle ear or while lifting heavy diving equipment), which further contributes to the increased right atrial pressure and might lead to transient right-to-left shunting through the PFO. Conversely, it has been suggested that the transpulmonary passage might also play an important role in the



**Table 1. Studies evaluating the presence of patent foramen ovale in divers with decompression sickness**

Author	Year	Participants, type of study	Main findings
Torti et al. <sup>18</sup>	2004	Recreational divers (n = 230), cross-sectional study	Odds of experiencing major DCS event was 5 times higher in divers with PFO; the risk paralleled PFO size; overall risk was small (5 events per 10,000 dives)
Wilmhurst et al. <sup>19</sup>	2001	Divers with cutaneous DCS (n = 61) vs control divers (n = 123), case-control study	Right-to-left shunt present in 77% of cases vs 27.6% in controls ( $P < 0.01$ ); large shunt present in 49.2% of cases vs 4.9% of controls ( $P < 0.01$ )
Germonpré et al. <sup>20</sup>	1998	Sports divers with neurologic DCS (n = 37) vs matched control divers (n = 37), case-control study	Prevalence of PFO was higher in subgroup of divers with cerebral DCS compared with matched controls (80% vs 25%, $P = 0.01$ ), but not in divers with spinal DCS (35% vs 50%, $P = 0.49$ )
Cantais et al. <sup>21</sup>	2003	Divers with DCS referred for treatment in a hyperbaric chamber (n = 101) vs control divers (n = 101), case-control study	Prevalence of PFO higher in a series of consecutive DCS cases vs controls (59% vs 25%, $P < 0.01$ ); the proportion of major right-to-left shunts was higher in cochleovestibular and cerebral DCS subgroups but not in spinal and non-neurologic DCS
Gemppe et al. <sup>22</sup>	2012	Divers with DCS referred for treatment in a hyperbaric chamber, recurrent cases (n = 24) vs single episode (n = 50), case-control study	Diving experience, the presence of Large right-to-left shunt, and the lack of changes in the way of diving after previous episodes of DCS were independently associated with a repeated episode

DCS, decompression sickness; PFO, patent foramen ovale.

occurrence of arterial gas emboli after a dive.<sup>27</sup> However, the estimated prevalence of large pulmonary arteriovenous malformations is low,<sup>28</sup> and the clinical significance of small functional shunts is doubtful.<sup>29,30</sup> Also, the numerous aforementioned clinical studies support the fact that a PFO might be the major route of paradoxical embolization in divers.<sup>18-22</sup> It is important to note that a small shunt probably does not impart risk, whereas a large shunt should be considered to increase the risk of DCS. The prevalence of large PFOs is estimated to be 6%-10% in the general population,<sup>31</sup> and the prevalence of a PFO was reported to decrease with age in a large autopsy study of normal hearts.<sup>4</sup> In contrast, there is some evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers over years.<sup>32</sup>

### Diagnostic Imaging

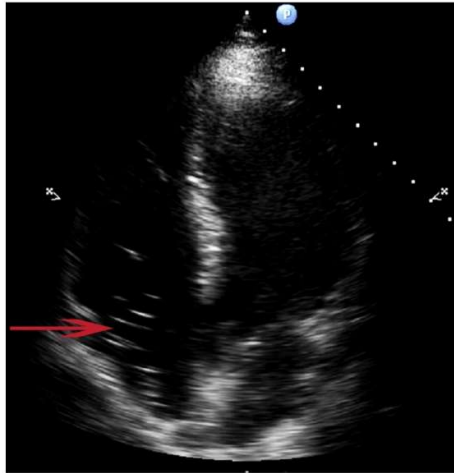
Three ultrasonographic techniques are available for imaging a PFO or detection of right-to-left intracardiac shunts: transthoracic echocardiography (TTE), transesophageal echocardiography (TEE), and transcranial color-coded ultrasonography. These methods may be used for screening, to plan and assist device closure, and to monitor the presence of venous and arterial bubbles after a dive.

TEE has traditionally been considered the gold standard of PFO diagnostics.<sup>33</sup> The proximity of the probe to the atrial septum ensures optimal resolution and enables quality 2-dimensional and 3-dimensional imaging of the PFO and surrounding structures. In the diagnostic work-up of cryptogenic stroke, TEE importantly enables the visualization of other potential sources of embolism, eg, a thrombus in the left atrial appendage or atherosclerotic lesions in the proximal aorta. However, in divers there are several disadvantages to take into account. Especially in the context of PFO screening, both the semi-invasiveness and the cost of the procedure need to be considered. Furthermore, patient positioning and sedation make it difficult to perform a sufficient Valsalva manoeuvre to visualize a shunt with the use of the contrast agent. In contrast, if PFO closure is considered, TEE is an optimal tool to confirm the

intracardiac localization of a right-to-left shunt and to reveal the anatomy. TEE is generally used to assist transcatheter PFO closure, although intracardiac echocardiography may be used as an alternative.<sup>34</sup>

In several studies, contrast-enhanced TTE was shown to have similar sensitivity and specificity when compared with contrast-enhanced TEE.<sup>35-37</sup> However, in a study by Ha et al.,<sup>38</sup> the sensitivity and specificity of TTE was found to be 63% and 100%, respectively, when compared with TEE as a gold standard. This would suggest that TTE could generate a significant proportion of false-negative results. Also, the spatial resolution is inferior to that of TEE. However, the negative results from TTE may be caused by reduced sensitivity in detecting small shunts, which are not considered to be a risk. Conversely, a potential advantage is that it is easier for the patient to perform a Valsalva manoeuvre. Thus, it remains to be determined whether TTE could be used as a screening tool. Besides PFO detection, TTE may be used to monitor venous bubbles after a dive. In this setting, bubbles may be visualized in an apical 4-chamber view (Fig. 2) and quantified either on still images or by using pulsed-wave Doppler in the right ventricular outflow tract.<sup>39,40</sup>

Transcranial color-coded ultrasonography visualizes blood flow in the middle cerebral artery (MCA) through a temporal window in the skull. A pulsed wave Doppler study is used to detect gas bubbles (either nitrogen bubbles after the dive or microbubbles of ultrasonographic contrast material) as high-intensity transient signals (HITS) (Fig. 3). The presence of HITS confirms right-to-left shunting. The localization of the shunt may be intracardiac or transpulmonary. The transpulmonary passage is longer and the bubbles usually appear after > 15 cardiac cycles after the administration of ultrasonographic contrast medium.<sup>30</sup> When using standardized protocols, a sensitivity of 94%-100% and a specificity of 75%-100% compared with TEE has been reported.<sup>30,41</sup> This makes transcranial color-coded ultrasonography a valuable screening tool. A possible concern is that the temporal window may be inadequate to reliably visualize the MCA in 10%-12% of patients.<sup>42</sup> However, this is dependent on the examiner, the ultrasonographic equipment, and the age of the



**Figure 2.** Echocardiographic appearance of venous bubbles after a dive. Transthoracic echocardiography apical 4-chamber view: nitrogen bubbles (arrow) after a dive are apparent in right-sided but not left-sided heart chambers in a diver with a patent foramen ovale and no right-to-left shunt during native breathing.

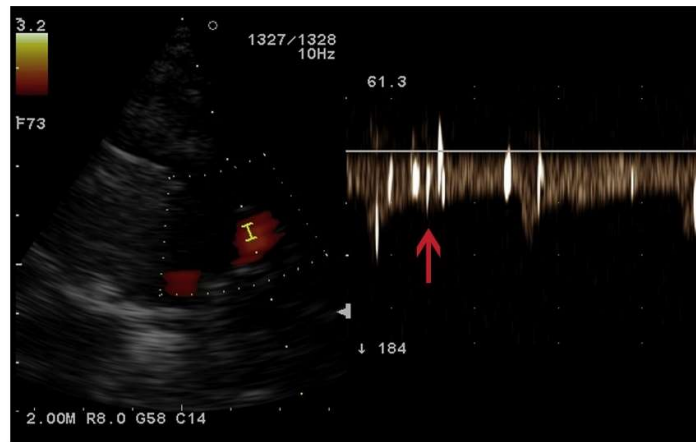
patient.<sup>43</sup> Therefore, this might not be a limitation in young healthy individuals, such as most recreational and professional divers.<sup>49</sup> For screening, agitated saline or hydroxyethyl starch solutions or a dedicated contrast agent may be used.<sup>44</sup> The monitoring for HITS should be performed according to a standardized protocol at rest and after a Valsalva manoeuvre.<sup>45</sup>

The shunt is graded as follows: 0 = no HITS, 1 = < 10 HITS, 2 = > 10 HITS but no curtain (uncountable number of bubbles), and 3 = curtain.<sup>45</sup> Arterial gas bubbles after a dive may be assessed in the same manner. However, to date there is no standardized protocol for this application. We suggest monitoring the MCA flow for 60 seconds during native breathing and subsequently 3 times for 40 seconds after a Valsalva manoeuvre.<sup>39</sup>

### Therapeutic Options

There is still a large knowledge gap regarding the optimal risk stratification and management strategy in divers with PFO. Routine screening for PFO in divers is currently not recommended in most countries.<sup>46,47</sup> Suggested recommendations for divers with diagnosed PFO and a history of DCS include the cessation of diving, a conservative approach to diving, and PFO closure. The evidence for both conservative dive profiles (CDPs) and catheter-based PFO closure is still sparse.

It has been suggested by several authors that a catheter-based PFO closure in divers might eliminate the arterialization of bubbles and prevent unprovoked DCS.<sup>48-50</sup> So far, only 1 study has provided data on the effect of PFO closure on elimination of arterial gas emboli (AGE) after a dive.<sup>39</sup> In this study, VGE and AGE were assessed by means of ultrasonography in 47 divers after surfacing from a simulated dive in a hyperbaric chamber. All divers had a large PFO (grade 3 according to the International Consensus Criteria) and previously experienced DCS; in 20, the PFO was occluded with a catheter-based device (closure group), the other 27 divers did not undergo any closure procedure (PFO group).<sup>45</sup> The Amplatzer septal occluder (AGA Medical, Golden Valley, MN) and the Occlutech Figulla PFO Occluder N (Occlutech GmbH, Jena, Germany) were used. In this study, no divers in the closure group had AGE after a dive. Also, none of these



**Figure 3.** Arterial gas emboli visualized by transcranial color-coded ultrasonography. After a dive, arterial gas emboli are apparent as high-intensity transient signals (arrow) in the Doppler spectrum in the middle cerebral artery in a diver with a patent foramen ovale.

divers had DCS symptoms. However, the reduction in DCS incidence did not reach statistical significance. The lack of predefined clinical end points, the small scale of the study, and the experimental setting are important limitations that must be considered. Clearly, more clinical data are needed to obtain a definitive answer regarding DCS and PFO closure. Also, we must bear in mind that this is an invasive procedure with potential major complications, although the occurrence is generally low (< 1%).<sup>51</sup> The success rate of the procedure is high, but a moderate residual shunt may occur in about 10% of cases.<sup>52</sup> Furthermore, it is important to note that PFO closure might have the potential to decrease the risk of DCS to the level of divers without PFO, but not to zero.

It is often recommended that symptomatic divers diagnosed with PFO cease diving. This solution mostly is not accepted, and alternatives are sought. CDPs are measures aimed at lowering the probability of nitrogen bubble formation to decrease the risk of DCS. The probability of tissue supersaturation and subsequent bubble formation can theoretically be lowered by both minimizing tissue saturation (ie, limiting nitrogen exposure) and allowing more time for the desaturation of tissues. To lower nitrogen exposure, various CDP recommendations limit maximum depth, dive time, or number of dives per day or advise the use of mixtures with lower nitrogen content (enriched air nitrox).<sup>22,51</sup> Similarly, to allow more time for desaturation, a slower ascent rate and performing longer safety stops is recommended.<sup>53</sup> There is also some evidence that hydration and exercise before a dive reduce the risk of DCS.<sup>54</sup> Few data are available regarding the safety of these measures in divers with PFO. However, a recently published study suggested a significant decrease in the occurrence of arterial bubbles among divers with large PFOs by limiting the exposure time and reducing the ascent rate.<sup>55</sup>

### Conclusions

It seems likely that the presence of a PFO is associated with an increased risk of DCS in recreational and professional divers as a result of paradoxical embolism of nitrogen bubbles. It is interesting that despite the high number of divers and the high prevalence of PFO, a large knowledge gap exists regarding optimal screening, risk stratification, and management strategy. It seems that catheter-based PFO closure might play a role in secondary DCS prevention in highly symptomatic divers in the future. Currently, however, there is a lack of clinical evidence to justify this approach. We assume that clinical studies will bring important pathophysiological and clinical insights in years to come.

### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Lenka Hoňková, MD, for the preparation of illustrations.

### Funding Sources

This work was supported by MH CZ—DRO, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203; SVV-2014-260033 from the Charles University in Prague and PRVOK-P24/LF1/3 of the Charles University in Prague—First Faculty of Medicine.

### Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### References

- Vann RD, Freiburger JJ, Caruso JL. Divers Alert Network report on decompression illness, diving fatalities and project dive exploration: 2005 edition (based on 2003 data). DAN technical Report, 2005. Available at: <http://www.diversalertnetwork.org/medical/report/2005DCIRReport.pdf>. Accessed September 24, 2014.
- Landzberg MJ, Khairy P. Patent foramen ovale: when is intervention warranted? *Can J Cardiol* 2013;29:890-2.
- Bove AA. The PFO gets blamed again...perhaps this time it is real. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:409-10.
- 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.
- Boyle R. New pneumatical experiments about respiration. *Philos Trans* 1670;5:2011-58.
- Triger M. Letter to Monsieur Arago. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences* 1845;20:445-9.
- Bert P. Barometric pressure: researches in experimental physiology. Columbus: College Book Co, 1943.
- Acott C. A brief history of diving and decompression illness. *South Pacific Underwater Med Soc J* 1999;29:98-109.
- Doolette DJ, Mitchell SJ. The physiological kinetics of nitrogen and the prevention of decompression sickness. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:1-14.
- Papadopoulou V, Eckersley RJ, Balestra C, Karapantsios TD, Tang MX. A critical review of physiological bubble formation in hyperbaric decompression. *Adv Colloid Interface Sci* 2013;191-192:22-30.
- Bove AA. Diving medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1479-86.
- Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression Illness. *Lancet* 2010;377:153-64.
- Dunford RG, Vann RD, Gerth WA, et al. The incidence of venous gas emboli in recreational diving. *Undersea Hyperb Med* 2002;29:247-59.
- Ljubkovic M, Dujic Z, Møllerløkken A, et al. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:990-5.
- Gempp E, Blatteau JE, Simon O, Stephant E. Musculoskeletal decompression sickness and risk of dysbaric osteonecrosis in recreational divers. *Diving Hyperb Med* 2009;39:200-4.
- Wilmhurst PT, Ellis PT, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *Br Med J* 1986;293:1277.
- Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;1:513-4.
- Torri SR, Billinger M, Schwertmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25:1014-20.
- Wilmhurst PT, Pearson MJ, Walsh KP, Morrison WL, Bryson P. Relationship between right-to-left shunts and cutaneous decompression illness. *Clin Sci* 2001;100:539-42.
- Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998;84:1622-6.



21. Cantais E, Louge P, Suppini A, Foster PP, Palmier B. Right-to-left shunt and risk of decompression illness with cochleovestibular and cerebral symptoms in divers: case control study in 101 consecutive dive accidents. *Crit Care Med* 2003;31:84-8.
22. Gempp E, Louge P, Blatteau JE, Hugon M. Risk factors for recurrent neurological decompression sickness in recreational divers: a case-control study. *J Sports Med Phys Fitness* 2012;52:530-6.
23. Germonpre P, Balestra C. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25:2173-4.
24. Knauth M, Ries S, Pohimann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *Br Med J* 1997;314:701-5.
25. Balestra C, Marroni A, Farkas B, et al. The Fractal approach as a tool to understand asymptomatic brain hyperintense MRI signals. *Fractals* 2004;12:67-72.
26. Marabotti C, Scalzini A, Menicucci D, et al. Cardiovascular changes during SCUBA diving: an underwater Doppler echocardiographic study. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;209:62-8.
27. Ljubkovic M, Zanchi J, Breskovic T, et al. Determinants of arterial gas embolism after scuba diving. *J Appl Physiol* 2012;112:91-5.
28. Cartin-Ceba R, Swanson KL, Krowka MJ. Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2013;144:1033-44.
29. Lovering AT, Elliott JE, Beasley KM, Laurie SS. Pulmonary pathways and mechanisms regulating transpulmonary shunting into the general circulation: an update. *Injury* 2010;41:S16-23.
30. Sastry S, MacNab A, Daly K, Ray S, McCollum C. Transcranial Doppler detection of venous-to-arterial circulation shunts: criteria for patent foramen ovale. *J Clin Ultrasound* 2009;37:276-80.
31. 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.
32. 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.
33. Pinto FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart* 2005;91:438-40.
34. Bartel T, Müller S. Device closure of inter-atrial communications: pericardial echocardiographic assessment. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:618-24.
35. Van Camp G, Franken P, Melis P, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunts. *Am J Cardiol* 2000;86:1284-7.
36. Thanigaraj S, Valika A, Zajarias A, Lasala JM, Perez JE. Comparison of transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of right-to-left atrial shunting using agitated saline contrast. *Am J Cardiol* 2005;96:1007-10.
37. Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:176-81.
38. Ha JW, Shin MS, Kang S, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol* 2001;87:669-71.
39. Honěk J, Šrámek M, Šefc L, et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:403-8.
40. Blogg SL, Gennser M, Møllerløkken A, Brubakk AO. Ultrasound detection of vascular decompression bubbles: the influence of new technology and considerations on bubble load. *Diving Hyperb Med* 2014;44:35-44.
41. Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, et al. Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:191-6.
42. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Büttner T. Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-62.
43. Spacek M, Sorrell VL, Veselka J. Transcranial Doppler ultrasound in the current era of carotid artery stenting [e-pub ahead of print]. *Ultraschall Med* 2014. doi.org/10.1055/s-0034-1366677, accessed June 25, 2015.
44. 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;33:2211-6.
45. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-6.
46. Undersea and Hyperbaric Medical Society. UHMS best practice guidelines: prevention and treatment of decompression sickness and arterial gas embolism. Available at: [https://www.uhms.org/images/DCS-AGE-Committee/dcsandage\\_prevaldngt\\_uhms-fi.pdf](https://www.uhms.org/images/DCS-AGE-Committee/dcsandage_prevaldngt_uhms-fi.pdf). Accessed December 17, 2014.
47. Torri SR, Kraus M, Völlm EB. SUHMS guidelines for diving with a patent foramen ovale. Available at: [http://www.tauchschuleluzern.ch/pdf/suhms\\_pfo.pdf](http://www.tauchschuleluzern.ch/pdf/suhms_pfo.pdf). Accessed December 17, 2014.
48. 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.
49. Walsh KP, Wilmhurst PT, Morrison WL. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart* 1999;81:257-61.
50. Lairez O, Cournot M, Minville V, et al. Risk of neurological decompression sickness in the diver with right-to-left shunt: literature review and meta-analysis. *Clin J Sport Med* 2009;19:231-5.
51. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005;91:444-8.
52. Matsumura K, Gevorgyan R, Mangels D, et al. Comparison of residual shunt rates in five devices used to treat patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:455-63.
53. Klingmann C, Rathmann N, Hausmann D, Bruckner T, Kern R. Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving Hyperb Med* 2012;42:146-50.
54. Gempp E, Blatteau JE. Preconditioning methods and mechanisms for preventing the risk of decompression sickness in scuba divers: a review. *Res Sports Med* 2010;18:205-18.
55. Honěk J, Šrámek M, Šefc L, et al. Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;176:1001-2.

2. Honěk J, Šefc L, Honěk T, Šrámek M, Horváth M, Veselka J. Patent Foramen Ovale in Recreational and Professional Divers: An Important and Largely Unrecognized Problem. *Can J Cardiol.* 2015 Aug;31(8):1061-6. doi: 10.1016/j.cjca.2015.03.010.

Tento článek se věnuje prokázání souvislosti mezi přítomností PFO a rizikem vzniku DCS na vlastním souboru vyšetřených potápěčů. Jako screeningovou metodu jsem zvolili TCCS pro její dostupnost v našich podmínkách, neinvazivitu a uspokojivou senzitivitu i specificitu.

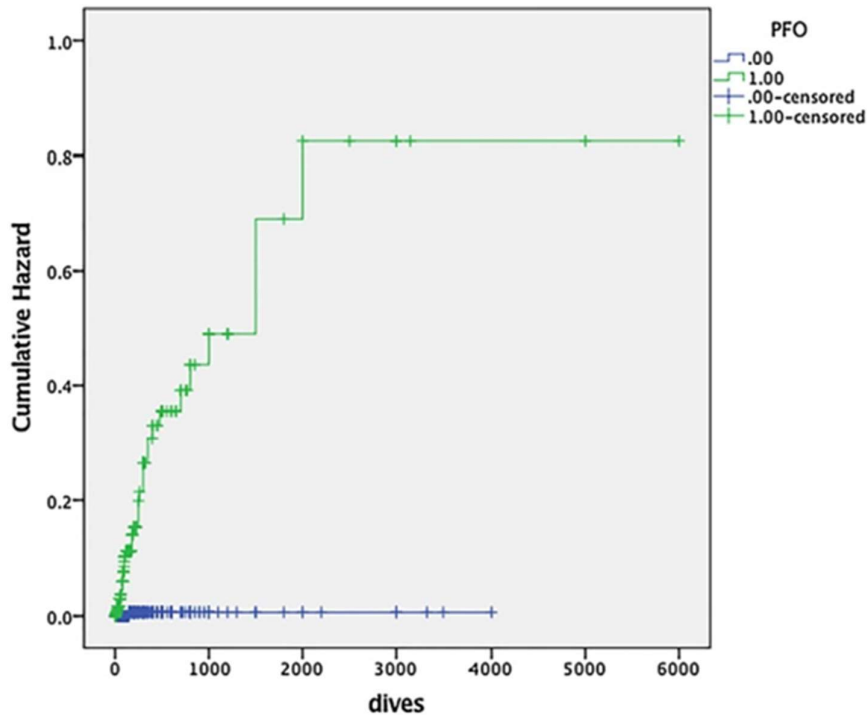
Hypotéza o souvislosti PFO a DCS bývá někdy zpochybňována například vzhledem v vysoké prevalenci PFO v populaci a naopak byl zvažován podíl jiných rizikových faktorů, jako je rizikový profil potápění, body mass index (BMI), věk či pohlaví. Na tyto zvažované rizikové faktory jsme se v naší práci také zaměřili při mapování výskytu neprovokovaných DCS u rekreačních potápěčů.

Mezi lety 2006 a 2014 jsme do naší databáze zařadili celkem 489 potápěčů. Analýza přežití byla použita ke zhodnocení významu rizikových faktorů pro neprovokovanou DCS, kterými byly věk, pohlaví, BMI, přítomnost PFO a věk. Namísto časové osy jsme použili celkový počet ponorů.

Celkový počet ponorů provedený potápěči v našem souboru byl 169 411 (průměrně  $386 \pm 636$ ), jednalo se tedy o aktivní potápěče. Neprovokovanou DCS prodělalo celkem 36 potápěčů (7%), někteří opakovaně, ostatních 453 potápěčů (93%) tvoří kontrolní skupinu bez anamnézy DCS.

Výskyt PFO byl 97,2 % ve skupině po prodělané DCS a 35,5% u kontrol, rozdíl byl statisticky signifikantní ( $p < 0,001$ ). Signifikantně vyšší byl také výskyt PFO s vysokým stupněm zkratu u 86% potápěčů ve skupině po prodělané DCS (nevyprovokované) oproti 18% ve skupině kontrolní ( $p < 0,001$ ). Obě skupiny se nelišily v ostatních charakteristikách, tedy v zastoupení pohlaví, věku, BMI nebo celkovém množství ponorů. Adjustované hazard ratio HR pro vznik neprovokované DCS byl 60,0 ( $HR_{adj}=60.0$ , 95%CI 8.2–438.5,  $p < 0.001$ ) pro potápěče s PFO proti potápěči bez PFO a dokonce 93,0 ( $HR_{adj}=93.0$ , 95%CI 12.5–688.7,  $p < 0.001$ ) pro potápěče s významným PFO.





*Kaplan-Mayerovy křivky výskytu DCS u potápěčů s PFO (zelená) a bez PFO (modrá) v grafu převzatého z příloženého článku.*

Tato práce zahrnuje, dle našich znalostí, dosud největší soubor potápěčů a jasně prokazuje souvislost mezi přítomností PFO a vznikem neprovokované DCS. Má některá omezení, jako například selekční bias a selfreporting DCS, nicméně výskyt neprovokované DCS se srovnatelný s dříve publikovanými údaji.

Na základě námi prokázaných skutečností se zdá, že doporučené dekompresní postupy pro obecnou potápěčskou populaci mohou být nedostatečně bezpečné pro potápěče s PFO.



## Original article

## High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers



Jakub Honěk (MD, PhD)<sup>a,b,\*</sup>, Martin Šrámek (MD)<sup>b,c,d</sup>, Luděk Šefc (PhD)<sup>b</sup>,  
Jaroslav Januška (MD)<sup>e</sup>, Jiří Fiedler (MD)<sup>d</sup>, Martin Horváth (MD)<sup>a</sup>, Aleš Tomek (MD, PhD)<sup>c</sup>,  
Štěpán Novotný (MD)<sup>f</sup>, Tomáš Honěk (MD, PhD)<sup>a</sup>, Josef Veselka (MD, PhD)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>b</sup> Center for Advanced Preclinical Imaging, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>d</sup> Comprehensive Stroke Center, Military University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>e</sup> Cardiocentrum, Hospital Podlesí, Trinec, Czech Republic

<sup>f</sup> Hyperbaric Chamber, Kladno Regional Hospital, Kladno, Czech Republic

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 February 2019

Received in revised form 20 March 2019

Accepted 28 April 2019

Available online 26 June 2019

## Keywords:

Patent foramen ovale

Decompression sickness

Risk factors

## ABSTRACT

**Background:** Patent foramen ovale (PFO), male sex, age, and body mass index (BMI) were all identified as potential risk factors of decompression sickness (DCS). It has been debated whether PFO might cause unprovoked DCS (i.e. without violation of decompression procedure) due to paradoxical embolization of venous gas emboli. To date, there are no data on the incidence or risk factors of unprovoked DCS. This study sought to evaluate the risk factors of unprovoked DCS in recreational divers.

**Methods:** A total of 489 consecutive divers were screened for PFO between January 2006 and January 2014 by means of transcranial Doppler. All patients were prospectively included in the study registry. Survival analysis techniques were used to assess for risk factors for unprovoked DCS. Age, sex, BMI, PFO presence, and grade were analyzed. The total sum of dives was used as a measure of time.

**Results:** The group performed a total of 169,411 dives (mean 346 ± 636). Thirty-six (7%) of the divers suffered from an unprovoked DCS. The frequency of PFO was 97.2% in divers with a history of unprovoked DCS and 35.5% in controls ( $p < 0.001$ ). There was no difference in sex, age, BMI, or total number of dives between the respective groups. In the adjusted Cox proportional hazards model, PFO grade 3 was a major risk factor for unprovoked DCS; there was a slight protective effect of increasing age.

**Conclusions:** We demonstrated that a high-grade PFO was a major risk factor for unprovoked DCS in recreational scuba divers.

© 2019 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Patent foramen ovale (PFO) has been associated with an increased risk of decompression sickness (DCS) in divers due to paradoxical embolization of nitrogen bubbles that form during the diver's ascent [1]. However, this hypothesis has been widely debated. The prevalence of PFO in the general population is high

(27%) [2]. Therefore, it remains to be determined whether other factors, such as risky diving behavior, body mass index (BMI), age, or sex, play a more important role [3–6]. On the other hand, reports that nitrogen bubbles can be detected in venous blood, even after a single conservative dive, raised the concern that divers with a right-to-left shunt might suffer from DCS even without violating decompression regimen [7,8]. These unpredictable events have been termed unprovoked DCS and are a potential threat to millions of recreational divers worldwide. Yet, to date, there are no data on the incidence and risk factors for unprovoked DCS. The aim of our study was to assess the risk factors for unprovoked DCS in recreational divers.

\* Corresponding author at: Department of Cardiology, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5, Czech Republic.

E-mail address: [jakub.honek@gmail.com](mailto:jakub.honek@gmail.com) (J. Honěk).

<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.04.014>

0914-5087/© 2019 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Methods

A total of 489 consecutive divers were screened for PFO at our center between January 2006 and January 2014 by means of transcranial color-coded sonography (TCCS). All patients were prospectively included in the study registry. The screening was offered to all registered Czech diving clubs and was regularly promoted through diving magazines, websites, instructor courses, and diving and hyperbaric medicine meetings. Baseline data (i.e. demographic data, diving experience, and DCS history) were collected from all divers at the time of the screening examination. Divers with a history of DCS filled in a detailed questionnaire in order to reveal any violation of the rules of safe recreational diving. The questions included the number and timing of all preceding dives, maximum depth, bottom time, and any violation of regimen advised by a diving computer or table, such as exceeding the maximum ascent rate or shortening the advised safety stop. The study was approved by the local ethics committee and all study subjects gave written informed consent to participate in the study.

Transcranial color-coded sonography was used for the detection of a right-to-left shunt, as described previously [9]. The shunt was graded according to the International Consensus Criteria: grade 1, 1–10 bubbles; grade 2, >10 bubbles but no curtain (uncountable number of bubbles); and grade 3, curtain [10]. The TCCS was performed by experienced neurologists (MS and AT), blinded to the diver's DCS history. The method used to define the presence of a PFO and its grade in this study was TCCS. In patients considered for catheter-based PFO closure (divers with a history of unprovoked DCS and right-to-left shunt detected on TCCS), a transesophageal echocardiography was performed to assess the anatomy of the interatrial septum and surrounding structures [11,12]. Transesophageal echocardiography was also offered to all other symptomatic divers (provoked and unprovoked DCS regardless of the result of the TCCS examination) and to divers with a high-grade shunt on TCCS and no previous history of DCS.

A history of unprovoked DCS was defined as any DCS symptom that originated less than 24 hours after a dive or series of dives that complied with all the rules advised to recreational divers. For the definition of recreational diving, we reviewed the rules advised by the largest international scuba (self-contained underwater breathing apparatus) diving agencies (Professional Association of Diving Instructors, Confédération Mondiale des Activités Subaquatiques, Scuba Schools International, National Association of Underwater Instructors) at the level of open water diver, and advanced open water diver or their equivalent [13–16]. For the DCS event to be considered unprovoked the divers had to comply with the adopted decompression algorithm [17]. Technical diving, such as diving with mixtures containing helium or decompression diving, was excluded. For an unprovoked DCS, the diver had to perform a non-decompression air dive, according to any commercially available recreational diving table or computer, to a maximum depth of

40 m, with a maximum ascent rate 10 m/min with a safety stop performed as advised by the computer or table. For consecutive dives, a minimum 2 h surface interval between dives and a maximum of 3 consecutive days of diving were required. Also, if the diver reported inadequate hydration or severe exhaustion (e.g. due to technical problems, problems with orientation or strong currents), the DCS was considered provoked.

To assess for risk factors for unprovoked DCS, the association between variables and DCS endpoints was evaluated using survival analysis techniques. We used Cox proportional hazards models to compute a hazard ratio (HR) with a 95% confidence interval (CI), both unadjusted and adjusted, for the potential confounding covariates. The total sum of dives value was used as a measure of time.

We analyzed age, sex, BMI, and PFO (each grade of PFO in a separate analysis compared to divers without PFO). Due to the possibility of numerically unstable estimates and large standard errors, we did not include all available covariates in the final Cox proportional hazards model. Therefore, a backward stepwise elimination algorithm with a likelihood ratio statistic to minimize the exclusion of predictors involved in suppressor effects was used. Variables with a  $p$ -value  $\leq 0.1$  on univariate testing were included in the elimination algorithm. The goodness of fit of the model was tested. Additionally, Kaplan–Meier survival curves were created, and log-rank statistics were calculated. All statistical analyses were carried out using IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

## Results

A total of 489 divers were screened for the presence of a right-to-left shunt between January 2006 and January 2014 by means of TCCS. The mean age was  $35.5 \pm 9.0$  years, and 87% were men. A PFO was found in 40% of the divers. Thirty-six (7%) of the divers suffered from an unprovoked DCS. The divers had performed a total of 169,411 dives (mean  $346 \pm 636$ ) and experienced a total of 54 unprovoked DCS episodes (occurrence rate per dive 0.03%). The prevalence of PFO was 97% in divers with a history of unprovoked DCS and 36% in controls ( $p < 0.001$ ); for PFO grade 3, the prevalence was 86% versus 18%, respectively ( $p < 0.001$ ). There was no difference in sex, age, BMI, or the total number of dives between the respective groups. The results are summarized in Table 1.

PFO presence, age, and sex were included in the final adjusted model (unadjusted HR for unprovoked DCS by individual variables are summarized in Table 2). The adjusted HR for unprovoked DCS in divers with a PFO, compared to divers without a PFO, was 60.0 (95% CI 8.2–438.5,  $p < 0.001$ ). Divers with PFO grade 3 had a higher risk of unprovoked DCS ( $HR_{adj} = 93.0$ , 95% CI 12.5–688.7,  $p < 0.001$ ). The adjusted HR for unprovoked DCS in divers with a PFO grade 1, compared to divers without a PFO, was not significant but was numerically higher ( $HR_{adj} = 10.8$ , 95% CI 1.0–121.8,  $p = 0.054$ ). Two

**Table 1**  
Results.

Group	All divers (n=489)	Controls (no unprovoked DCS) (n=453)	Unprovoked DCS (n=36)	p-Value
Dives – total, mean (+/-SD)	169,411, 346.4 (635.6)	156,693, 345.9 (647.7)	12,718, 353.3 (463.2)	0.17
Age (years) – mean (+/-SD)	35.6 (9.0)	35.5 (9.1)	36.4 (7.7)	0.22
Male sex, total (%)	423 (86.5%)	393 (86.8%)	30 (83.3%)	0.61
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – mean (+/-SD)	26.1 (3.2)	26.1 (3.1)	26.2 (3.6)	0.99
PFO	196 (40.1%)	161 (35.5%)	35 (97.2%)	<0.001*
PFO grade 1	65 (13.3%)	63 (13.9%)	2 (5.6%)	0.21
PFO grade 2	20 (4.1%)	18 (4.0%)	2 (5.6%)	0.65
PFO grade 3	111 (22.7%)	80 (17.7%)	31 (86.1%)	<0.001*

BMI, body mass index; DCS, decompression sickness; PFO, patent foramen ovale; +/-SD, standard deviation.  
\* Statistically significant difference.

**Table 2**  
Hazard ratio for unprovoked decompression sickness by univariate and multivariate analysis.

Variable	Univariate analysis HR (95% CI, p)	Multivariate analysis HR (95% CI, p)
Age (years)	0.955 (0.916–0.995, p = 0.030)	0.941 (0.902–0.981, p = 0.004)
Sex (male)	0.383 (0.158–0.933, p = 0.035)	0.557 (0.223–1.396, p = 0.212)
BMI	0.930 (0.824–1.050, p = 0.243)	0.970 (0.851–1.105, p = 0.645)
PFO	52.371 (7.173–382.382, p < 0.001)	59.959 (8.199–438.483, p < 0.001)
PFO 1	10.817 (0.978–119.682, p = 0.052)	10.806 (0.959–121.772, p = 0.054)
PFO 2	28.114 (2.536–311.642, p = 0.007)	–
PFO 3	78.124 (10.662–572.418, p < 0.001)	92.943 (12.544–688.663, p < 0.001)

BMI, body mass index; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFO, patent foramen ovale.  
Final model included adjustments for age, sex, and PFO presence. PFO grades 1–3 were compared to controls, for PFO grade 2 the HR was numerically unstable and not statistically significant.

out of twenty divers with a PFO grade 2 had unprovoked DCS, the HR was numerically unstable and not statistically significant. The results of the multivariate analysis are summarized in Table 2. Also according to the results of the log-rank test of the Kaplan–Meier analysis the risk of unprovoked DCS was significantly higher in divers with a PFO (Fig. 1) and with PFO grade 3 (Fig. 2).

**Discussion**

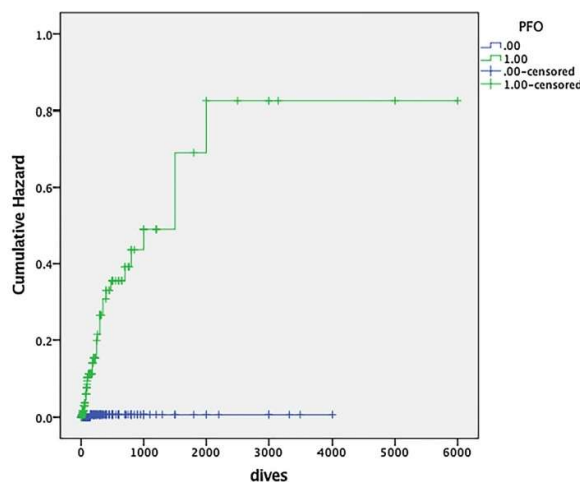
We screened a total of 489 divers, who performed a total of 169,411 dives, and found that unprovoked DCS occurred in 7% of the divers, the occurrence rate per dive was 0.03%. The prevalence of PFO and, importantly, PFO grade 3 was high in patients with a history of unprovoked DCS. There was no difference in sex, age, BMI, or the total number of dives between the respective groups. PFO grade 3 was found to be the major risk factor of unprovoked DCS, using the Cox proportional hazards model.

Decompression sickness is caused by nitrogen bubbles that form in supersaturated tissues during the diver's ascent. These bubbles cause either local tissue damage or embolize through venous blood [18]. The clinical manifestation is heterogeneous from severe neurological impairment to a localized skin rash [18]. Clearly, if a diver severely violates the decompression regimen and reaches the

surface too early, the bubble load may be massive and cause a fatal pulmonary gas embolism. On the other hand, a small number of venous gas emboli (VGE) might be effectively filtered by pulmonary circulation and, thus, remain subclinical. It is of note, that even after a properly performed recreational dive a small number of VGE may be detected. Ljubkovic et al. found VGE after 80% of single no-decompression air dives [8]. It has been debated whether an unprovoked DCS might occur in some of these divers.

To our knowledge, this is the only study to date to assess for risk factors for unprovoked DCS in recreational divers. However, some previous studies have focused on the risk factors of DCS in general. Traditionally, age, BMI, and repetitive diving were considered risk factors for DCS. Carturan et al. monitored 50 divers after two dive profiles and found ascent rate, age, aerobic fitness, and adiposity to be associated with a higher post-dive VGE occurrence [4]. In a study performed by the Divers Alert Network (DAN), 67 recreational divers were monitored for two years for Doppler-detected VGE. The incidence of high-bubble grade was approximately 20% higher for repetitive dives than for first dives and approximately 20% higher for males than females, which also increased with age (25% in male and 55% in female divers) [7].

In a retrospective observational study, male divers were also at a higher risk of DCS, although this might have been influenced by



**Fig. 1.** Kaplan–Meier analysis: cumulative hazard of unprovoked decompression sickness in divers with and without a patent foramen ovale. Log-rank test for equality of survivor function was  $\chi^2 = 49.068$ ,  $p < 0.001$ . PFO, patent foramen ovale.



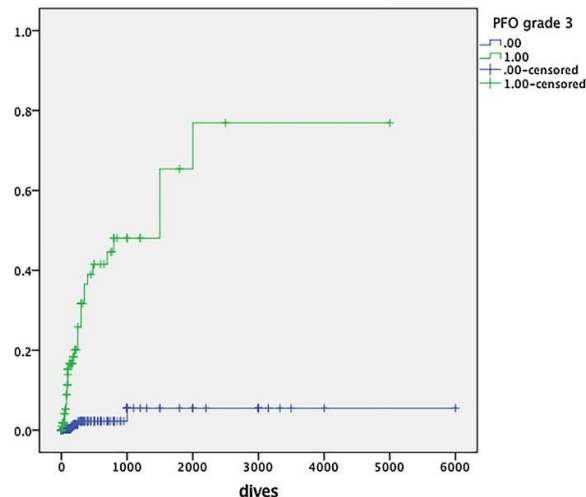


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis: cumulative hazard of unprovoked decompression sickness in divers with and without a patent foramen ovale grade 3. Log-rank test for equality of survivor function was  $\chi^2 = 76.835$ ,  $p < 0.001$ . PFO, patent foramen ovale.

their diving habits [19]. In contrast, Gempp et al. found results similar to ours in a small case-controlled study of divers with recurrent DCS [20]. They found a right-to-left shunt and lack of changes in the way of diving after a prior DCS as the only predictors of neurological DCS recurrence. Age, sex, and diving experience were not associated with recurrent neurological DCS. Together with the results of the present study, this suggests that the presence of a PFO might play a more important role in at least a subset of DCS, such as the neurological form or in unprovoked episodes.

Recreational divers are trained through several international diving organizations with a large emphasis on DCS prevention and diving safety in general. The use of dive computers (or tables) to prevent DCS is recommended for every dive. These devices use a multi-compartment model to calculate nitrogen desaturation in order to prevent bubble formation in all tissues. Furthermore, the divers are advised on other safety measures, such as proper pre-dive hydration or a maximum depth of 40 m [21]. Although recreational diving is generally considered a safe sport, none of the above-mentioned safety measures was ever validated in divers with a high-grade PFO [22]. Furthermore, it is known that, in spite of these preventive measures, small numbers of VGE still occur after a properly performed dive [7]. Theoretically, the paradoxical embolism of these bubbles could be responsible for unprovoked DCS.

The concept, that a small number of bubbles embolizing to the systemic circulation through a PFO could cause DCS, was mentioned already in the 1980s [23,24]. Several retrospective studies confirmed a higher incidence of PFO in symptomatic divers in the two following decades [20,25–28]. However, the role of PFO in the pathophysiology of DCS has been highly debated since then.

In a previous study, it was demonstrated that catheter-based PFO closure eliminated post-dive arterial gas emboli after simulated dives in a hyperbaric chamber [29]. In addition, after PFO closure, DCS was not observed in any of the divers. In another study, a conservative dive profile with a short exposure and a slower ascent rate decreased the occurrence of both venous and

arterial gas emboli [30]. Both studies suggest that gas bubbles embolize through the PFO in divers and might be responsible for a higher risk of DCS.

The present study demonstrates that this mechanism might cause unprovoked episodes in recreational scuba divers with a high-grade PFO. In a multivariate analysis, PFO grade 3 was a major risk factor for unprovoked DCS. We also observed a slight protective effect of increasing age. We could speculate that this might be due to more experience or a more conservative approach to diving. However, provocation of DCS by risky behavior was excluded by the strict definition of unprovoked DCS in this study. In the unadjusted analyses of individual variables, an increased risk was also observed for PFO grade 2 and males. However, this was not observed when adjusted to other covariates in the final Cox proportional hazards model.

This retrospective study is subject to inherent limitations, including selection bias. The prevalence of PFO and the incidence of unprovoked DCS might not therefore be generalizable to the overall population of recreational divers. However, the occurrence rate of DCS was comparable to previous reports [31,32]. Although this study is, to our knowledge, the largest available, the number of endpoints is still low. Another limitation is the self-reporting of endpoints, which is due to the fact that the majority of cases were not examined by a specialist at the time of divers' DCS events.

## Conclusion

The present study is the first, to our knowledge, to demonstrate that a high-grade PFO is independently associated with unprovoked DCS in recreational scuba divers. The results suggest that the general safety diving recommendations for recreational scuba divers might be less safe for divers with a high-grade PFO.

## Funding

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-34904A. All rights reserved.

**Conflicts of interest**

The authors declare there is no conflict of interest.

**Acknowledgments**

We would like to acknowledge Eva Hansvenčlová for assistance with statistical analysis.

**References**

- [1] Honěk J, Šeřc L, Honěk T, Šrámek M, Horváth M, Veselka J. Patent foramen ovale in recreational and professional divers: an important and largely unrecognized problem. *Can J Cardiol* 2015;31:1061–6.
- [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] Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998;25:175–8.
- [4] Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P, Bar-Hen A, Burnet H, Gardette B. Ascent rate, age, maximal oxygen uptake, adiposity, and circulating venous bubbles after diving. *J Appl Physiol* 2002;93:1349–56.
- [5] Bove AA. The PFO gets blamed again . . . perhaps this time it is real. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:409–10.
- [6] Denoble PJ, Holm JR, editors. Patent foramen ovale and fitness to dive consensus workshop proceedings. Durham: Divers Alert Network; 2015. Available at: <https://www.diversalertnetwork.org/research/Conference/2015PFOFTDProceedings/2015-pfo-workshop-proceedings.pdf> [accessed 06.12.18].
- [7] Dunford RG, Vann RD, Gerth WA, Pieper CF, Huggins K, Wacholtz C, et al. The incidence of venous gas emboli in recreational diving. *Undersea Hyperb Med* 2002;29:247–59.
- [8] Ljubkovic M, Dujic Z, Møllerløkken A, Bakovic D, Obad A, Breskovic T, et al. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:990–5.
- [9] Bliersch WK, Draganski BM, Holmer SR, Koch HJ, Schiachetzki F, Bogdahn U, et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002;225:693–9.
- [10] Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490–6.
- [11] Tobe J, Boglitzki C, Munoz C, Tamayo A, Spence JD. Transcranial Doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale. *Can J Cardiol* 2016;32:986.
- [12] Caputit, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Piotti P, Materazzo C, et al. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:343–8.
- [13] Richardson D, editor. PADI open water diver manual. London: Atlantic Books; 2010.
- [14] Scuba Schools International. Open water diver manual. Ithaca: Concept Systems; 2002.
- [15] Jahns J, Růžka A, Vrbovský V. Přístrojové potápění: Odborné texty pro potápěčský výcvik v systému CMAS. Praha: Svaz potápeu České Republiky; 2013.
- [16] National Association of Underwater Instructors. NAUI scuba diver. 5th edition, Riverview: National Association of Underwater Instructors; 2000.
- [17] Cialoni D, Pieri M, Balestra C, Marroni A. Dive risk factors, gas bubble formation, and decompression illness in recreational SCUBA diving: analysis of DAN Europe DSL data base. *Front Psychol* 2017;8:1587.
- [18] Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* 2011;377:153–64.
- [19] St Leger Dowse M, Bryson P, Gunby A, Fife W. Comparative data from 2250 male and female sports divers: diving patterns and decompression sickness. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:743–9.
- [20] Gempp E, Louge P, Blatteau JE, Hugon M. Risk factors for recurrent neurological decompression sickness in recreational divers: a case–control study. *J Sports Med Phys Fitness* 2012;52:530–6.
- [21] Gempp E, Blatteau JE. Preconditioning methods and mechanisms for preventing the risk of decompression sickness in scuba divers: a review. *Res Sports Med* 2010;18:205–18.
- [22] Vann RD, Freilberger JJ, Caruso JL. Divers Alert Network report on decompression illness, diving fatalities and project dive exploration: 2005 edition (based on 2003 data). DAN technical report; 2005. Available at: <http://www.diversalertnetwork.org/medical/report/2005DCIReport.pdf> [accessed 06.12.18].
- [23] Wilmshurst PT, Ellis PT, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *Br Med J* 1986;293:1277.
- [24] Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;1:513–4.
- [25] Torti SR, Billinger M, Schwermann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25:1014–20.
- [26] Wilmshurst PT, Pearson MJ, Walsh KP, Morrison WL, Bryson P. Relationship between right-to-left shunts and cutaneous decompression illness. *Clin Sci* 2001;100:539–42.
- [27] Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998;84:1622–6.
- [28] Cantais E, Louge P, Suppini A, Foster PP, Palmier B. Right-to-left shunt and risk of decompression illness with cochleovestibular and cerebral symptoms in divers: case control study in 101 consecutive dive accidents. *Crit Care Med* 2003;31:84–8.
- [29] Honěk J, Šrámek M, Šeřc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:403–8.
- [30] Honěk J, Šrámek M, Šeřc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, et al. Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;176:1001–1002.
- [31] Ladd G, Stepan V, Stevens L. The Abacus Project: establishing the risk of recreational scuba death and decompression illness. *SPUMS J* 2002;32:124–8.
- [32] Pollock NW. Annual diving report: 2008 edition. Durham: Divers Alert Network; 2008. Available at: <https://www.diversalertnetwork.org/medical/report/2008DANDivingReport.pdf> [accessed 06.12.18].

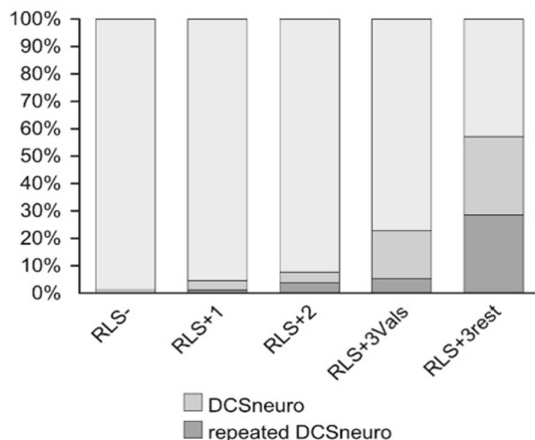
3. Sramek M, Honek J, Tomek A, Ruzickova T, Honek T, Sefc L. Risk stratification of neurological decompression sickness in divers. Bratisl Med J 2022; 123 (2): 77-82. doi: 10.4149/BLL\_2022\_022.

Naše další práce se věnuje riziku vzniku nejzávažnější formy DCS s neurologickými příznaky v závislosti na přítomnosti PFO. Předpokládaným mechanismem vzniku neurologických příznaků je plynová embolie v cévách mozku či míchy bublinami vzniklými ve venózní krvi, které se cestou pravo-levého zkratu dostanou do krve arteriální. Mezi klinicky nejzávažnější patří hemiparéza, paraparéza či kvadruparéza, většinou jen přechodného charakteru. Pokud dojde k rozvoji klinických obtíží v průběhu ponoru, může být potápěč ohrožen na životě. Mnohočetné gliové léze v mozku potápěčů s prokázaným PFO popisované v některých pracích jsou také dávány do souvislosti s opakovanými plynovými embolizacemi při ponorech.

Do našeho souboru byl zahrnuto celkem 640 potápěčů vyšetřených mezi lety 2006 a 2017 na přítomnost PFO pomocí TCCS. V případě průkazu PFO jsem rozlišovali 3 stupně zkratu – nízký, střední a vysoký. V případě průkazu vysokého stupně zkratu jsme dále rozlišovali, zda byl přítomen již v klidu, nebo až po provedení Valsalvova manévru. Celkem jsme tedy získali 5 skupin potápěčů: 1) bez PFO, 2) s nízkým stupněm zkratu, 3) středním stupněm, 4) vysokým stupněm po Valsalvově manévru a 5) vysokým stupněm nativně. Součástí vstupního vyšetření byla podrobná anamnéza se zaměřením na prodělanou DCS a z literatury známé potenciálně rizikové okolnosti jejího vzniku, zejména zda se jednalo o opakované ponory v jednom dni, dekompresní ponor, ponor ve studené vodě, zda po ponoru následovala fyzická námaha nebo mu předcházela dehydratace. Ke zhodnocení významu rizikových faktorů pro neprovokovanou DCS byla použita analýza přežití.

PFO bylo detekováno u 258 (40,3 %) potápěčů, u 382 (59,7 %) nikoliv. Počet potápěčů v jednotlivých skupinách dle závažnosti zkratu byl následující: nízký stupeň – 87, střední stupeň – 26, vysoký stupeň po Valsalvově manévru – 131 a vysoký stupeň nativně – 17. Neurologická forma DCS se vyskytla u 44 (17,1 %) potápěčů s PFO a jen u 5 (1,3 %) bez PFO. Výskyt neurologické formy DCS stoupal od 4,6 % ve skupině s nízkým stupněm zkratu až k 57,1 % ve skupině s vysokým stupněm zkratu nativně. Hazard ratio pro jakékoliv PFO a neurologickou formu DCS je 11,806 (CI 4.670-29.843,  $p < 0.001$ ). Pro ilustraci závažnosti problému lze uvést, že ve skupině v vysokém stupněm zkratu po Valsalvově manévru

zahrnující celkem 131 potápěčů prodělalo 30 (22,9 %) z nich neurologickou formu DCS, někteří dokonce opakovaně.



*Podíl potápěčů ve skupinách rozdělených dle závažnosti zkratu, kteří prodělali dekompresní příhodu s neurologickými příznaky. Tmavě podíl potápěčů s opakovanými příhodami.*

Ponory, po kterých došlo k rozvoji DCS s neurologickou symptomatikou, byly provázeny v 75,5% některou z výše uvedených rizikových okolností, nejčastěji se jednalo o opakované ponory v jednom dni v 63,3%. Ve výskytu těchto rizikových okolností nebyl rozdíl mezi skupinou s PFO a bez PFO.

**Tab. 3. Circumstances in dives with neurological decompression sickness.**

	All	RLS+	RLS-	Groups differed significantly (p<0.05)*
Number	49	44	5	
Physical exertion after submersion	3 (6.1%)	3 (6.8%)	0 (0%)	> 0.99
Repetitive dives	31 (63.3%)	27 (61.4%)	4 (80%)	0.64
Decompression dive	13 (26.5%)	12 (27.3%)	1 (20%)	> 0.99
Dehydration	4 (8.2%)	3 (6.8%)	1 (20%)	0.36
Cold water	9 (18.4%)	8 (18.2%)	1 (20%)	> 0.99
Any of the above	37 (75.5%)	33 (75%)	4 (80%)	> 0.99

RLS+ – group with a right-to-left shunt; RLS- – group without a right-to-left shunt

*Rizikové okolnosti provázející ponory, u kterých došlo k rozvoji DCS a jejich zastoupení v obou skupinách potápěčů v tabulce z příloženého článku.*



Potápěči s PFO měli významně vyšší výskyt neurologické formy DCS a toto riziko korelovalo se stoupající závažností zkratu. TCCS se jeví jako vhodná metoda ke screeningu PFO a stratifikace rizika u potápěčů. Předcházení rizikovým okolnostem, jako jsou opakované ponory, může být součástí doporučení pro potápěče s prokázaným PFO k prevenci rozvoje DCS.

## CLINICAL STUDY

## Risk stratification of neurological decompression sickness in divers

Sramek M<sup>1,2,5</sup>, Honek J<sup>3</sup>, Tomek A<sup>2</sup>, Ruzickova T<sup>2</sup>, Honek T<sup>4</sup>, Sefc L<sup>5</sup>

Department of Neurosurgery and Neurooncology, 1st Faculty of Medicine, Charles University and Military University Hospital Prague, Prague, Czech Republic. [martin.sramek@gmail.com](mailto:martin.sramek@gmail.com)

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Patent foramen ovale (PFO) is a risk factor of decompression sickness (DCS). However, data on risk stratification of divers with a PFO are sparse. This study sought to evaluate the risk of neurological DCS (DCS<sub>neuro</sub>), based on the presence and grade of a right-to-left shunt (RLS).

**METHODS:** A total of 640 divers were screened for a RLS using TCD between 1/2006 and 4/2017. RLS was graded as low, medium, or high grade with two subgroups - after a Valsalva maneuver or at rest. Divers were questioned about their DCS history. Survival analysis techniques were used to assess risk factors for unprovoked DCS.

**RESULTS:** A RLS was found in 258 divers (40.3 %). 44 (17.1 %) divers with a RLS experienced DCS<sub>neuro</sub> compared to 5 (1.3 %) divers without a RLS ( $p < 0.001$ ). The proportion of DCS<sub>neuro</sub> increased from 4.6 % in the low-grade RLS subgroup to 57.1 % in the subgroup with high-grade RLS at rest. The hazard ratio for DCS<sub>neuro</sub> and RLS was 11.806 ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Divers with a RLS had a higher risk of DCS<sub>neuro</sub> and the risk increased with RLS grade. We suggest that TCD is an appropriate method for RLS screening and risk stratification in divers (Tab. 4, Fig. 2, Ref. 29). Text in PDF [www.elis.sk](http://www.elis.sk)

**KEY WORDS:** decompression sickness, right-to-left shunt, transcranial sonography.

**Introduction**

Scuba diving is an activity attracting millions of amateurs and professionals worldwide. During submersion, the diver breathes air or other gas mixture under elevated pressure. This change in environment has physiological effects and may lead to specific

disorders associated with raised ambient pressure, the most common of them being decompression sickness (DCS) (1).

Decompression sickness is caused by nitrogen bubbles that form in supersaturated tissues during the diver's ascent. These bubbles can cause either local tissue damage or embolize through the blood (2). Small quantities of venous gas bubbles are common after recreational scuba diving (3, 4). The occurrence of these bubbles is usually not associated with any clinical manifestation. Symptoms may occur either due to high bubble load, or paradoxical embolism (arterialization of bubbles) in a diver with a transient or permanent right-to-left shunt (RLS) (1).

Several forms of DCS are recognized, reflecting the localization of bubble formation and embolisation. According to symptoms, DCS is classified as cutaneous, musculoskeletal, neurological or pulmonary. The musculoskeletal form, manifesting as severe joint pain is caused by local bubble formation in the avascular joint cartilage (5). The pulmonary form is caused by massive air embolism in the pulmonary vasculature (2). Neurological symptoms are caused by injury to the brain or spinal cord (6, 7). Cutaneous DCS is manifested by a localized skin rash and its precise pathophysiology is still discussed (8). Nevertheless, data from case-control studies show that paradoxical embolization of gas bubbles through a RLS might play an important role in the cutaneous and neurological forms (9–12). Moreover, multiple brain lesions appearing as possible chronic sequelae of repeated subclinical embolizations through an RLS have also been reported (13).

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery and Neurooncology, 1st Faculty of Medicine, Charles University and Military University Hospital, Prague, Czech Republic, <sup>2</sup>Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Czech Republic, <sup>3</sup>Department of Cardiology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Czech Republic, <sup>4</sup>Avicena – chirurgie s.r.o., Prague, Czech Republic, and <sup>5</sup>Center for Advanced Preclinical Imaging (CAPI), Charles University in Prague, Czech Republic

**Address for correspondence:** M. Sramek, MD, Department of Neurosurgery and Neurooncology, 1st Faculty of Medicine, Charles University and Military University Hospital Prague, U Vojenské nemocnice 1200, CZ-169 02 Prague 6, Czech Republic.  
Phone: +420.973203231, Fax: +420.224312417

**Acknowledgement:** This research was supported by the project for conceptual development of research organization [grant number 00064203]; by the AZV Grant, Ministry of Health, Czech Republic [grant number 15-34904A]; by Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Large RI Project LM2018129 Czech-BioImaging), by Charles University [grant number SVV260.519/2020] and by STROKZECH within CZECRIN Large Research Infrastructure (No. LM2018128) funded by the state budget of the Czech Republic.

Transcranial Doppler sonography (TCD) is a safe screening method with comparable or higher sensitivity and lower specificity for RLS detection compared to the gold standard – transesophageal echocardiography (TEE) (14–17). As this detection method does not directly display the PFO but its effect – microbubbles by-passing the lung-capillary filter and detected in the brain circulation, we preferred the term RLS in this article to the less accurate term PFO.

The prevalence of patent foramen ovale (PFO) in the adult population is high (20–4 %) (18). Nevertheless, many questions including optimal screening method, risk stratification and management strategy in divers remain unclear (1). The aim of our study was to establish the risk of different types of DCS (especially the most severe form with neurological impairment) in relation to the presence of a RLS and its grade determined by transcranial sonography.

## Methods

### Study settings and design

A total of 640 divers were enrolled in the DIVE-PFO (Decompression Illness prevention in Divers with a Patent Foramen Ovale) registry between January 2006 and April 2017 (19). All divers were examined for the presence of an RLS with transcranial Doppler sonography (TCD). The screening was offered to all registered Czech diving clubs as well as police and firefighter divers. It was regularly promoted through diving magazines, websites, instructor courses, and diving and hyperbaric medicine meetings. All divers signed informed consent to participate in the study and the study protocol was approved by the local ethics committee.

Prior to the TCD examination, all divers filled in a detailed questionnaire about their health status, number of dives and prior DCS accidents. We also inquired about possible risk factors for DCS such as repetitive dives, decompression dives, dehydration, diving in cold water, and exercise after diving (20). The study was not limited to recreational diving and included also professional and technical divers.

### Right-to-left shunt examination

Transcranial Doppler sonography was performed to detect the presence of a RLS. The examination was performed by experienced neurologists blinded to the diver's DCS history. Divers were examined in a supine position. Blood flow in the right middle cerebral artery (MCA) was monitored through the temporal window. An echocontrast agent (hydroxyethyl starch activated with air) was given three times at rest and three times after a Valsalva maneuver. The number of microbubble signals (MBS) in the MCA was counted after each application and the highest number of three was taken for each condition – rest breathing and Valsalva maneuver. The effectiveness of the Valsalva maneuver was verified by at least a 33 % decrease in the MCA peak flow velocity compared to the basal spectrum.

The shunt was graded as follows: 0: no shunt – 0 MBS, 1: low-grade shunt – one to ten MBS, 2: medium grade – more than 10 MBS and no curtain (uncountable number of MBS), and 3: high

grade – a curtain of MBS (21). Two other categories were defined according to the presence of a high-grade shunt after a Valsalva maneuver or at rest.

Patients were divided into two main categories: 1 – without a RLS (RLS-) and 2 – with a RLS (RLS+). In the RLS+ group, we defined four subgroups: 1 – low-grade shunt (RLS+1); 2 – medium grade shunt (RLS+2); 3 – high-grade shunt after provocation with Valsalva maneuver (RLS+3Vals); and 4 – a high-grade shunt at rest breathing (RLS+3rest).

### Outcomes

According to the symptoms described, DCS events drawn from the subject questionnaire, were ranked in one or more of the following categories as defined previously in the literature (1, 2, 6):

- 1) Neurological decompression sickness (DCS<sub>neuro</sub>) was defined as an occurrence of focal or general neurological symptoms (e.g. hemiparesis or paraparesis, hemihypesthesia, loss of consciousness, visual loss, extreme fatigue).
- 2) Cutaneous decompression sickness (DCS<sub>skin</sub>) was defined as an itchy rash or cutis marmorata.
- 3) Musculoskeletal decompression sickness (DCS<sub>joint</sub>) was defined as new onset of severe joint pain.
- 4) Constitutional form of decompression sickness (DCS<sub>mild</sub>) was defined by mild, general symptoms such as fatigue, malaise or headache.

The study focused only on unprovoked DCS, thus episodes that were caused by violation of decompression regimen were excluded. The endpoint was the occurrence of DCS<sub>neuro</sub> event within 24 hours after diving.

### Statistical analysis

Baseline characteristics were compared between the groups using the  $\chi^2$  test for categorical variables and the Mann-Whitney U test or independent samples t-test for continuous variables as appropriate. The associations between variables and the endpoints were evaluated using survival analysis techniques. We used the Cox proportional hazards models to compute a hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (CI), both unadjusted and adjusted for potential confounding covariates. A total sum of dives value was used as a measure of time. Variables with a  $p \leq 0.1$  on univariate testing were included in the elimination algorithm. Additionally, Kaplan-Meier survival curves were created and log-rank statistics were calculated. We calculated the HR (adjusted and unadjusted) for the occurrence of the primary and secondary outcomes. All statistical analyses were done using IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, USA).

## Results

A cohort of 640 divers was examined and divided into two groups according to the result of the TCD examination: RLS present (RLS+ group) or absent (RLS- group). A right-to-left shunt was found in 258 divers (40.3 %). Divers in the whole cohort performed a total of 188,621 dives, the RLS+ group performed 80,969 dives

**Tab. 1. Demographics and clinical characteristics. Using the  $\chi^2$  test, independent samples t-test or Mann–Whitney U test as appropriate.**

Variable	All patients	RLS+	RLS-	p
Subjects, No. (%)	640	258 (40.3%)	382 (59.7%)	–
Men, No. (%)	529 (82.7%)	201 (77.9%)	328 (85.9%)	0.01*
Age, mean (SD), years	35.6 (9.7)	36.2 (9.6)	35.2 (9.7)	0.20
Height, mean (SD), cm	179.2 (8.5)	179.1 (8.1)	179.3 (8.8)	0.80
Weight, mean (SD), kg	83.8 (14.6)	83.9 (15.7)	83.8 (13.9)	0.91
BMI, mean (SD)	26 (3.4)	26 (3.7)	25.9 (3.1)	0.78
Number of dives, median (IQR)	114.5 (40–300)	120.0 (49–300)	103.5 (33–300)	0.31
Number of decompression dives, median (IQR)	5 (0–40)	10 (0–50)	5 (0–30)	0.07
Hypertension, No. (%)	20 (3.1%)	6 (2.3%)	14 (3.7%)	0.34
Migraine, No. (%)	22 (3.4%)	12 (4.7%)	10 (2.6%)	0.17
Coronary heart disease, No. (%)	3 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.3%)	0.35
Smoking, No. (%)	101 (15.8%)	42 (16.3%)	59 (15.4%)	0.83

RLS+ – group with a right-to-left shunt; RLS– – group without a right-to-left shunt; BMI – body mass index; SD – standard deviation; IQR – interquartile range; \* indicates a statistically significant difference

**Tab. 2. Incidence of decompression sickness subtypes.**

Variable	All divers	RLS+	RLS-	p
Subjects, No. (%)	640 (100%)	258 (40.3%)	382 (59.7%)	–
Any DCS	152 (23.8%)	111 (43%)	41 (10.7%)	< 0.001*
DCSmild	36 (5.6%)	19 (7.4%)	17 (4.5%)	0.12
DCSskin	84 (13.1%)	70 (27.1%)	14 (3.7%)	< 0.001*
DCSjoint	34 (5.3%)	21 (8.1%)	13 (3.4%)	< 0.01*
DCSneuro	49 (7.7%)	44 (17.1%)	5 (1.3%)	< 0.001*

RLS+ – group with a right-to-left shunt; RLS– – group without a right-to-left shunt; DCS – decompression sickness; DCSmild – form of DCS with constitutional symptoms only; DCSskin – cutaneous form of DCS; DCSjoint – musculoskeletal form of DCS; DCSneuro – neurological form of DCS

**Tab. 3. Circumstances in dives with neurological decompression sickness.**

	All	RLS+	RLS-	Groups differed significantly (p<0.05)*
Number	49	44	5	
Physical exertion after submersion	3 (6.1%)	3 (6.8%)	0 (0%)	> 0.99
Repetitive dives	31 (63.3%)	27 (61.4%)	4 (80%)	0.64
Decompression dive	13 (26.5%)	12 (27.3%)	1 (20%)	> 0.99
Dehydration	4 (8.2%)	3 (6.8%)	1 (20%)	0.36
Cold water	9 (18.4%)	8 (18.2%)	1 (20%)	> 0.99
Any of the above	37 (75.5%)	33 (75%)	4 (80%)	> 0.99

RLS+ – group with a right-to-left shunt; RLS– – group without a right-to-left shunt

**Tab. 4. Subgroups according to the grade of right-to-left shunt.**

All	RLS-	RLS+			
		RLS+1	RLS+2	RLS+3Vals	RLS+3rest
640	382	87	26	131	14
100%	59.7%	13.6%	4.1%	20.5%	2.2%

RLS+ – group with a right-to-left shunt; RLS– – group without a right-to-left shunt. RLS+ divers were divided into four groups: with low grade (RLS+1); medium grade (RLS+2); and high grade. The high grade was divided into groups with high grade at rest (RLS+3rest) or after Valsalva maneuver (RLS+3Vals).

and the RLS– group performed 107,652 dives. Baseline characteristics of both groups are summarized in Table 1.

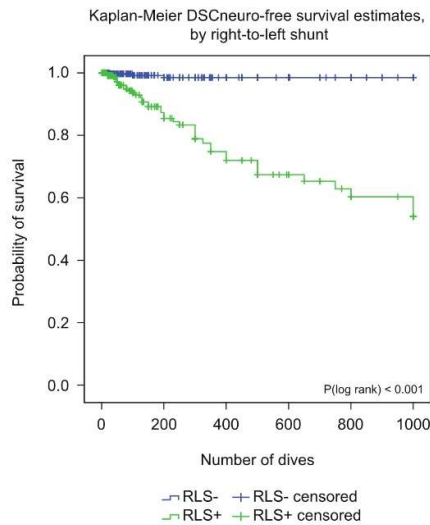
In the RLS+ group, 44 (17.1 %) divers had a history of DC-Sneuro, in the RLS– group DCsneuro occurred only in 5 (1.3 %) divers (p < 0.001). The incidence of DCsneuro was 7.16/10,000 dives in the RLS+ group and 0.65/10,000 dives in the RLS– group. Groups also differed significantly in the occurrence of any sub-

type of DCS (111 vs 41, 43 % vs 10.7 %, p < 0.001), the occurrence of DCsSkin (70 vs 14, 27.1 % vs 3.7 %, p < 0.001) and DCs-joint (21 vs 13, 8.1 % vs 3.4 %, p < 0.01). The groups did not differ in the history of DCsMild (19 vs 17, 7.4 % vs 4.5 %, p = 0.12). It should be noted, that some divers, 26 (10.9 %) in the RLS+ and 4 (1%) in the RLS– group, had a history of more than one type of DCS (Tab. 2).

The groups did not differ in the circumstances observed around dives with DCsneuro. The most common were repetitive dives: in 27 (61.4 %) cases in the RLS+ group and 4 (80 %) cases in the RLS– group. Other frequent conditions were decompression dives (27.3 % and 20 % for RLS+ and RLS–, respectively) and submersion in cold water (18.2 % and 20 % for RLS+ and RLS–, respectively) (Tab. 3).

Survival analysis was performed to compare DCsneuro occurrence between the groups. The unadjusted hazard ratio (HR) for DCsneuro and RLS+ is 11.806 (CI 4.670–29.843, p < 0.001), the highest of all recorded variables in univariate analysis. The Cox model adjusted for the number of decompression dives and male sex found the hazard ratio adjusted (HRadj) for DCsneuro and RLS+ 12.062 (CI 4.759–30.573, p < 0.001). Among other types of DCS, only DCsSkin had significant HR 2.763 (CI 1.538–4.964, p = 0.001) for DCsneuro development. From 84 divers with DCsSkin 20 divers also suffered from DCsneuro. The Kaplan-Meier survival curve was created using the number of dives as a measure of time. The survival distributions of DCsneuro were significantly different; log-rank test p < 0.001 (Fig. 1).

The size of RLS+ subgroups (a total of 258 RLS+ divers) according to the grade of RLS was 87 divers with RLS+1, 26 with RLS+2, 131 with RLS+3Vals and 14 with RLS+3rest (Tab. 4). The number of divers who had suffered from DCsneuro was highest in the RLS+3rest subgroup – 8 (57.1 %) and decreased with



**Fig. 1.** Cumulative Kaplan–Meier estimates of the probability of neurological decompression sickness in the groups with and without a right-to-left shunt. The horizontal axis displays the number of dives. The cut off value of 1,000 dives covers 95% of the cohort. The vertical axis displays the probability of surviving without neurological decompression sickness. RLS+ group with a right-to-left shunt, RLS- group without a right-to-left shunt. The log-rank test gave  $p < 0.001$ .

lesser RLS severity: 30 (22.9 %) in the RLS3+Vals, 2 (7.7 %) in the RLS+2 and only 4 (4.6 %) in the RLS+1. The number of divers with repeated DCSneuro was highest in the RLS+3rest subgroup – 4 (28.6 %), 7 (5.3 %) in the RLS+3Vals, 1 (3.8 %) in the RLS+2 and 1 (1.1 %) in the RLS+1 subgroups.

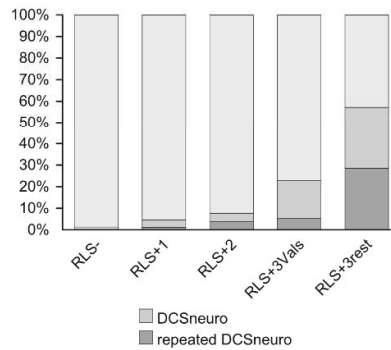
**Discussion**

The results of the study may be summarized as follows: i) RLS was associated with DCSneuro occurrence; ii) the risk of DCSneuro development paralleled RLS grade; iii) DCSskin was associated with DCSneuro development; iv) a contributory cause was presenting 75.5 % of DCSneuro accidents, the most frequent were repetitive dives and decompression dives.

In a previous report from the DIVE-PFO, we have demonstrated that a high-grade PFO was a major risk factor for unprovoked DCS in 489 recreational scuba divers (22). This study specifically focused on recreational diving only and 7 % of the divers suffered from an unprovoked DCS. The frequency of PFO was 97.2 % in divers with a history of unprovoked DCS and 35.5 % in controls. In a multivariate analysis, PFO grade 3 was a major risk factor for unprovoked DCS. The present study includes 640

divers and a wide variety of diving activities including professional and technical diving and focuses specifically on the most feared neurological form of DCS. Also we have included a novel grading of a RLS dividing the high-grade category into the groups RLS+3Vals and RLS+3rest according to whether the shunting occurs at rest breathing or after a Valsalva maneuver. Based on the results, the RLS+3rest subgroup was at highest risk of DCSneuro. However, a high-grade RLS shunt present at rest was not very common; it was present in only 14 of the 640 divers (2.2 %). More relevant for the diving population is the RLS+3Vals subgroup that comprised of 131 divers, of whom 30 (22.9 %) suffered from DCSneuro. Divers in this subgroup constituted 61.2 % of all DCSneuro cases.

We believe that TCD is an excellent tool for identification especially of this subgroup of divers, as the transcranial ultrasound probe does not limit the diver when performing the Valsalva maneuver as does the probe during a transesophageal echocardiography examination. Furthermore, the diver can practice this maneuver prior to the administration of the contrast agent and we can easily verify its effectiveness. Gempp et al. have performed TCD examination in 634 divers treated in a single referral hyperbaric facility for different types of DCS and compared them to 259 healthy divers (23). TCD detected 63 % RLS in DCS group versus 32 % in the control group ( $p < 0.0001$ ). The overall prevalence of RLS was higher in divers presenting a cerebral DCS (OR, 5.3 [95% CI, 3.2–8.9];  $p < 0.0001$ ), a spinal cord DCS (OR, 2.1 [95% CI, 1.4–3.1];  $p < 0.0001$ ), an inner ear DCS (OR, 11.8 [95% CI, 7.4–19];  $p < 0.0001$ ) and a cutaneous DCS (OR, 17.3 [95% CI, 3.9–77];  $p < 0.0001$ ) compared to the control group, but not in divers experiencing ambiguous symptoms or muscu-



**Fig. 2.** Prevalence of the neurological form of decompression sickness and its recurrence in subgroups according to the grade of right-to-left shunt. RLS+, group with a right-to-left shunt; RLS-, group without a right-to-left shunt. RLS+ divers were divided into four groups: with low grade (RLS+1); medium grade (RLS+2); and high grade. The high grade was divided into groups with high grade at rest (RLS+3rest) or after Valsalva maneuver (RLS+3Vals). DCSneuro, neurological DCS.

loskeletal DCS. This is consistent with our findings. However, in our work we also included the number of dives, that enabled us to perform a survival analysis, and potential risk-behavior connected to DCS.

We discovered a higher proportion of RLS+ divers (258, 40.3 %) in our cohort compared to literary population data (18). This discrepancy cannot be explained by the higher sensitivity of the examination method used (TCD), as we discovered RLS in only 41 (33.9 %) of a concurrently examined group of 121 non-divers examination performed before participation in a diving course) following the same protocol. A possible explanation is that divers with a history of DCS (and presumably higher RLS incidence) were more interested in participating in the study and thus form a bigger proportion in our cohort. Therefore the incidence of DCS can only be applied with caution to the general diving population. However, a RLS was an independent risk factor of DCS and the risk paralleled the RLS grade.

Some DCSneuro incidents were also reported in the RLS-group, in 5 of 382 divers (1.3 %). A possible explanation is the shunt of gas bubbles through pulmonary arterio-venous anastomoses temporarily opened during increased physical activity, which were not detectable at the time of TCD investigation (24, 25). Another possible mechanism is the in-situ formation of bubbles (26). The cutaneous form of DCS was the only condition associated with DCSneuro. The subpopulation of divers with DCSskin had a nearly three times higher risk of DCSneuro. Therefore we suggest it might be reasonable to screen them for RLS presence. A higher prevalence of RLS in divers with cutaneous form of DCS has been reported previously (8, 10). Some authors suggest that marbling of the skin may be a symptom of embolization to autonomous areas of brain stem rather than the local effect of bubbles on skin vascularization (8). Nevertheless, 55.1 % of the divers with DCSneuro in our cohort experienced no previous diving-associated health problems.

Of note is that there was a contributory cause presenting 75.5 % (37) of DCSneuro accidents; the most frequent were repetitive dives and decompression dives. Avoiding such conditions may make diving safe for divers with a RLS. Conservative diving was tested previously in divers with a PFO with favorable results (27, 28). Recently, we published a follow-up study from the DIVE-PFO registry and demonstrated that screening for a RLS with subsequent recommendation of conservative diving decreased the risk of DCS in divers with a PFO but did not completely eliminate it as did the catheter-based PFO closure (29).

This registry study with prospective patient enrolment is subject to inherent limitations, including selection bias. The prevalence of a RLS and the incidence of unprovoked DCS might not, therefore, be generalizable to the overall population of divers. The self-reporting of endpoints is another limitation of the study.

## Conclusions

A right-to-left shunt was an independent risk factor of unprovoked DCSneuro development in divers with a wide range of diving

activities. This risk paralleled the RLS grade as assessed by TCD. In the majority of divers a contributory cause was present, most frequently repetitive or decompression diving. The occurrence of DCSskin was associated with a higher risk of DCSneuro. Based on these results, we suggest that TCD is a useful tool in risk stratification of divers.

## References

1. Honěk J, Šefc L, Honěk T, Šrámek M, Horváth M, Veselka J. Patent Foramen Ovale in Recreational and Professional Divers: An Important and Largely Unrecognized Problem. *Canad J Cardiol* 2015; 31: 1061–1066.
2. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* 2010; 377.
3. G Dunford R, Vann R, Gerth WA et al. The incidence of venous gas emboli in recreational diving 2002.
4. Ljubkovic M, Dujic Z, Mollerlokken A et al. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. *Medicine and science in sports and exercise* 2011; 43: 990–995.
5. Gempp E, Blatteau JE, Simon O, Stephant E. Musculoskeletal decompression sickness and risk of dysbaric osteonecrosis in recreational divers. *Diving Hyperb Med* 2009; 39: 200–204.
6. Newton HB, Padilla W, Burkart J, Pearl DK. Neurological manifestations of decompression illness in recreational divers – the Cozumel experience. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34: 349–357.
7. Barratt DM, Harch PG, Van Meter K. Decompression illness in divers: a review of the literature. *Neurologist* 2002; 8: 186–202.
8. Germonpre P, Balestra C, Obeid G, Caers D. Cutis Marmorata skin decompression sickness is a manifestation of brainstem bubble embolization, not of local skin bubbles. *Med Hypotheses* 2015; 85: 863–869.
9. Torti SR, Billinger M, Schwertmann M et al. 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.
10. Wilmshurst PT, Pearson MJ, Walsh KP, Morrison WL, Bryson P. Relationship between right-to-left shunts and cutaneous decompression illness. *Clin Sci* 2001; 100: 539–542.
11. Cantais E, Louge P, Suppini A, Foster PP, Palmier B. Right-to-left shunt and risk of decompression illness with cochleovestibular and cerebral symptoms in divers: case control study in 101 consecutive dive accidents. *Crit Care Med* 2003; 31: 84–88.
12. Gempp E, Louge P, Blatteau JE, Hugon M. Risks factors for recurrent neurological decompression sickness in recreational divers: a case-control study. *J Sports Med Phys Fitness* 2012; 52: 530–536.
13. Knauth M, Ries S, Pohmann S et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *BMJ* 1997; 314: 701–705.
14. Caputi L, Carriero MR, Falcone C et al. Transcranial Doppler and Transesophageal Echocardiography: Comparison of Both Techniques and Prospective Clinical Relevance of Transcranial Doppler in Patent Foramen Ovale Detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 343–348.
15. Honek T, Veselka J, Tomek A et al. Paradoxical embolization and patent foramen ovale in scuba divers: screening possibilities. *Vnitr Lek* 2007; 53: 143–146.

16. **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: 1603–1606.
17. **Tobe J, Bogiatzi C, Munoz C, Tamayo A, Spence JD.** Transcranial Doppler is Complementary to Echocardiography for Detection and Risk Stratification of Patent Foramen Ovale. *Canad J Cardiol* 2016; 32: 986. e989–986.e916.
18. **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.
19. **Honěk J, Šrámek M, Honěk T et al.** Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers. Long-Term Results From the DIVE-PFO Registry 2020; 76: 1149–1150.
20. **Cialoni D, Pieri M, Balestra C, Marroni A.** Dive Risk Factors, Gas Bubble Formation, and Decompression Illness in Recreational SCUBA Diving: Analysis of DAN Europe DSL Data Base. *Front Psychol* 2017; 8: 1587.
21. **Jauss M, Zanette E.** Detection of Right-to-Left Shunt with Ultrasound Contrast Agent and Transcranial Doppler Sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490–496.
22. **Honěk J, Šrámek M, Šefc L et al.** High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers. *J Cardiol* 2019; 74: 519–523.
23. **Gempp E, Lyard M, Louge P.** Reliability of right-to-left shunt screening in the prevention of scuba diving related-decompression sickness. *Int J Cardiol* 2017; 248: 155–158.
24. **Lovering AT, Duke JW, Elliott JE.** Intrapulmonary arteriovenous anastomoses in humans—response to exercise and the environment. *J Physiol* 2015; 593: 507–520.
25. **Madden D, Ljubkovic M, Dujic Z.** Intrapulmonary Shunt and SCUBA Diving: Another Risk Factor? *Echocardiography* 2015; 32: S205–S210.
26. **Arieli R, Marmur A.** A biophysical vascular bubble model for devising decompression procedures. *Physiol Rep* 2017; 5 (6), 2017, e13191.
27. **Klingmann C, Rathmann N, Hausmann D, Bruckner T, Kern R.** Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving Hyperb Med* 2012; 42: 146–150.
28. **Honek J, Sramek M, Sefc L et al.** Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014; 176: 1001–1002.
29. **Honěk J, Šrámek M, Honěk T et al.** Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale. *JACC Cardiovascular imaging* 2021.

Received September 15, 2021.

Accepted September 21, 2021.

## Experimentální část

4. Honěk J, Sránek M, Sefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný S, Honěk T, Veselka J. Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: A pilot study. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):1001-2, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.218.

První publikovaná práce v experimentální oblasti se zabývá výskytem plynových bublin ve venózní a arteriální krvi po simulovaném ponoru u potápěčů s prokázaným PFO. Cílem bylo ověřit, zda konzervativní profil ponoru s pomalejším vynořením povede k redukci výskytu bublin oproti ponoru se standardním profilem. Do studie bylo zařazeno 46 potápěčů ( $36,4 \pm 10$  let; 72 % mužů) s významným PFO (high grade), kteří neprodělali jeho katetrizační uzávěr.

Všichni potápěči absolvovali simulovaný ponor do 18 metrů v hyperbarické komoře a byli rozděleni do tří skupin podle potápěčského režimu. Skupina A absolvovala standardní bezdekompresní ponor na 50 min s výstupovou rychlostí 10 m/min, skupina B konzervativní ponor na 50 min s výstupovou rychlostí sniženou na 5 m/min a kontrolní skupina dekompresní ponor na 80 min s výstupovou rychlostí 9 m/min a dekompresní pauzou na 7 min ve 3 m hloubky. Žádný z těchto režimů neporušil doporučení daná platnými tabulkami (Bühlmann, Navy).

Do 60 minut od vynoření byla hodnocena přítomnost žilních a arteriálních bublin pomocí TTE (v pravé srdeční komoře) a TCCS (střední mozková arterie). Ve skupině A i B došlo ke snížení výskytu žilních bublin ve srovnání s kontrolní skupinou, výraznější byl tento pokles ve skupině B, tedy s pomalejším výstupem. V této skupině byl také zcela eliminován výskyt arteriálních bublin.



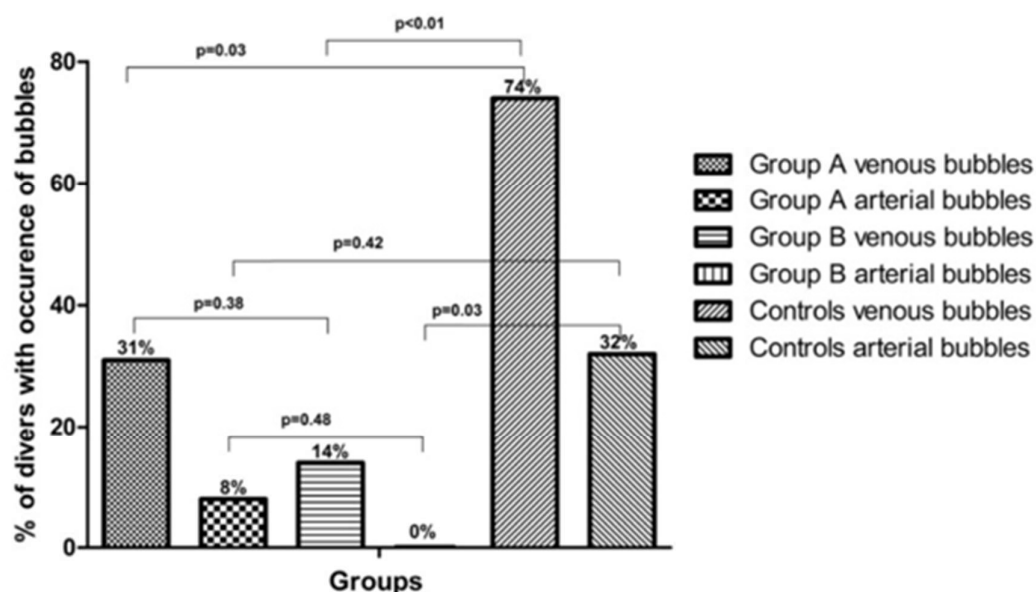
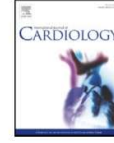


Fig. 1. Summary of the occurrence of post-dive venous and arterial bubbles.

*Výskyt bublin ve venózní a arteriální krvi u skupiny A, B a kontrol na grafu převzatém z příloženého článku.*

Naše práce demonstrovala vysoký počet bublin ve venózní i arteriální krvi po dekompresním ponoru, nižší počet bublin po bezdekompresním ponoru, a statisticky významné snížení počtu venózních a eliminaci arteriálních bublin po konzervativním ponoru s poloviční výstupovou rychlostí. Byla prokázána účinnost konzervativního, a tedy bezpečnějšího profilu ponoru na snížení výskytu bublin plynu v žilní i arteriální krvi ve srovnání s obvyklým profilem ponoru dle dekompresních tabulek u potápěčů s PFO. Tento výsledek byl pro nás oporou pro tvorbu doporučení k bezpečnějšímu potápění pro potápěče se zjištěným PFO.



## Letter to the Editor

Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: A pilot study<sup>☆</sup>

Jakub Honěk<sup>a,b</sup>, Martin Šrámek<sup>b,c</sup>, Luděk Šefc<sup>b</sup>, Jaroslav Januška<sup>d</sup>, Jiří Fiedler<sup>a</sup>, Martin Horváth<sup>a</sup>, Aleš Tomek<sup>c</sup>, Štěpán Novotný<sup>e</sup>, Tomáš Honěk<sup>a</sup>, Josef Veselka<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>b</sup> Institute of Pathological Physiology, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>d</sup> Cardiocenter, Hospital Podlesi, Trinec, Czech Republic

<sup>e</sup> Hyperbaric Chamber, Kladno Regional Hospital, Kladno, Czech Republic

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 14 April 2014

Accepted 17 April 2014

Available online 26 April 2014

## Keywords:

Patent foramen ovale

Decompression sickness

Paradoxical embolism

Conservative dive profile

Patent foramen ovale (PFO) is a risk factor for decompression sickness (DCS) in divers due to paradoxical embolization of nitrogen bubbles formed in peripheral blood during decrease of ambient pressure [1]. In our previous study we have demonstrated that catheter-based PFO closure prevented right-to-left shunting of bubbles and might prevent DCS recurrence [2]. However, the question of PFO closure is still debatable [3]. Also, randomized clinical data are lacking in this field. Therefore, the majority of divers are currently not referred for PFO closure, and various conservative dive profiles (CDP) are recommended to prevent unprovoked DCS (i.e., without violation of decompression regimen) [4]. Unfortunately, to date, the safety of these CDP has not been tested in divers with PFO. The aim of this study was to test the effect of dive time and ascent rate restrictions on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with PFO after simulated dives. We compared a standardly recommended no-decompression dive [5] and a stricter regimen with

slower ascent to the same control dive, which was previously used to test the efficacy of catheter-based PFO closure [2].

We screened a total of 532 consecutive divers for PFO using transcranial color coded sonography (TCCS). The diagnosis of PFO was confirmed by transesophageal echocardiography. Forty-six divers (36.4 ± 10 years; 72% men) with a significant PFO (grade 3 according to the international consensus criteria [6]) who had previously not undergone PFO closure were enrolled in this pilot study. All divers performed a simulated dive to 18 m in a hyperbaric chamber. Divers were randomized into three groups: group A (n = 13; 36.5 ± 9 years; 77% men) performed a standard Bühlmann regimen no-decompression dive (dive time 51 min, ascent rate 10 m/min), group B (n = 14, 40.9 ± 12 years; 64% men) performed the same regimen with a slower ascent (51 min, 5 m/min), and a control group (n = 19; 33.0 ± 8 years; 74% men) performed a staged-decompression dive according to the US Navy decompression regimen (80 min, 9 m/min, decompression stop 7 min at 3 m). Within 60 min of surfacing, the presence of venous and arterial bubbles was assessed. Venous bubbles were assessed by pulse wave Doppler in the right ventricular outflow tract (RVOT), and arterial bubbles by TCCS during native breathing and after Valsalva maneuvers, as described previously [2]. The study was approved by the local ethics committee and all patients signed an informed consent.

In all divers, visualization of RVOT and the middle cerebral artery was possible. The occurrence of arterial and venous bubbles is summarized in Fig. 1. There was significantly lower occurrence of venous bubbles in groups A and B compared to controls (for group A, 31% vs. 74%, p = 0.03; for group B, 14% vs. 74%, p < 0.01). The reduction in arterial bubble occurrence was not significant in group A compared to controls, but there was elimination of arterial bubbles in group B (for group A, 8% vs. 32%, p = 0.42; for group B, 0% vs. 32%, p = 0.03). There was no significant difference in venous or arterial bubble occurrence between groups A and B (venous, 31% vs. 14%, p = 0.38; arterial, 8% vs. 0%, p = 0.48). All divers were observed for any DCS symptoms 24 h after the simulated dive. In the control group transient neurological symptoms (headache, unusual fatigue, and transitory visual disturbances) were present in 21% of divers, no DCS symptoms were observed in group A (p = 0.13) or B (p = 0.12).

Generally, the aim of our research is to stratify the risk of DCS in divers with PFO and to find the optimal management strategy for symptomatic divers, including potential catheter-based PFO closure. In our

<sup>☆</sup> The authors disclaim any commercial, proprietary, or financial interest in any products or companies described in this article. Research was supported by MH CZ–DR0, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203; SVV 2014-260 033 from the Charles University in Prague; and PRV0UK-P24/LF1/3 of the Charles University in Prague – First Faculty of Medicine.

\* Corresponding author at: Department of Cardiology, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Czech Republic. Tel.: +420 224434901; fax: +420 224434920. E-mail address: [veselka.josef@seznam.cz](mailto:veselka.josef@seznam.cz) (J. Veselka).

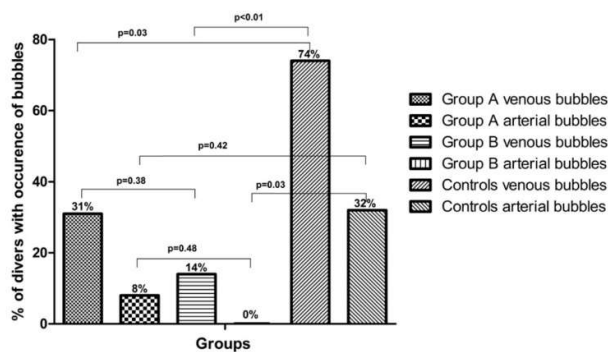


Fig. 1. Summary of the occurrence of post-dive venous and arterial bubbles.

previous study we have demonstrated that catheter-based PFO closure prevented the arterialization of bubbles after simulated dives [2]. In this pilot study we sought to find a safe diving regimen for divers with a significant PFO. A standard decompression regimen failed to eliminate post-dive arterial emboli (bubbles). However, this was achieved when the standard decompression regimen was combined with a slower ascent. Therefore, we suggest that a stricter diving regimen might be necessary to minimize the risk of the paradoxical embolization of bubbles and prevent unprovoked DCS in divers with PFO. We feel that further cardiological research in this field should focus on the management of divers with previous unprovoked DCS. The safety of any conservative diving measures should be studied prior to routine clinical use. Similarly, randomized clinical data are needed to determine the role of catheter-based PFO closure.

#### References

- [1] Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* 2010;377:153–64.
- [2] Honěk J, Srámek M, Šefc L, et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014 Mar 13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2013.12.199>.
- [3] Nagaraja V, Eslick GD. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a meta-analytic review. *Int J Cardiol* 2014;172:524–6.
- [4] Klingmann C, Rathmann N, Hausmann D, Bruckner T, Kern R. Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving Hyperb Med* 2012;42:146–50.
- [5] Bühlmann AA. Decompression–decompression sickness. Springer-Verlag: Berlin New York 0387133089; 1983.
- [6] Jaus M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490–6.

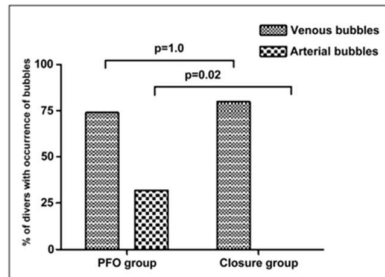
5. Honěk J, Sránek M, Sefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný S, Honěk T, Veselka J. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Apr;7(4):403-8. doi: 10.1016/j.jcin.2013.12.199.

V další experimentální práci jsme srovnávali výskyt bublin při dvou různých simulovaných ponorech u potápěčů s PFO oproti potápěčům po katetrizačním uzávěru.

Do studie bylo zařazeno 47 potápěčů (věk  $35,4 \pm 8,6$  let; 81% muži), z nich 27 s významným PFO (high grade) a 20 po uzávěru PFO, simulované ponory proběhly v hyperbarické komoře.

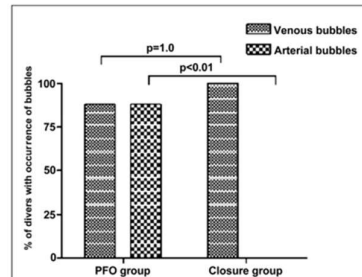
Ponor A byl do 18 m na 80 minut a účastnilo se jej 19 potápěčů s PFO a 15 potápěčů po uzávěru PFO. Ponor B byl hlubší, tedy do 50 m na 20 minut a účastnilo se jej 8 potápěčů s PFO a 5 po uzávěru PFO. Při ponoru B byli potápěči v potápěčské výstroji ponořeni do nádrže s vodou, ponor A byl suchý a tedy bez oblečené výstroje. Do 60 minut od vynoření byla hodnocena přítomnost žilních a arteriálních bublin pomocí TTE (v pravé srdeční komoře) a TCCS (střední mozková arterie).

Po ponoru A byly bubliny v žilní krvi detekovány u 74 % potápěčů s PFO a 80% potápěčů po uzávěru PFO ( $p = 1,0$ ). Arteriální bubliny byly detekovány u 32 % potápěčů s PFO a 0 % potápěčů po uzávěru PFO ( $p = 0,02$ ). Obdobné výsledky jsme zaznamenali po ponoru B, tedy výskyt žilních bublin u 88 % potápěčů s PFO a 100 % po uzávěru PFO, arteriální bubliny u 88% potápěčů s PFO a u 0 % u potápěčů po uzávěru PFO.



**Figure 1. Occurrence of Bubbles After Dive A**

The proportion of divers with the occurrence of venous and arterial bubbles after dive A in divers with patent foramen ovale (PFO group) and divers treated with a catheter-based patent foramen ovale closure (closure group). There was no difference in the occurrence of venous bubbles between the PFO and closure groups ( $p = 1.0$ ), but no arterial bubbles were detected in the closure group ( $p = 0.02$ ).



**Figure 2. Occurrence of Bubbles After Dive B**

The proportion of divers with the occurrence of venous and arterial bubbles after dive B in divers with patent foramen ovale (PFO group) and divers treated with a catheter-based patent foramen ovale closure (closure group). There was no difference in the occurrence of venous bubbles between the PFO and closure groups ( $p = 1.0$ ), but no arterial bubbles were detected in the closure group ( $p < 0.01$ ).

*Vymizení bublin v arteriální krvi u potápěčů po uzávěru PFO při obou ponorech ilustrují tyto dva grafy z příloženého článku.*

Mezi skupinami potápěčů nebyl signifikantní rozdíl ve tvorbě bublin v žilní krvi bez ohledu na profil ponoru. U skupiny potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO došlo k úplné eliminaci výskytu bublin v arteriální krvi po obou simulovaných ponorech.

Tyto výsledky nám potvrzují zásadní roli PFO pro přestup bublin z venózní krve do arteriální, kde mohou způsobit plynovou embolii. Dále jsme prokázali efektivitu katetrizačního uzávěru PFO v prevenci arterializace plynových bublin u potápěčů.

## Effect of Catheter-Based Patent Foramen Ovale Closure on the Occurrence of Arterial Bubbles in Scuba Divers

Jakub Honěk, MD,\*† Martin Šrámek, MD,†† Luděk Šefc, PhD,† Jaroslav Januška, MD,§  
Jiří Fiedler, MD,\* Martin Horváth, MD,\* Aleš Tomek, MD,† Štěpán Novotný, MD,||  
Tomáš Honěk, MD, PhD,\* Josef Veselka, MD, PhD\*

Prague, Třinec, and Kladno, Czech Republic

**Objectives** This study sought to evaluate the effect of catheter-based patent foramen ovale (PFO) closure on the occurrence of arterial bubbles after simulated dives.

**Background** PFO is a risk factor of decompression sickness in divers due to paradoxical embolization of bubbles. To date, the effectiveness of catheter-based PFO closure in the reduction of arterial bubbles has not been demonstrated.

**Methods** A total of 47 divers (age  $35.4 \pm 8.6$  years, 81% men) with a PFO (PFO group) or treated with a catheter-based PFO closure (closure group) were enrolled in this case-controlled observational trial. All divers were examined after a simulated dive in a hyperbaric chamber: 34 divers (19 in the PFO group, 15 in the closure group) performed a dive to 18 m for 80 min, and 13 divers (8 in the PFO group, 5 in the closure group) performed a dive to 50 m for 20 min. Within 60 min after surfacing, the presence of venous and arterial bubbles was assessed by transthoracic echocardiography and transcranial color-coded sonography, respectively.

**Results** After the 18-m dive, venous bubbles were detected in 74% of divers in the PFO group versus 80% in the closure group ( $p = 1.0$ ), and arterial bubbles were detected in 32% versus 0%, respectively ( $p = 0.02$ ). After the 50-m dive, venous bubbles were detected in 88% versus 100%, respectively ( $p = 1.0$ ), and arterial bubbles were detected in 88% versus 0%, respectively ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions** No difference was observed in the occurrence of venous bubbles between the PFO and closure groups, but the catheter-based PFO closure led to complete elimination of arterial bubbles after simulated dives. (Nitrogen Bubble Detection After Simulated Dives in Divers With PFO and After PFO Closure; [NCT01854281](#)) (J Am Coll Cardiol Intv 2014;7:403–8) © 2014 by the American College of Cardiology Foundation

From the \*Department of Cardiology, Charles University in Prague, Second Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; †Institute of Pathological Physiology, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic; ‡Department of Neurology, Charles University in Prague, Second Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; §Cardiocentrum, Hospital Podlesí, Třinec, Czech Republic; and the ||Hyperbaric Chamber, Kladno Regional Hospital, Kladno, Czech Republic. This study was supported by the following grants: #MH CZ–DRO 00064203 from the University Hospital Motol; #SVV-2013-266509 from the Charles University; and #PRVOUK-P24/LF1/3 of the Charles University–First Faculty of Medicine. The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received October 10, 2013; revised manuscript received November 29, 2013, accepted December 17, 2013.



Scuba (self-contained underwater breathing apparatus) diving is a popular sport that attracts millions of participants worldwide (1). The general risk of death or major injury during scuba diving is small (<0.001% per dive) (2). However, some risk associated with decompression sickness (DCS) still exists.

DCS is caused by nitrogen bubble formation in hyper-saturated tissues during the diver's ascent (3). These bubbles either cause local tissue damage or embolize through venous blood (3). Small quantities of venous gas bubbles are believed to be common after most scuba diving (4,5).

See page 409

Although most divers remain asymptomatic, symptoms may occur with high bubble load (pulmonary gas embolism) or may be due to paradoxical embolism (arterialization of bubbles) in a diver with a transient right-to-left shunt. The connection between a patent foramen ovale (PFO) and DCS was first described in the 1980s (6,7). Since then, a high prevalence of PFO has been repeatedly reported in divers

#### Abbreviations and Acronyms

DCS = decompression  
sickness

PFO = patent foramen ovale

TCCS = transcranial color-  
coded sonography

TTE = transthoracic  
echocardiography

with the neurological or cutaneous form of DCS (8,9). Multiple brain lesions have also been suggested as possible chronic sequelae of repeated exposure to asymptomatic arterial embolisms (10). The high prevalence of PFO in the general population (11) raises concern among divers and involved medical professionals.

It has been suggested that catheter-based PFO closure might prevent the arterialization of bubbles and reduce the risk of DCS (12–14). The effect of PFO closure to prevent paradoxical embolization of injected bubbles has previously been demonstrated (15). However, there are currently limited clinical data supporting the effectiveness of PFO closure in divers (12,13) and no data confirming its effect on post-dive reduction of arterial gas emboli. The aim of this study was to test the effect of catheter-based PFO closure on the occurrence of arterial bubbles after simulated dives.

#### Methods

**Patients.** A total of 183 consecutive divers were screened for PFO at our center. Transcranial color-coded sonography (TCCS) was used for screening, and the diagnosis of PFO was confirmed by transesophageal echocardiography. The right-to-left shunt was graded by means of TCCS according to the International Consensus Criteria (16): grade 1, 1 to 10 bubbles; grade 2, >10 bubbles but no curtain (uncountable number of bubbles); grade 3, curtain. Significant

PFO (grade 3) was found in 47 divers. Twenty divers (age  $38.8 \pm 9.5$  years, 80% men) with a history of unprovoked DCS underwent catheter-based PFO closure (closure group). The other 27 divers (age  $33.0 \pm 6.6$  years, 81% men) were either asymptomatic or did not agree with PFO closure, or their PFO closure had not been performed prior to study onset (PFO group). A total of 136 divers (age  $33.6 \pm 8.3$  years, 85% men) that did not have a grade 3 PFO were not included in the study. In this group, 118 tested negative for PFO, 13 had a grade 1 PFO, 5 had grade 2 PFO, mean body mass index was  $25.9 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup>, mean number of logged dives was  $225 \pm 479$ , and mean number of logged decompression dives was  $47 \pm 136$ . A history of DCS was reported in 11 (8%) of the 136 divers.

Inclusion criteria for the closure group were as follows: age  $\geq 19$  years; a PFO that had been occluded by a catheter-based procedure; and a signed informed consent form. Inclusion criteria for the PFO group were: age  $\geq 19$  years; a previously diagnosed grade 3 PFO according to the International Consensus Criteria (16); and a signed informed consent form. Exclusion criteria for both groups were: another dive performed in the preceding 24 h and disagreement to being included in the study. The study was approved by the local ethics committee and all study subjects gave written informed consent to participate in the study.

**Procedures.** The PFO closure procedures were performed in a single center (with the exception of 2 divers) between February 1, 2006, and April 30, 2013. The Amplatzer septal occluder (AGA Medical Corporation, Golden Valley, Minnesota) was used in 5 (25%) divers. In the remaining 15 (75%) cases, the Occlutech Figulla PFO Occluder N (Occlutech GmbH, Jena, Germany) was used. The procedure was performed as previously described (17). In all divers, the indication for the procedure was a history of unprovoked DCS (i.e., without violation of decompression regimen) and the presence of a grade 3 PFO according to the International Consensus Criteria (16). There were no major complications, and bleeding at the puncture site with no need of intervention occurred in 1 (5%) patient.

**Simulated dives.** To test the effect of catheter-based PFO closure on the reduction of arterial bubbles, decompression dives according to the U.S. Navy Air Decompression Procedure 1996 (18) were used. This decompression procedure was previously reported to generate significant amounts of venous and arterial bubbles but no acute DCS symptoms (5,19). Two dive profiles were used. The divers chose 1 of the 2 simulated dives that best corresponded to their usual diving practice. Thirty-four divers performed a dive to 18 m with a bottom time of 80 min (dive A). The descent and ascent rate was equivalent to 9 m/min; the decompression stop was performed at 3 m for 7 min. Thirteen divers performed a dive to 50 m with a bottom time of 20 min (dive B). The descent and ascent rate was 9 m/min; decompression stops were performed at 6 m for 4 min and at 3 m for 15 min.

**Bubble detection.** Venous and arterial nitrogen bubbles were assessed within 60 min after surfacing (20). In both dives, the occurrence of venous and arterial bubbles and the incidence of symptoms were compared between the PFO and closure groups.

Venous bubbles were assessed by experienced echocardiographers (J.H. and J.J.) using transthoracic echocardiography (TTE). An ultrasound system, Philips HD-10, with a 2 to 3.7 MHz multifrequency probe (Philips, Amsterdam, the Netherlands) was used. Bubbles were visualized by pulse-wave Doppler in the right ventricular outflow tract from the parasternal short-axis view, and their detection was performed for 1 min. The test was considered positive if 1 or more bubbles were detected.

Arterial bubbles were detected by means of TCCS in the medial cerebral artery (21). An experienced neurologist (M.S.) who was blinded to whether the diver was in the closure or PFO group performed the examination. The same ultrasound equipment as for the echocardiographic examination was used. Bubbles were detected for 1 min during native breathing and subsequently 3× for 40 s after a Valsalva maneuver. The test was considered positive if 1 or more bubbles were detected.

The divers were observed and questioned for any DCS symptoms, with special attention to any neurological or cutaneous manifestations. If symptoms occurred, immediate treatment in a hyperbaric chamber was administered. Treatment Table 5 of the U.S. Navy Diving Manual Revision 6 (18) was used as the treatment protocol. The primary endpoint was the occurrence of arterial bubbles.

**Definitions.** Arterial bubbles were defined as high-intensity transient signals in the Doppler spectrum detected by TCCS in the medial cerebral artery (21). Venous bubbles were defined as high-intensity transient signals in the Doppler spectrum detected by TTE in the right ventricular outflow tract. Neurological symptoms of DCS were defined as headache, unusual fatigue, visual problems, limb weakness or paralysis, dizziness, and paresthesia reported by the patient ≤24 h after the simulated dive. A history of unprovoked DCS was defined as any DCS symptoms that originated ≤24 h after a dive performed within the limits of any commercially-available diving table or computer used by the diver.

**Statistical analysis.** Normally distributed data are presented as mean ± SD and non-normally distributed data as median (interquartile range). The distribution of data was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. Fisher exact test and the Mann-Whitney *U* test were used when appropriate. A *p* value of ≤0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

## Results

A total of 47 divers (age 35 ± 8.6 years, 81% men) were examined after a single air dive in a hyperbaric chamber.

**Table 1. Baseline Characteristics of PFO and Closure Groups for Dive A**

	PFO Group (n = 19)	Closure Group (n = 15)	p Value
Age, yrs	33.0 ± 7.6	40.6 ± 8.5	0.02
Male	80	79	1.00
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.0 (22.2–29.7)	27.4 (24.7–30.9)	0.27
Logged dives	100 (39–150)	500 (100–1,880)	0.02
Logged decompression dives	2 (0–15)	150 (5–400)	0.01
DCS history	53	100	<0.01
Time between PFO closure and experimental dive, months	—	36 (17–81)	—

Values are mean ± SD, %, or median (interquartile range). — = data are not available.  
 BMI = body mass index; DCS = decompression sickness; PFO = patent foramen ovale.

TTE and TCCS were used to assess the occurrence of bubbles. In all divers, adequate visualization of the medial cerebral artery during the TCCS examination was possible. The occurrence of arterial and venous bubbles was compared between the PFO and closure groups separately for dives A and B. The baseline characteristics for dives A and B are shown in Tables 1 and 2, respectively.

**Dive A.** Dive A was a dive to 18 m for 80 min of bottom time. Thirty-four divers (19 in the PFO group [age 32 years, range 21 to 51; 74% men], 15 in the closure group [age 38 years, range 28 to 55; 80% men]) performed this dive. Venous bubbles were detected in 74% of divers in the PFO group versus 80% in the closure group (*p* = 1.0) (Fig. 1). Arterial bubbles were detected in 32% versus 0% of divers, respectively (*p* = 0.02) (Fig. 1). In 21% of divers with PFO and detected arterial gas bubbles, neurological symptoms of DCS were present (headache, unusual fatigue, transitory visual disturbances). No divers (0%) reported DCS symptoms in the closure group (*p* = 0.11).

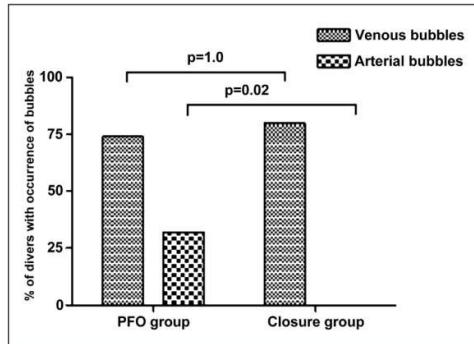
**Dive B.** Dive B was a dive to 50 m for 20 min of bottom time. Thirteen divers (8 in the PFO group [age 31.5 years, range 26 to 40; 100% men], and 5 in the closure group [age 34 years, range 18 to 51; 80% men]) performed this dive.

**Table 2. Baseline Characteristics of PFO and Closure Groups for Dive B**

	PFO Group (n = 8)	Closure Group (n = 5)	p Value
Age, yrs	32.9 ± 4.8	33.4 ± 12.1	1.00
Male	100	80	0.38
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.5 (23.6–26.9)	30.7 (23.0–32.6)	0.23
Logged dives	55 (17.5–185)	300 (35–2,310)	0.23
Logged decompression dives	0 (0–75)	100 (10–315)	0.13
DCS history	38	100	0.08
Time between PFO closure and experimental dive, months	—	31 (7–67)	—

Values are mean ± SD, %, or median (interquartile range). — = data are not available.  
 Abbreviations as in Table 1.

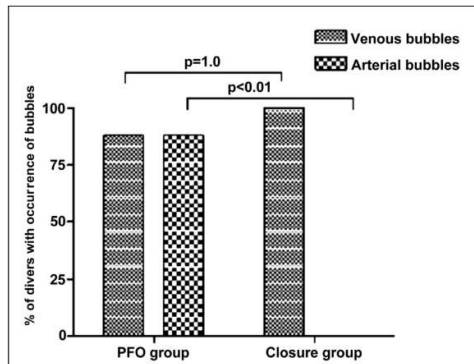




**Figure 1. Occurrence of Bubbles After Dive A**

The proportion of divers with the occurrence of venous and arterial bubbles after dive A in divers with patent foramen ovale (PFO group) and divers treated with a catheter-based patent foramen ovale closure (closure group). There was no difference in the occurrence of venous bubbles between the PFO and closure groups ( $p = 1.0$ ), but no arterial bubbles were detected in the closure group ( $p = 0.02$ ).

Venous bubbles were detected in 88% of divers in the PFO group versus 100% of divers in the closure group ( $p = 1.0$ ) (Fig. 2). Arterial bubbles were detected in 88% versus 0% of divers, respectively ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2). In 25% of divers with PFO and detected arterial gas bubbles, mild neurological symptoms of DCS were present (headache, unusual fatigue, transitory visual disturbances, dizziness). No divers (0%) reported DCS symptoms in the closure group ( $p = 0.49$ ).



**Figure 2. Occurrence of Bubbles After Dive B**

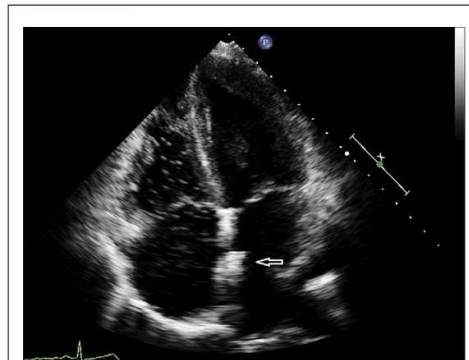
The proportion of divers with the occurrence of venous and arterial bubbles after dive B in divers with patent foramen ovale (PFO group) and divers treated with a catheter-based patent foramen ovale closure (closure group). There was no difference in the occurrence of venous bubbles between the PFO and closure groups ( $p = 1.0$ ), but no arterial bubbles were detected in the closure group ( $p < 0.01$ ).

The typical appearance of post-dive venous bubbles in the right heart chambers and no arterial bubbles in the left heart chambers in a diver with a PFO closure device is shown in Figure 3.

### Discussion

The present study is the first to our knowledge to demonstrate the effect of catheter-based PFO closure on the occurrence of arterial bubbles after simulated dives. In our study, no difference was found in the occurrence of venous bubbles between the PFO and closure groups. However, in the closure group, no arterial bubbles were detected. It is plausible, therefore, that the presence of a PFO plays a key role in paradoxical embolization of venous bubbles after scuba dives. Additionally, because PFO occlusion led to elimination of bubble occurrence in the medial cerebral artery, this closure strategy should have a role in the prevention of unprovoked DCS recurrence in divers.

**Decompression sickness.** DCS is caused by nitrogen bubble formation during the diver's ascent (3). The diver is exposed to an elevated pressure of nitrogen when breathing compressed air during the submersion (nitrogen can be exchanged for other inert gases such as helium or hydrogen in the breathing mixtures used by professional or technical divers). This excess nitrogen dissolves in all tissues at a rate dependent on their chemical composition and the density of capillaries (22). The total nitrogen load is determined by the depth profile (i.e., the partial pressure of nitrogen the diver is exposed to) and the duration of the dive (i.e., the duration of



**Figure 3. Post-Dive Venous Bubbles in a Diver After Foramen Ovale Closure**

Transthoracic echocardiography (apical 4-chamber view) in a diver with a catheter-based patent foramen ovale (PFO) closure device after surfacing from a simulated dive. Venous bubbles are apparent in the right atrium and ventricle; no bubbles are visible in the left heart chambers. The PFO closure device is indicated by an arrow.

the exposure). During the ascent and hours after the dive, the excess gas is transported from the tissues back to the alveoli and exhaled. If the diver reaches the surface too early, the tissues get hypersaturated and intravascular and extravascular bubbles form and increase in size (3). To prevent DCS, divers perform the ascent according to decompression tables or a decompression algorithm implemented in a diving computer.

Small numbers of intravascular bubbles form in the capillaries and the venous blood even during a properly performed ascent (4). These bubbles are usually asymptomatic because most of the time, they are effectively filtered by the pulmonary circulation (3). If the bubble load is massive (in case of violation of the decompression regimen), the embolization manifests as a pulmonary DCS. In divers with PFO, a paradoxical embolization to the systemic circulation may occur and cause various, mostly neurological or cutaneous DCS symptoms even after a dive with an appropriate decompression regimen (unprovoked DCS) (3).

Paradoxical embolization results from increased right atrial pressure due to hemodynamic changes that occur in divers. After submersion, blood redistributes from the periphery to the thorax, which results in an increased right atrial pressure (23). Moreover, divers perform a Valsalva maneuver frequently during the dive (to equalize pressure in the middle ear), which further contributes to the increased right atrial pressure and leads to transient right-to-left shunting through the PFO.

**PFO in divers.** The connection between PFO and DCS was first described in the 1980s (6,7). Since then, a high prevalence of PFO has been repeatedly reported in divers with the neurological or cutaneous form of DCS (8,9). The possible chronic sequelae of repeated exposure to asymptomatic arterial embolisms have also been discussed. Knauth et al. (10) reported an association of PFO with multiple brain lesions in a follow-up study using magnetic resonance imaging. However, we have to bear in mind that these studies have several inherent limitations and are not generalizable.

PFO or other right-to-left cardiac shunt is present in about 27% of the normal population (11). However, the management of divers with PFO remains unresolved. Routine screening for PFO in divers is currently not recommended in most countries (24,25). Suggested recommendations for divers with diagnosed PFO and a history of DCS include the cessation of diving, a conservative approach to diving (26), and PFO closure.

It has been suggested by several investigators that a catheter-based PFO closure in divers might eliminate the arterialization of bubbles and prevent unprovoked DCS (12–14). No divers had arterial bubbles after PFO closure in this study; both the Amplatzer septal occluder and the Occlutech Figulla PFO Occluder N were highly effective. In the deeper dive, where the nitrogen load was greater, arterial

gas bubbles were observed in all divers with a PFO and venous bubbles were detected. Moreover, 29% of these had cerebral DCS symptomatology. This is in agreement with the landmark case-controlled study by Germonpré et al. (27), who found high prevalence of high-grade PFO in divers suffering from unprovoked cerebral DCS. No divers in the closure group had DCS symptoms after either the 20-m or 50-m dive.

It has been suggested that the transpulmonary passage might also play an important role in the occurrence of post-dive arterial gas emboli. Ljubkovic et al. (28) observed arterial bubbles in 9 of 34 divers who tested negative for PFO and argued that transpulmonary arterialization would occur if a large amount of bubbles were produced and an individual exhibited a higher susceptibility for the transpulmonary passage. This was not observed in the closure group in our study, where no arterial emboli were detected, despite the fact that the occurrence of venous bubbles was not different from the PFO group. Also, clinical studies support the fact that PFO might be the major route of paradoxical embolization in divers. Torti et al. (8) reported that the odds of suffering a major DCS were 5× higher in divers with PFO and that the risk paralleled PFO size. Wilmhurst et al. (9) found that the incidence of PFO was 77% among 61 divers who had suffered the cutaneous form of DCS, compared with 28% in control subjects.

**Study limitations.** The absence of symptom-based clinical endpoints is the main limitation of this observational study. A randomized prospective follow-up trial would be necessary to assess the clinical efficacy of catheter-based PFO closure in divers. The primary endpoint was the occurrence of arterial bubbles, defined as 1 or more bubbles present. The binary grading of bubbles (none or any) might not have revealed a picture with enough differentiation. Another potential limitation is the experimental setting of the study. There is some evidence that wet dives generate more venous bubbles than dry dives do (29). In our study, only dive A was a dry dive, in dive B, the divers were submersed in a water reservoir inside the hyperbaric chamber using their usual scuba equipment.

## Conclusions

We have demonstrated that in conditions of 2 simulated dives, catheter-based PFO closure was associated with the elimination of arterial bubbles. These results suggest that PFO occlusion might lead to a reduction of unprovoked DCS incidence in divers.

---

**Reprint requests and correspondence:** Dr. Josef Veselka, Department of Cardiology, Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5, Czech Republic. E-mail: [veselka.josef@seznam.cz](mailto:veselka.josef@seznam.cz).

---



REFERENCES

1. Vann RD, Freiburger JJ, Caruso JL. Divers Alert Network report on decompression illness, diving fatalities and project dive exploration: 2005 edition (based on 2003 data). DAN technical report, 2005. Available at: <http://www.diversalertnetwork.org/medical/report/2005DCIRreport.pdf>. Accessed August 18, 2013.
2. Vann RD, Lang M. Recreational diving fatalities. *Undersea Hyperb Med* 2011;38:257-60.
3. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* 2011;377:153-64.
4. Dunford RG, Vann RD, Gerth WA, et al. The incidence of venous gas emboli in recreational diving. *Undersea Hyperb Med* 2002;29:247-59.
5. Ljubkovic M, Dujic Z, Møllerlökken A, et al. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:990-5.
6. Wilmhurst PT, Ellis PT, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:1277.
7. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;1:513-4.
8. 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 J* 2004;25:1014-20.
9. Wilmhurst PT, Pearson MJ, Walsh KP, Morrison WL, Bryson P. Relationship between right-to-left shunts and cutaneous decompression illness. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:539-42.
10. Knauth M, Ries S, Pohimann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *BMJ* 1997;314: 701-5.
11. 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.
12. 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.
13. Walsh KP, Wilmhurst PT, Morrison WL. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart* 1999; 81:257-61.
14. Lairez O, Cournot M, Minville V, et al. Risk of neurological decompression sickness in the diver with right-to-left shunt: literature review and meta-analysis. *Clin J Sport Med* 2009;19:231-5.
15. Martín F, Sánchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002;106:1121-6.
16. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-6.
17. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications and follow up. *Heart* 2005;91:444-8.
18. U.S. Navy. U.S. Navy Diving Manual Revision 6, 2008. Available at: [http://www.usu.edu/scuba/navy\\_manual6.pdf](http://www.usu.edu/scuba/navy_manual6.pdf). Accessed November 12, 2013.
19. Valic Z, Duplancić D, Baković D, et al. Diving-induced venous gas emboli do not increase pulmonary artery pressure. *Int J Sports Med* 2005;26:626-31.
20. Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P, Bar-Hen A, Burnet H, Gardette B. Ascent rate, age, maximal oxygen uptake, adiposity, and circulating venous bubbles after diving. *J Appl Physiol* (1985) 2002;93: 1349-56.
21. Bliersch WK, Draganski BM, Holmer SR, et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002; 225:693-9.
22. Doolette DJ, Mitchell SJ. The physiological kinetics of nitrogen and the prevention of decompression sickness. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:1-14.
23. Marabotti C, Scalzini A, Menicucci D, Passera M, Bedini R, L'abbate A. Cardiovascular changes during SCUBA diving: an underwater Doppler echocardiographic study. *Acta Physiol (Oxf)* 2013 May 2 [E-pub ahead of print].
24. Undersea and Hyperbaric Medical Society. UHMS best practice guidelines: prevention and treatment of decompression sickness and arterial gas embolism. Available at: [http://membership.uhms.org/resource/resmgr/dcsandage\\_prevandmgt\\_uhms-fi.pdf](http://membership.uhms.org/resource/resmgr/dcsandage_prevandmgt_uhms-fi.pdf). Accessed August 18, 2013.
25. Torti SR, Kraus M, Völlm EB. SUHMS guidelines for diving with a patent foramen ovale. Available at: [http://www.tauchschuleluzern.ch/pdf/suhms\\_pto.pdf](http://www.tauchschuleluzern.ch/pdf/suhms_pto.pdf). Accessed August 18, 2013.
26. Klingmann C, Rathmann N, Hausmann D, Bruckner T, Kern R. Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving Hyperb Med* 2012;42:146-50.
27. Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* (1985) 1998;84:1622-6.
28. Ljubkovic M, Zanchi J, Breskovic T, Marinovic J, Lojpur M, Dujic Z. Determinants of arterial gas embolism after scuba diving. *J Appl Physiol* (1985) 2012;112:91-5.
29. Møllerlökken A, Breskovic T, Palada I, Valic Z, Dujic Z, Brubakk AO. Observation of increased venous gas emboli after wet dives compared to dry dives. *Diving Hyperb Med* 2011;41:124-8.

**Key Words:** catheter-based closure ■ decompression sickness ■ paradoxical embolization ■ patent foramen ovale.

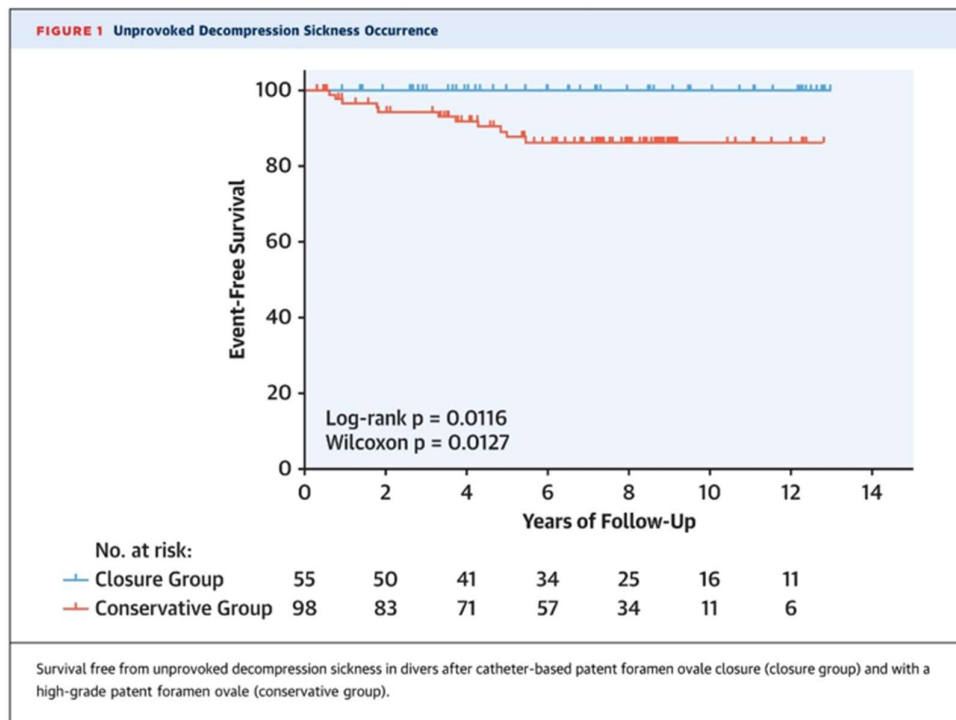
## **Dlouhodobé sledování**

6. Honěk J, Šrámek M, Honěk T, Tomek A, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Novotný Š, Veselka J. Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers: Long-Term Results From the DIVE-PFO Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2020 ;76(9):1149-1150. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.072.

První článek této kapitoly se zabývá dlouhodobým efektem katetrizačního uzávěru PFO na výskyt neprovokované DCS na základě dat registru DIVE-PFO. PFO je spojeno s vyšším rizikem dekompresní nemoci (DCS) u potápěčů v důsledku paradoxní embolizace dusíkových bublin. Katetrizační uzávěr PFO vedla k eliminaci počtu arteriálních bublin po simulovaných ponorech, důkazy o jeho klinické účinnosti jsou omezené.

Mezi lednem 2006 a prosincem 2018 bylo do registru DIVE-PFO zařazeno 829 potápěčů. Pro detekci a hodnocení stupně PLZ byli všichni vyšetřeni pomocí TCCS. Demografická data, počty ponorů a podrobnosti o eventuální DCS byly zjištěny pomocí dotazníku při vstupním vyšetření a následně při telefonické kontrole. Katetrizační uzávěr PFO byl prováděn v pěti centrech, nejčastěji byl použit okludér Occlutech Figula PFO Occluder N.

Telefonicky se podařilo kontaktovat 748 (90%) potápěčů, z nichž 702 se nadále potápělo. U 153 (22%) z nich bylo vstupně zjištěno významné PFO, 55 podstoupilo katetrizační uzávěr (intervenční skupina) a 98 bylo doporučeno potápění v bezpečném konzervativním režimu (kontrolní skupina). U dvou potápěčů (3,6%) došlo k mírnému krvácení v místě vpichu katetru, jiné komplikace se nevyskytly. Medián doby sledování byl 7,13 let u potápěčů po katetrizační okluzi PFO a 6,53 let u kontrolní skupiny. Neprovokovaná DCS proběhla u 11 potápěčů v kontrolní skupině u žádného potápěče v intervenční skupině.



*Porovnání výskytu dekompresní příhody ve sledovacím období u potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO (modrá křivka) a potápěčů s otevřených PFO, kteří se potápěli v konzervativním, bezpečnějším režimu.*

Naše studie prokázala, že katetrizační okluze PFO je v prevenci neprovokované DCS účinnější, než konzervativní přístup u potápěčů s významným PFO. Mezi limity studie patří selekční bias, self-reporting DCS a relativně nízký počet DCS ve sledovaném období. Přes tato omezení však naše práce z dosud publikovaných na dané téma zahrnuje největší počet sledovaných potápěčů a představuje důležitý krok k doplnění znalostí v dlouhodobém přístupu k potápěčům s prokázaným PFO.

## Letters

### Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers



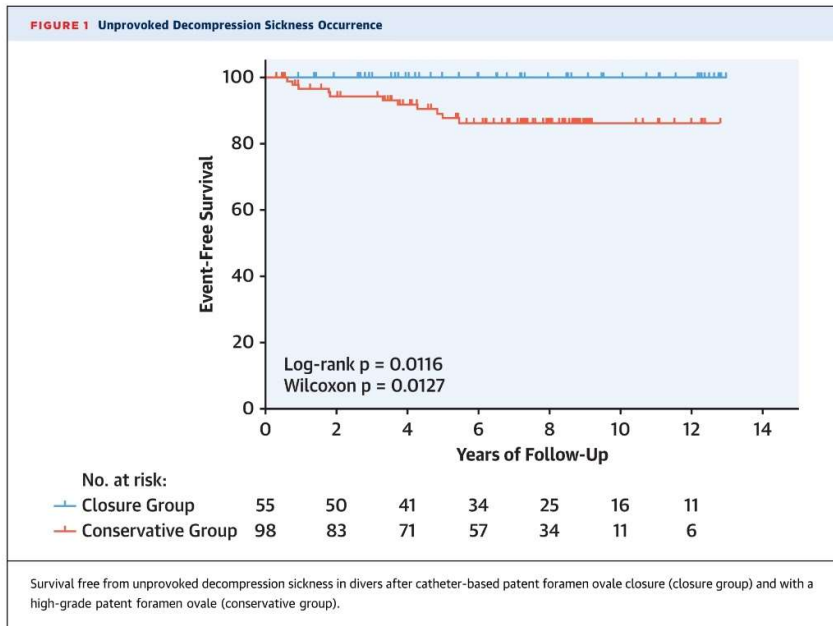
Long-Term Results From the DIVE-PFO Registry

Patent foramen ovale (PFO) is associated with increased risk of decompression sickness (DCS) in divers because of paradoxical embolization of nitrogen bubbles (1). These events can be unpredictable in divers with a PFO (2). Catheter-based PFO closure led to the elimination of arterial emboli after simulated dives (3). However, the evidence of its clinical effectiveness is sparse (4). This study aimed to evaluate the long-term clinical effectiveness of catheter-based PFO closure in the prevention of unprovoked DCS.

A total of 829 consecutive divers were prospectively included in the DIVE-PFO (Decompression

Illness Prevention in Divers with a Patent Foramen Ovale) registry between January 2006 and December 2018. The study was approved by the Ethics Committee of University Hospital Motol. Transcranial color-coded sonography (TCCS) was used for the detection and grading of a right-to-left shunt, as previously described (2). Demographic data, diving experience, and details of any DCS were collected by means of questionnaires at enrollment and on a telephone follow-up visit. For divers for whom follow-up was not available, survival was checked in the National Database of Deaths. Transesophageal echocardiography was offered to divers with: 1) DCS history; 2) high-grade shunt on TCCS; or 3) unsuccessful TCCS examination (insufficient bone window). If the result of transesophageal echocardiography was available, the higher grade of the 2 examinations was counted.

The PFO closure procedures were performed in 5 centers. The Amplatzer Septal Occluder (AGA Medical



Corporation, Golden Valley, Minnesota) was used in 10 (18%) divers, and the Occlutech Figulla PFO Occluder N (Occlutech GmbH, Jena, Germany) was used in 46 (82%). The indication for the procedure was the presence of a grade 3 PFO and either: 1) a history of unprovoked DCS; or 2) diver's preference (not able to adapt to conservative diving recommendations, i.e., professionals). Minor bleeding occurred in 2 divers (3.6%); no other procedure-related complications occurred.

The endpoint of the study was unprovoked DCS (2). Estimates for long-term event-free survival were made by the Kaplan-Meier method, and differences were assessed by the log-rank test and the Gehan-Breslow-Wilcoxon method.

The follow-up was available for 748 (90%) divers, of whom 702 continued diving. Of these, a high-grade PFO was diagnosed in 153 (22%) divers: 55 underwent a catheter-based PFO closure (closure group), and 98 were advised to dive within the limits of recreational diving (conservative group). The mean follow-up time was  $7.1 \pm 3.8$  years and  $6.5 \pm 3.2$  years ( $p = 0.339$ ), numbers of new dives were 30,684 and 25,328 ( $p < 0.001$ ), mean ages were  $40.0 \pm 7.9$  and  $37.3 \pm 9.8$  years ( $p = 0.079$ ), and 78.2% and 79.6% ( $p = 0.893$ ) of divers were male for the closure group and conservative group, respectively. An unprovoked DCS occurred in 11 (11%) divers in the conservative group versus 0 in the closure group ( $p = 0.012$ ) (Figure 1).

There is still a large knowledge gap regarding the optimal risk stratification and management strategy in divers with PFO. To date, there are no prospective studies to assess the clinical benefit of PFO closure in divers. The present study is unique in its uniform screening method and prospective participant inclusion. The results are consistent with previous findings that: 1) PFO closure eliminates arterial gas emboli; and 2) PFO is a major risk factor for unprovoked DCS (2,3). PFO closure is a safe procedure with a very low complication rate (5). According to our data, PFO closure is recommended in divers with a high-grade PFO, with a history of unprovoked DCS, or at the diver's preference. Besides protection from DCS, PFO closure also offers the diver lifelong protection from PFO-associated stroke.

This study is subject to inherent limitations, including selection bias. Although this study is, to our knowledge, the largest available, the number of endpoints is still low. The self-reporting of endpoints is another limitation; the majority of cases were not examined by a specialist at the time of the DCS event.

The results of the DIVE-PFO registry demonstrated that catheter-based PFO closure was more effective in

DCS prevention than the conservative approach in divers with a high-grade PFO.

\*Jakub Honěk, MD, PhD  
Martin Sránek, MD  
Tomáš Honěk, MD, PhD  
Aleš Tomek, MD, PhD  
Luděk Šefc, PhD  
Jaroslav Januška, MD, PhD  
Jiří Fiedler, MD  
Martin Horváth, MD  
Stepán Novotný, MD  
Josef Veselka, MD, PhD

\*Department of Cardiology  
Motol University Hospital  
V Úvalu 84, 150 06, Praha 5  
Czech Republic

E-mail: jakub.honek@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.072>

© 2020 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Please note: This study was supported by project 00064203, for conceptual development of a research organization, from the Ministry of Health, Czech Republic. The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the JACC author instructions page.

#### REFERENCES

1. Bove AA. Diving medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1479-86.
2. Honěk J, Sránek M, Šefc L, et al. High-grade patent foramen ovale is a risk factor for unprovoked decompression sickness in recreational divers. *J Cardiol* 2019;74:519-23.
3. Honěk J, Sránek M, Šefc L, et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:403-8.
4. Anderson G, Ebersole D, Covington D, Denoble PJ. The effectiveness of risk mitigation interventions in divers with persistent (patent) foramen ovale. *Diving Hyperb Med* 2019;49:80-7.
5. Wintzer-Wehkind J, Alperi A, Houde C, et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:278-87.

## The Need for and Benefits of an International Database for Cardiac Tumors



The report by Sultan et al. (1) is an excellent review that confirms both the rarity and poor long-term prognosis of cardiac tumors. It represents the largest collection of these tumors published to date.

Finally, we have a reasonably large group of patients with the diagnosis of primary cardiac

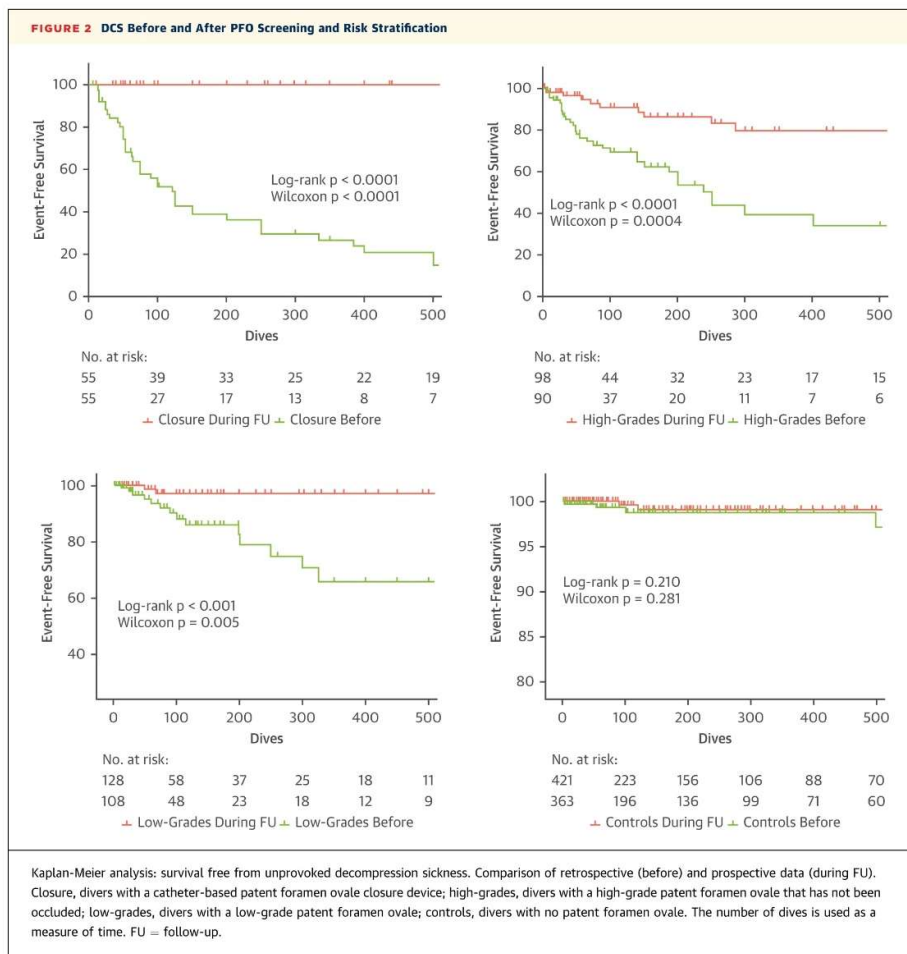


7. Honěk J, Šrámek M, Honěk T, Tomek A, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Novotný Š, Brabec M, Veselka J. Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Feb;15(2):181-189. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.019.

Cílem další práce bylo zmapovat výskyt DCS u potápěčů, kteří podstoupili screeningové vyšetření na přítomnost PFO a byli rozřazeni do skupin dle stupně zkratu a rizika vzniku DCS. Do registru DIVE-PFO jsem zařadili 829 potápěčů (průměrný věk 35 let, 81,5% muži), kteří byli screenováni na přítomnost PFO s využitím transkraniální barevné sonografie (TCCS). Potápěčům s vysokým stupněm zkratu byl nabídnut katetrizační uzávěr PFO (skupina uzavřených, 55 pac.), nebo bezpečný, konzervativní způsob potápění do budoucna (skupina vysokého stupně, 98 pac.), zvolený postup záležel na jejich preferencích. Potápěčům s nižším stupněm zkratu byl doporučen bezpečný, konzervativní způsob potápění (skupina nízkého stupně, 128 pac.) a potápěči bez prokázaného PFO byli tvořili kontrolní skupinu (421 pac.). Ke zhodnocení efektu screeningu a stratifikace do skupin dle rizika jsme se zaměřili na výskyt nevyprovokované DCS v období před vstupním screeningovým vyšetřením a po něm.

Ke kontrole se podařilo telefonicky kontaktovat 748 potápěčů (90%), z nich se 702 nadále věnovalo potápění a byli tedy zařazeni do další analýzy, podrobně viz graf č. 1 přiloženého článku. Průměrná doba sledování byla 6,5 let ( $\pm 3,5$  let). Výskyt DCS se signifikantně snížil ve všech skupinách s výjimkou skupiny kontrolní, kde byl zcela minimální již vstupně. Během doby sledování neproběhla žádná DCS ve skupině uzavřených, v nízko stupňové skupině se snížila na úroveň kontrolní skupiny a incidence DCS byla nezměněná ve skupině kontrolní. Ve skupině s přetrvávajícím vysokým stupněm zkratu došlo k poklesu incidence DCS, nadále však zůstal nejvyšší ze všech skupin potápěčů.





*Porovnání výskytu DCS před screeningem (zelená křivka) a po screeningu (oranžová křivka). Grafy pro jednotlivé skupiny – nahoře vlevo potápěči po katetrizačním uzávěru PFO, nahoře vpravo potápěči s ponechaným významným zkratem, dole vlevo s nízkým stupněm zkratu a dole vpravo kontrolní skupina.*

Podarilo se nám prokázat, že screening s využitím TCCS a následné rozdělení potápěčů dle stupně zkratu a rizika rozvoje DCS vedlo ve sledovaném období se snížení výskytu DCS u potápěčů s prokázaným PFO. U skupiny s nízkým stupněm zkratu a skupiny

po katetrizačním uzávěru se výskyt DCS snížil na úroveň kontrol, u skupiny s vysokým stupněm zkratu se také signifikantně snížil, nadále však zůstal nejvyšší z celého souboru.

ORIGINAL RESEARCH

# Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale



Jakub Honěk, MD, PhD,<sup>a</sup> Martin Šrámek, MD,<sup>b,c,d</sup> Tomáš Honěk, MD, PhD,<sup>e</sup> Aleš Tomek, MD, PhD,<sup>b</sup> Luděk Šefc, PhD,<sup>c</sup> Jaroslav Januška, MD, PhD,<sup>f</sup> Jiří Fiedler, MD,<sup>a</sup> Martin Horváth, MD,<sup>a</sup> Štěpán Novotný, MD,<sup>g</sup> Marek Brabec, PhD,<sup>h</sup> Josef Veselka, MD, PhD<sup>h</sup>

## ABSTRACT

**OBJECTIVES** This paper sought to evaluate the occurrence of decompression sickness (DCS) after the application of a patent foramen ovale (PFO) screening and risk stratification strategy.

**BACKGROUND** PFO is associated with an increased risk of DCS. Recently, transcatheter closure was reported to reduce DCS occurrence in divers with a high-grade shunt. However, to date, there are no data regarding the effectiveness of any PFO screening and risk stratification strategy for divers.

**METHODS** A total of 829 consecutive divers (age  $35.4 \pm 10.0$  years, 81.5% men) were screened for PFO by means of transcranial color-coded sonography in the DIVE-PFO (Decompression Illness Prevention in Divers with a Patent Foramen Ovale) registry. Divers with a high-grade PFO were offered either catheter-based PFO closure (the closure group) or advised conservative diving (high grades). Divers with a low-grade shunt were advised conservative diving (low grades), whereas those with no PFO continued unrestricted diving (controls). A telephone follow-up was performed. To study the effect of the screening and risk stratification strategy, DCS occurrence before enrollment and during the follow-up was compared.

**RESULTS** Follow-up was available for 748 (90%) divers. Seven hundred and 2 divers continued diving and were included in the analysis (mean follow-up  $6.5 \pm 3.5$  years). The DCS incidence decreased significantly in all groups, except the controls. During follow-up, there were no DCS events in the closure group; DCS incidence was similar to the controls in the low-grade group (HR: 3.965; 95% CI: 0.558–28.18;  $P = 0.169$ ) but remained higher in the high-grade group (HR: 26.170; 95% CI: 5.797–118.160;  $P < 0.0001$ ).

**CONCLUSIONS** The screening and risk stratification strategy using transcranial color-coded sonography was associated with a decrease in DCS occurrence in divers with PFO. Catheter-based PFO closure was associated with a DCS occurrence similar to the controls; the conservative strategy had a similar effect in the low-grade group, but in the high-grade group the DCS incidence remained higher than in all other groups.

(*J Am Coll Cardiol Img* 2022;15:181–189) © 2022 by the American College of Cardiology Foundation.

From the <sup>a</sup>Department of Cardiology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>b</sup>Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>c</sup>Center for Advanced Preclinical Imaging CAPI, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; <sup>d</sup>Department of Neurosurgery and Neurooncology, 1st Faculty of Medicine of Charles University and Military University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>e</sup>Avicena Outpatient Center, Prague, Czech Republic; <sup>f</sup>Cardiocentrum, Hospital Podlesí, Trinec, Czech Republic; <sup>g</sup>Hyperbaric Chamber, Kladno Regional Hospital, Kladno, Czech Republic; and the <sup>h</sup>Institute for Computer Science of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic. The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the Author Center.

Manuscript received February 5, 2021; revised manuscript received June 15, 2021; accepted June 24, 2021.

ISSN 1936-878X/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.06.019>

#### ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

**ASD** = atrial septal defect  
**CDP** = conservative dive profile  
**DCS** = decompression sickness  
**PFO** = patent foramen ovale  
**TCCS** = transcranial color-coded sonography  
**TEE** = transesophageal echocardiography

A patent foramen ovale (PFO) is associated with an increased risk of decompression sickness (DCS) in scuba divers (1). Divers breathe air or other gas mixtures under elevated pressures during the dive, and nitrogen dissolves in all tissues. If the tissues become supersaturated during ascent, bubbles form. This can be observed sonographically in venous blood in most divers after a single properly performed dive (ie, without violation of the decompression regimen) (2,3). In divers with a PFO, these bubbles may embolize into systemic circulation, lodge into peripheral capillaries, and cause ischemic injury (4).

It has been previously demonstrated that a PFO is associated with an increased risk of neurological and cutaneous forms of DCS (5,6). This can range from mild symptoms to severe permanent disability. In previous reports from the DIVE-PFO (Decompression Illness Prevention in Divers with a Patent Foramen Ovale) registry, we have demonstrated that: 1) a high-grade PFO was associated with an increased risk of unprovoked DCS in recreational divers; and 2) catheter-based closure of a high-grade PFO prevented DCS in a long-term follow-up (7,8). In this study, we compared the retrospective data with a prospective follow-up of the whole cohort (ie, divers with no shunt, a low-grade shunt, and a high-grade shunt). We aimed to analyze the effect of the PFO screening and risk stratification strategy on the incidence of DCS.

#### METHODS

**PATIENTS AND STUDY DESIGN.** A total of 829 consecutive divers (age  $35.4 \pm 10.0$  years, 81.5% males) were screened for a PFO at our center between January 2006 and December 2018 using transcranial color-coded sonography (TCCS). All patients were prospectively included in the DIVE-PFO registry. The screening was offered to all registered Czech diving clubs and was regularly promoted through diving magazines, websites, instructor courses, and diving and hyperbaric medicine meetings. Baseline data (ie, demographic data, diving experience, and DCS history) were collected from all divers at the time of the initial screening examination. Divers with a history of DCS filled out a detailed questionnaire in order to reveal any violation of the rules of safe recreational diving (Supplemental Appendix). The questions included the number and timing of all preceding dives, the maximum depth, the bottom time, and any violation of the regimen

advised by a diving computer or table (eg, exceeding the maximum ascent rate or shortening the advised safety stop). The same questions were asked during a telephonic follow-up, which was performed at the end of the study (June 2019). For the patients for whom follow-up was not available, survival was checked in the National Database of Deaths. To ascertain the cause of death for deceased patients who died outside hospitals, interviews or mail communication with the general practitioner or next of kin were performed. The study was approved by the local ethics committee, and all study subjects gave written informed consent to participate in the study.

**IMAGING AND RISK STRATIFICATION.** TCCS was used for the detection of a right-to-left shunt as described previously (9). The shunt was graded as follows according to the International Consensus Criteria: grade 1, 1 bubble-10 bubbles; grade 2, >10 bubbles but no curtain (uncountable number of bubbles); and grade 3, curtain (10). TCCS was performed by experienced neurologists (M.S. and A.T.) blinded to the diver's DCS history. Transesophageal echocardiography (TEE) was offered to divers: 1) with a history of DCS; 2) with a grade 3 shunt on TCCS; and 3) in whom TCCS examination was unsuccessful (insufficient bone window). The same grading system was used for TEE examination. If the result of TEE was available, the higher grade of the 2 examinations (TEE or TCCS) was counted. Divers with a grade 3 PFO were offered either catheter-based PFO closure (the closure group) or advised conservative diving (the high-grade group). Divers with grades 1 and 2 shunts were advised conservative diving (the low-grade group), whereas those with no PFO continued unrestricted diving (the control group) (8). The term PFO was used for all right-to-left shunts detected by TCCS because PFO is the most prevalent shunt, and timing of the bubble signals after contrast agent injection is inconsistent in the differentiation between intracardiac and extracardiac shunts (10).

**PROCEDURES.** The PFO closure procedures were performed in 5 centers between February 2006 and November 2018. The Amplatzer Septal Occluder (AGA Medical Corporation) was used in 10 (18%) divers. In the remaining 46 (82%) cases, the Occlutech Figulla PFO Occluder N (Occlutech GmbH) was used. The procedures were performed as previously described (11). The indication for the procedure was the presence of a grade 3 PFO according to the International Consensus Criteria and either: 1) a history of unprovoked DCS; or 2) in highly individual cases the procedure was performed in divers with no



history of DCS who would not be able to adapt their diving to conservative recommendations (ie, professionals) (8).

There were no major complications. Bleeding at the puncture site with no need for intervention occurred in 2 patients (3.6%).

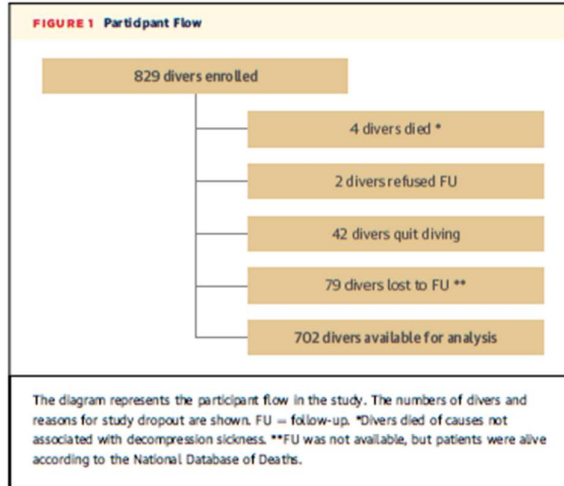
**DEFINITIONS.** An unprovoked DCS was defined as any DCS symptom that originated <24 hours after a dive or series of dives that complied with all the rules advised to recreational divers, as described previously (7). Briefly, the diver had to perform no-decompression air or nitrox (air enriched with oxygen) dives according to a dive computer or table to a maximum depth of 40 m (7,12).

**STATISTICAL ANALYSIS.** Normally distributed data are presented as mean  $\pm$  SD and non-normally distributed data as median with IQR. The distribution of data was evaluated by the Shapiro-Wilk normality test. The Student's *t*-test, Mann-Whitney *U* test, Fisher exact test, and chi-square test were used when appropriate.

Estimates for long-term event-free survival were made by the Kaplan-Meier method, and differences in survival were assessed by the log-rank and Wilcoxon tests. We used Cox proportional hazards models to compute a HR with a 95% CI. The number of dives was used as a pragmatic measure of time. A *P* value of  $\leq 0.05$  was considered to indicate a statistically significant difference. When comparing before and after screening, the robust generalized estimating equation-based approach was used (13). In particular, we used the Huber-White sandwich-type estimator of SEs (amounting to elaboration on an independence working model) and also the robust score test (reflecting lack of within-individual independence) for hypothesis of interest. All reported *P* values were 2-sided. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism version 6 (GraphPad Software) and survival library in R (13,14).

## RESULTS

A total of 829 divers were screened for the presence of a right-to-left shunt between January 2006 and December 2018 using TCCS. The mean age was  $35.4 \pm 10.0$  years, and 81.5% were men. Follow-up was available in 748 (90%) divers; 702 of them continued diving during follow-up and thus were included in the analysis (Figure 1). The mean follow-up was  $6.5 \pm 3.5$  years. The baseline characteristics are summarized in Table 1. For the baseline characteristics of the divers who were lost to follow-up or who stopped diving, see Supplemental Table 1.



During the follow-up, there were a total of 702 divers: 55 in the closure, 98 in the high-grade, 128 in the low-grade, and 421 in the control groups, respectively. Of the 702 divers, 616 (82%) had prior diving history (at least 1 dive before screening) and were included in the survival analysis of the retrospective data (55 in the closure, 90 in the high-grade, 106 in the low-grade, and 365 in the control groups, respectively). A survival analysis was performed, and Kaplan-Meier curves were created for both the retrospective and prospective data. The number of dives was used as a measure of time. The incidence of DCS was compared between the groups, and the retrospective and prospective data were compared.

The DCS occurrence decreased significantly in all groups, except the controls: closure group HR: 9.876e-10; 95% CI: 6.55e-10 to 1.489e-09; *P* < 0.0001; high-grade group HR: 0.3327; 95% CI: 0.1857-0.5961; *P* = 0.0002; low-grade group HR: 0.1154, 95% CI: 0.0279-0.4771; *P* = 0.0029; controls HR: 0.3653; 95% CI: 0.0711-1.877; *P* = 0.228). During the follow-up, there were no DCS events in the closure group; the DCS incidence was similar to the controls in the low-grade group (HR: 3.965; 95% CI: 0.558-28.18; *P* = 0.169) but remained higher in the high-grade group (HR: 26.170; 95% CI: 5.797-118.16; *P* < 0.0001). For the Kaplan-Meier curves, see Central Illustration and Figure 2. Table 2 summarizes the number of dives, the number of DCS episodes, and the DCS incidence rate for all groups before and during the follow-up. The incidence rate before PFO screening and during follow-up is compared for each group.

**TABLE 1** Baseline Data

	A	B	C	D	A vs B vs C vs D
	Controls (n = 421)	Closure Group (n = 55)	High Grades (n = 98)	Low Grades (n = 128)	P Value
Follow-up (y)	6.5 ± 3.4	7.1 ± 3.9	6.5 ± 3.2	6.3 ± 4.0	0.750
Age (y)					
Start of follow-up	35.2 ± 9.8	40.3 ± 7.8	37.3 ± 9.8	33.3 ± 9.8	<0.001
End of follow-up	41.7 ± 10.4	47.4 ± 8.0	43.8 ± 10.0	39.7 ± 10.7	<0.001
Male	358 (85)	44 (78)	78 (80)	94 (73)	0.024
Dives, total at the end of follow-up	232,679	63,586	48,069	52,121	
Mean ± SD	553 ± 1,020	1,156 ± 1,656	491 ± 667	407 ± 768	<0.001
New dives during follow-up	124,521	30,689	25,328	28,254	<0.001
Mean ± SD	296 ± 696	558 ± 757	258 ± 407	221 ± 506	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
Start of follow-up	26.0 ± 3.4	27.7 ± 3.6	26.2 ± 3.6	24.9 ± 3.6	<0.001
End of follow-up	26.5 ± 3.5	27.9 ± 4.0	26.6 ± 3.7	25.5 ± 3.7	0.002
Smoking					
Start of follow-up	65 (15)	8 (15)	13 (13)	21 (16)	0.927
End of follow-up	56 (13)	9 (16)	10 (10)	19 (15)	0.679

Values are mean ± SD, n (%), or n.  
BMI = body mass index; DCS = decompression sickness.

## DISCUSSION

Our results provide the first evidence that a PFO screening and risk stratification strategy might lower DCS occurrence in a large cohort of divers. The main findings of this study may be summarized as follows: 1) after the application of the risk stratification strategy, the DCS occurrence decreased significantly in all groups, except the controls; 2) PFO closure was associated with DCS occurrence similar to the controls; and 3) the conservative strategy had a similar effect in low grades, but in high grades the DCS incidence remained higher than in all other groups.

**UNPROVOKED DCS.** DCS is caused by nitrogen bubbles that form in supersaturated tissues during a diver's ascent (15). These bubbles cause symptoms by local tissue damage, embolization into pulmonary circulation, or systemic arterial embolization (4). To prevent DCS, divers routinely use specialized dive computers or tables that are based on mathematical models calculating nitrogen kinetics (1). Unprovoked DCS is defined as symptoms originating after a dive or a series of dives that comply with the rules of recreational diving, including the adherence to the decompression model (7,12).

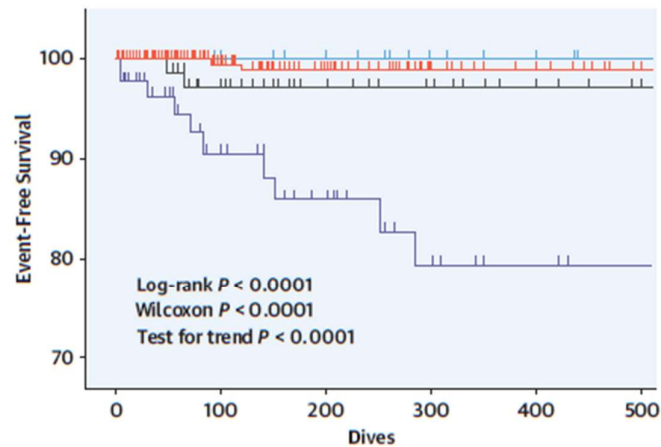
It has been speculated that paradoxical embolization through a PFO might be the reason why some divers develop clinical symptoms after a properly performed dive (16). In our previous study, we demonstrated that a high-grade PFO was a major risk factor for unprovoked DCS in 489 scuba divers (7). In this study, 7% of the divers experienced an

unprovoked DCS after recreational diving. The frequency of PFO was 97.2% in divers with a history of unprovoked DCS and 35.5% in controls. In a multivariate analysis, PFO grade 3 was a major risk factor for unprovoked DCS; there was a slight protective effect of increasing age, and no difference was found in sex, body mass index, or the total number of dives. On the other hand, in other studies that did not specifically focus on recreational diving, age, body mass index, and repetitive diving were identified as risk factors of DCS (2,17,18). By contrast, in a small case-controlled study of divers with recurrent DCS, a right-to-left shunt and a lack of changes in the way of diving after a prior DCS were found to be the only predictors of neurological DCS recurrence (5). In the present study, DCS occurrence was higher only in the high-grade group compared with divers with no PFO. In divers after catheter-based PFO closure and in divers with a low-grade shunt managed conservatively, the DCS occurrence was similar to controls.

**PFO SCREENING AND RISK STRATIFICATION.** Although the issue of PFO in divers has been studied for nearly 4 decades, it is noteworthy that a consensus among experts on practical issues such as PFO screening recommendations and risk stratification has not yet been reached (19). Routine PFO screening in divers is currently not recommended (19-21). Some authors have recommended testing for the presence of PFO in divers with recurrent or severe neurological DCS (22,23). However, to date, there are no prospective data evaluating any PFO screening strategy. The most important practical



**CENTRAL ILLUSTRATION Comparison of Decompression Sickness Occurrence During Follow-Up**



No. at risk:

	0	100	200	300	400	500
— Closure During Follow-Up	55	39	33	25	22	19
— Controls During Follow-Up	421	223	156	106	88	70
— Low-Grades During Follow-Up	128	58	37	25	18	11
— High-Grades During Follow-Up	98	44	32	23	17	15

Honěk, J. et al. *J Am Coll Cardiol Img.* 2022;15(2):181-189.

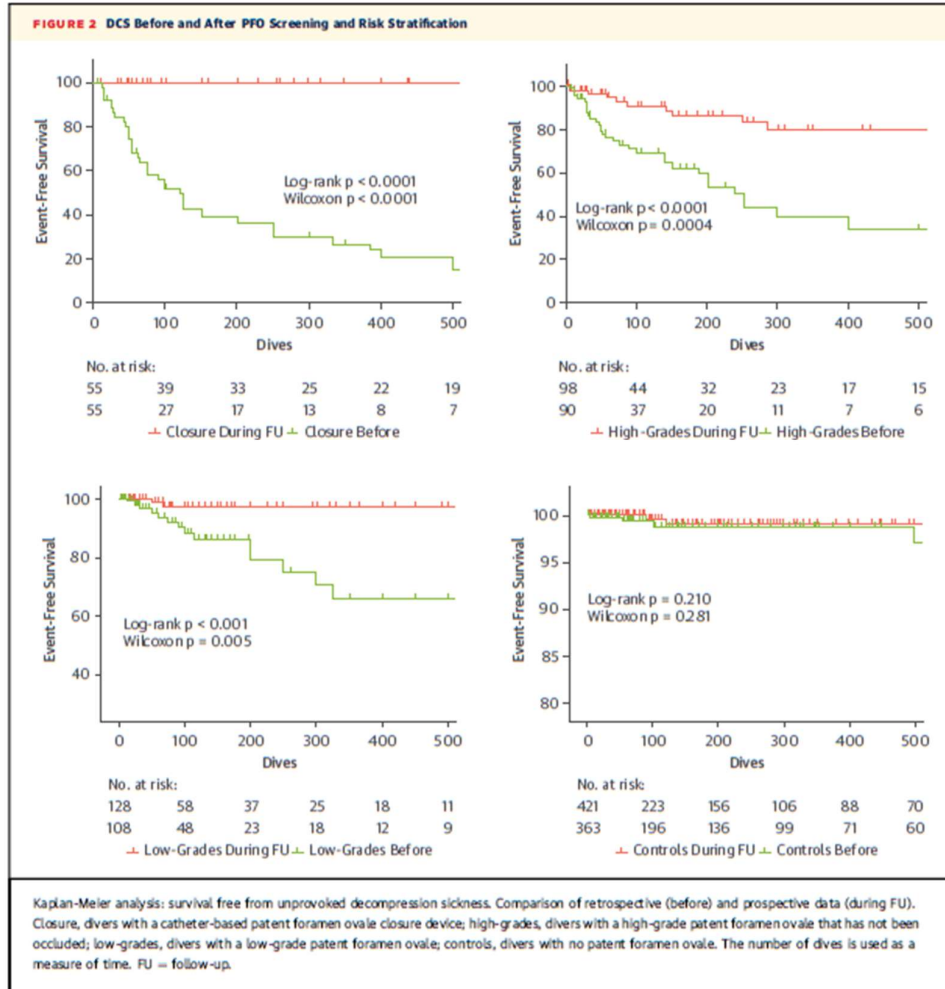
Kaplan-Meier analysis: survival free from unprovoked decompression sickness. Comparison of prospective data (during FU) between study groups. Closure, divers with a catheter-based patent foramen ovale closure device; high-grades, divers with a high-grade patent foramen ovale that has not been occluded; low-grades, divers with a low-grade patent foramen ovale; controls, divers with no patent foramen ovale. The number of dives is used as a measure of time. FU = follow-up.

questions discussed are how to risk stratify the divers with a PFO and what preventive measures should be recommended. Theoretically, there are 3 ways to reduce the risk of DCS: cessation of diving, a conservative approach to diving, and PFO closure. So far, however, there has been a lack of clinical studies that could support our clinical decisions.

In the DIVE-PFO registry, we screened all recreational and professional divers by means of TCCS. It has been demonstrated previously that the risk of DCS parallels the shunt grade (24). We have applied the International Consensus Criteria for PFO grading (10). A choice of catheter-based PFO closure or conservative diving was offered only to divers with a grade 3 shunt (high grade), whereas divers with grades 1 and 2 shunts (low grade) were advised to conservative diving. This strategy led to a decrease in DCS occurrence in all groups.

**CONSERVATIVE DIVE PROFILES.** Conservative dive profiles (CDPs) are measures that should lead to lower

bubble production and a reduction in the incidence of clinically overt DCS. This may be achieved by limiting exposure to higher nitrogen partial pressures or by allowing for more gradual tissue desaturation. To reduce nitrogen exposure, various CDP recommendations limit the maximum depth, dive time, or number of dives per day or recommend the use of oxygen-enriched gas mixtures (5,25). To slow down tissue desaturation, a slower ascent rate and longer safety stops are recommended (25). In our pilot study in a hyperbaric chamber, we demonstrated the effect of a slower ascent rate on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a PFO (26). In the present study, we observed a reduction in the incidence of DCS after CDP recommendations in divers with a PFO compared with retrospective data. However, the DCS occurrence was similar to controls only in the low-grade group; in divers with a high-grade shunt, it remained significantly higher. Besides CDP, there is also experimental evidence that



preconditioning methods, such as pre-dive heat exposure, oxygen administration, hydration, or exercise, might decrease the occurrence of venous bubbles (27-31). None of these measures have been tested in divers with a PFO.

**PFO CLOSURE.** Several authors suggested that a catheter-based PFO closure in divers might eliminate the arterialization of bubbles and prevent unprovoked DCS (32-34). We have previously reported from the DIVE-PFO registry that catheter-based PFO closure was more effective in DCS prevention than CDP in divers with a high-grade PFO (8).

To date, there are no other prospective studies that would assess the clinical benefit of PFO closure in divers. However, some small retrospective studies are available (35-37). Koopsen et al (35) retrospectively reviewed records of 62 divers referred for TEE after DCS. A PFO or an atrial septal defect (ASD) was found in 35 (56%) of the divers, and a closure procedure was performed in 21. Of the 14 divers with a PFO/ASD and no closure, only 7 continued diving. In a telephonic follow-up (mean = 6.8 years), no case of DCS was found in either the divers with PFO/ASD closure or the divers with no closure. In another study, Henzel



**TABLE 2 DCS Occurrence DCS Occurrence**

Group	Divers		Divers With Unprovoked DCS	Total of Unprovoked DCS Episodes	Incidence Rate, n/1,000 Dives	P Value
	A	B				
Controls	363	Prior	108,158	5 (1.4)	12	0.259
	421	During	124,521	2 (0.5)	2	0.02
	421	Total	232,679	7 (1.7)	14	0.06
Low grades	108	Prior	23,883	14 (13.0)	42	1.76
	128	During	28,254	2 (1.5)	8	0.28
	128	Total	52,137	16 (12.5)	50	0.96
Closure	55	Prior	32,897	39 (70.9)	136	4.13
	55	During	30,689	0 (0.0)	0	0.00
	55	Total	63,586	39 (70.9)	136	2.14
High grades	90	Prior	22,741	33 (36.7)	119	5.23
	98	During	25,328	11 (11.2)	19	0.75
	98	Total	48,069	44 (44.9)	138	2.87
All groups	616	Prior	187,679	91 (14.8)	309	1.65
	702	During	208,792	15 (2.1)	29	0.14
	702	Total	396,471	106 (15.1)	338	0.85

Values are n or n (%), unless otherwise indicated. Comparison of incidence rate of decompression sickness including repeated episodes before patent foramen ovale screening (prior) and during follow-up (during). Bold values notes statistically significant differences.  
 DCS = decompression sickness.

et al (36) followed by telephone 11 consecutive divers in whom a device PFO closure was performed. During the mean follow-up of 91 months after PFO closure, no DCS episodes were observed even though the divers returned to unrestricted deep diving. Anderson et al (37) followed 65 divers who volunteered for participation in the study and tested positive for a PFO/ASD in at least 38 different centers. Forty-two divers underwent a catheter-based closure, and 23 continued diving without closure. They compared retrospective data with a prospective follow-up. In the closure group, the occurrence of confirmed DCS decreased significantly compared with preclosure, but this reduction was not significant in the conservative group. Still, the primary end point (confirmed DCS) was not different between the 2 groups (only 2 cases occurred in each group during the follow-up).

The present study, with its follow-up of 702 divers who performed more than 200,000 dives, is the largest available to date. In addition, the uniform screening method by TCCS and prospective inclusion in the registry are, so far, unique in this field. In the present study, there were no DCS events in the closure group during follow-up. This is consistent with the results of numerous retrospective studies that strongly suggest that PFO is the clinically relevant route of paradoxical embolization in divers (6,22,24,34,38). It has been suggested that the transpulmonary passage of nitrogen bubbles might also play an important role in the occurrence of postdive arterial gas emboli (39). On the other hand, in a

previous experimental study, we had not observed any arterial bubbles in divers after PFO closure even after provocative dive exposures in a hyperbaric chamber (40).

We must bear in mind that PFO closure is an invasive procedure with potential major complications, even though the occurrence is generally low (<1%) (41). In addition, a recent retrospective study of 59 divers after catheter-based PFO closure reported recurrent DCS in 4 divers. In 3 of them, a residual shunt was subsequently found; the fourth patient had aggravating factors for his recurrent DCS (42). Therefore, we believe that the decision for the intervention should be very carefully considered and performed in highly experienced centers. The apparent risk reduction strategy is the cessation of diving, but in our experience this suggestion is rarely accepted. In this study, only 5% of the divers reportedly quit diving. We believe that catheter-based PFO closure may be an effective and safe preventive measure for divers who are unable to adopt to strict conservative recommendations (ie, professionals) or who wish to continue frequent or technical diving (ie, deep diving, diving with gas mixtures, etc.)

**STUDY LIMITATIONS.** This registry study with prospective patient enrollment is subject to inherent limitations, including selection bias. Therefore, the prevalence of PFO and the incidence of unprovoked DCS might not be generalizable to the overall population of recreational divers. However, the incidence

rate of DCS in the whole cohort was comparable with previous reports (43,44). Although this study is, to our knowledge, the largest available, the number of end points is still low. The self-reporting of end points is another limitation of the study because the majority of cases were not examined by a specialist at the time of the DCS event.

### CONCLUSIONS

The screening and risk stratification strategy using TCCS was associated with a decrease in DCS occurrence in divers with PFO. Similar DCS rates were observed in the closure and low-grade groups; in the high-grade group, the occurrence decreased but remained higher compared with the controls. We suggest that this strategy may be an effective tool in DCS prevention in divers with PFO. However, for divers with a high-grade shunt managed conservatively, stricter recommendations may be considered.

**ACKNOWLEDGMENT** The authors acknowledge Eva Hansvendová for assistance with statistical analysis.

### FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

This research was supported by the project for conceptual development of research organization (grant number 00064203) and the AZV Grant, Ministry of Health, Czech Republic (grant number 15-34904A) and was partially supported by the long-term strategic development financing of the Institute of Computer Science (Czech Republic RVO 67985807) and the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Large RI Project LM2018129 Czech-BioImaging). The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Dr Jakub Honěk, Department of Cardiology, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5, Czech Republic. E-mail: jakub.honek@gmail.com.

### PERSPECTIVES

#### COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE:

Screening and risk stratification for PFO was associated with a decrease in DCS occurrence in divers.

#### COMPETENCY IN PATIENT CARE:

Divers should be made aware that PFO is associated with an increased risk of unprovoked DCS. This condition can be ultrasonographically detected, and the risk of DCS can be mitigated by subsequent preventive measures (ie, catheter-based PFO closure or conservative approach to diving).

#### TRANSLATIONAL OUTLOOK 1:

A prospective randomized clinical trial would be beneficial to confirm the results of this study.

#### TRANSLATIONAL OUTLOOK 2:

The incidence of a high-grade PFO was high in this study, and divers benefited from catheter-based PFO closure more than the conservative approach. Therefore, stricter recommendations for divers with a high-grade PFO should be considered.

### REFERENCES

- Bove AA. Diving medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(2):1479-1486. <https://doi.org/10.1164/rccm.2013.09-1662Q>
- Dunford RG, Vann RD, Gerth WA, et al. The incidence of venous gas emboli in recreational diving. *Undersea Hyperb Med*. 2002;29(4):247-259.
- Ljubkovic M, Dujc Z, Mölleröfken A, et al. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(6):990-995. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31820618d3>
- Honěk J, Šefc L, Honěk T, Šrámek M, Horváth M, Veselka J. Patent foramen ovale in recreational and professional divers: an important and largely unrecognized problem. *Can J Cardiol*. 2015;31(8):1061-1066. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.010>
- Gempp E, Louje P, Blatteau JE, Hugon M. Risks factors for recurrent neurological decompression sickness in recreational divers: a case-control study. *J Sports Med Phys Fitness*. 2012;52(5):530-536. <https://doi.org/10.1016/j.jspm.2012.12.013>
- Wilmshurst PT, Pearson MJ, Walsh KP, Morrison WL, Bryson P. Relationship between right-to-left shunts and cutaneous decompression illness. *Clin Sci*. 2001;100(5):539-542. <https://doi.org/10.1042/CS20000296>
- Honěk J, Šrámek M, Šefc L, et al. High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers. *J Cardiol*. 2019;74(6):519-523. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.04.014>
- Honěk J, Šrámek M, Honěk T, et al. Patent foramen ovale closure is effective in divers: long-term results from the DIVE-PFO Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020;1149-1150. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.072>
- Biersch WK, Draganićki BM, Holmer SR, et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology*. 2002;225(3):693-699. <https://doi.org/10.1148/radiol.2253011572>
- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(6):490-496.
- Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart*. 2005;91:444-448.
- Cialoni D, Pilei M, Balestra C, Marroni A. Dive risk factors, gas bubble formation, and decompression illness in recreational SCUBA diving: analysis of DAN Europe DSL data base. *Front Psychol*. 2017;8:1587. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01587>
- Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer-Verlag; 2000.
- R Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing*. 2020. R Found Stat Comput; 2020. Accessed February 1, 2021. <https://www.R-project.org>
- Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet*. 2011;377:153-164.
- Bove AA. The PFO gets blamed again...perhaps this time it is real. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2014;7(4):409-410. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.152>
- Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P, Barhen A, Burnet H, Gardette B. Ascent rate, age,



- maximal oxygen uptake, adiposity, and circulating venous bubbles after diving. *J Appl Physiol*. 2002;93(4):1349-1356. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00723.1999>
18. St Leger Dowse M, Bryson P, Gunby A, Fife W. Comparative data from 2250 male and female sports divers: diving patterns and decompression sickness. *Aviat Space Environ Med*. 2002;73(8):743-749.
19. Denoble PJ, Holm JR, Bove AA, Moon RE. Patent foramen ovale and fitness to dive consensus. In: Bove AA, ed. *Divers Alert Network*. Divers Alert Network; 2015:160.
20. Torti SR, Klaus MVE. SUHMS guidelines for diving with a patent foramen ovale. Accessed February 1, 2021. [https://suhms.org/pfo\\_bld/](https://suhms.org/pfo_bld/)
21. UHMS. UHMS best practice guidelines. Prevention and treatment of decompression sickness and arterial gas embolism. Accessed February 1, 2021. [https://www.uhms.org/images/DCS-AGE-Committee/dcsandage\\_prevandmg\\_tuhms-fl.pdf](https://www.uhms.org/images/DCS-AGE-Committee/dcsandage_prevandmg_tuhms-fl.pdf)
22. Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol*. 1998;84(5):1622-1626. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.5.1622>
23. Harrah JD, O'Boyle PS, Piantadosi CA. Underutilization of echocardiography for patent foramen ovale in divers with serious decompression sickness. *Undersea Hyperb Med*. 2008;35(3):207-211.
24. 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 J*. 2004;25(12):1014-1020. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.04.028>
25. Klingmann C, Rathmann N, Hausmann D, Bruckner T, Kern R. Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving Hyperb Med*. 2012;42(3):146-150.
26. Honěk J, Šrámek M, Šefc L, et al. Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1001-1002. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.218>
27. Wslaff U, Brubakk AO. Aerobic endurance training reduces bubble formation and increases survival in rats exposed to hyperbaric pressure. *J Physiol*. 2001;537(2):607-611. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00607.x>
28. Dujčić Z, Dupljančić D, Mafnović-Terzić I, et al. Aerobic exercise before diving reduces venous gas bubble formation in humans. *J Physiol*. 2004;555(3):637-642. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.059360>
29. Gemppe E, Blatteau JE, Pontier JM, Balestra C, Louge P. Preventive effect of pre-dive hydration on bubble formation in divers. *Br J Sports Med*. 2009;43(3):224-228. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2007.043240>
30. Landolfi A, Yang ZJ, Savini F, Camporesi EM, Faralli F, Bosco G. Pre-treatment with hyperbaric oxygenation reduces bubble formation and platelet activation. *Sport Sci Health*. 2006;1(3):122-128. <https://doi.org/10.1007/s11332-006-0022-y>
31. Blatteau JE, Gemppe E, Balestra C, Mets T, Germonpré P. Predictive sauna and venous gas bubbles upon decompression from 400 kPa. *Aviat Space Environ Med*. 2008;79(12):1100-1105. <https://doi.org/10.3357/ASEM.2377.2008>
32. 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(23):1982-1987. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300436>
33. Walsh KP, Wilmshurst PT, Morrison WL. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart*. 1999;81(3):257-261. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.3.257>
34. Lairez O, Cournot M, Minville V, et al. Risk of neurological decompression sickness in the diver with a right-to-left shunt: literature review and meta-analysis. *Clin J Sport Med*. 2009;19(3):231-235. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31819b0fa2>
35. Koopsen R, Stella PR, Thijs KM, Rienks R. Persistent foramen ovale closure in divers with a history of decompression sickness. *Neth Heart J*. 2018;26(11):535-539. <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1153-x>
36. Henzel J, Rudziński PN, Kłopotowski M, Korcia M, Dzielirska Z, Demkow M. Transcatheter closure of patent foramen ovale for the secondary prevention of decompression illness in professional divers: a single-centre experience with long-term follow-up. *Kardiol Pol*. 2018;76(1):153-157. <https://doi.org/10.5603/KP.2017.0182>
37. Anderson G, Ebersole D, Covington D, Denoble PJ. The effectiveness of risk mitigation interventions in divers with persistent (patent) foramen ovale. *Diving Hyperb Med*. 2019;49(2):80-87. <https://doi.org/10.28920/dhm49.2.80-87>
38. Cantais E, Louge P, Suppini A, Foster PP, Palmier B. Right-to-left shunt and risk of decompression illness with cochleovestibular and cerebral symptoms in divers: case control study in 101 consecutive dive accidents. *Crit Care Med*. 2003;31(1):84-88. <https://doi.org/10.1097/00003246-200301000-00013>
39. Ljubković M, Zanchi J, Bresković T, Marinović J, Lojpur M, Dujčić Z. Determinants of arterial gas embolism after scuba diving. *J Appl Physiol*. 2012;112(1):91-95. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00943.2011>
40. Honěk J, Šrámek M, Šefc L, et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2014;7(4):403-408. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.12.199>
41. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):278-287. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.061>
42. Vanden Eede M, Van Berendonck A, De Wolfe D, De Maeyer C, Vanden Eede H, Germonpré P. Percutaneous closure of patent foramen ovale for the secondary prevention of decompression illness in sports divers: mind the gap. *Undersea Hyperb Med*. 2019;46(5):625-632.
43. Ladd G, Stepan V, Stevens L. The Abacus Project: establishing the risk of recreational scuba death and decompression illness. *South Pacific Underw Med Soc J*. 2002;32(3):124-128.
44. Pollock NW. 2008 DAN Annual Diving Report. Divers Alert Network; 2008.

**KEY WORDS** decompression sickness, paradoxical embolism, patent foramen ovale, risk stratification, screening

**APPENDIX** For a supplemental appendix and tables, please see the online version of this paper.

## Souhrn

Vyšetřování potápěčů na přítomnost PLZ probíhá na našem pracovišti od roku 2006 až doposud a postupně se podařilo vytvořit jednu z nejrozsáhlejších databází daného zaměření na světě nazvanou DIVE-PFO (Decompression Illness Prevention in Divers with a Patent Foramen Ovale). Významná je jednak počtem vyšetřených potápěčů a také délkou jejich sledování. Shromážděná data jsou základem pro naše výzkumné a publikační práce, umožňují mimo jiné kontaktovat potápěče za účelem dlouhodobého sledování klinického stavu atd. O problematiku PLZ je mezi potápěčskou veřejností zájem, takže dosud není problém s náborem nových probandů a zájemci se objednávají sami. Pro profesionální potápěče policejní a hasičské je vyšetření PLZ nezbytnou součástí vstupní lékařské prohlídky a probíhá nejčastěji na našem pracovišti. Vyšetřujeme většinou skupinu cca 10 potápěčů s frekvencí jednou za jeden až dva měsíce. V případě potřeby je další dovyšetření pomocí TEE a případný uzávěr PFO prováděn na Kardiologické klinice 2. LF UK a FN Motol. Uzávěr PFO zvažujeme zejména u potápěčů, kteří prodělali závažnou DCS a omezit nebo přerušit potápění je pro ně prakticky nemožné, většinou tedy jde o profesionály IZS (policisté, hasiči,...) a potápěčské instruktory.

V současnosti (leden 2024) je v našem registru zařazeno 1204 vyšetřených potápěčů, z toho 974 (81 %) mužů a 230 (19 %) žen, průměrný věk v době vyšetření je 35 let. Obvykle udávaný poměr mužů a žen mezi potápěči je 65 % ke 35 % žen, vyšší zastoupení mužů v našem souboru je patrně způsobeno významným, 39% podílem profesionálních potápěčů (policisté, hasiči,...) mezi našimi probandy.

Transkraniální ultrazvukové vyšetření (TCCS) s podáním pulmolabilní echokontrastní látky se nám osvědčilo jako vhodný screeningový nástroj k odhalení PLZ pro potápěčskou populaci. Možným limitem vyšetření je nedostatečná prostupnost temporální kosti pro ultrazvukový paprsek, která se dle literárních údajů vyskytuje ve 12 – 19,9 % případů, více u

starších pacientů a u žen (Postert, Federlein et al. 1997, He, Wu et al. 2022). V našem registru se tato limitace neprojevila jako významná, z celkem 1204 potápěčů nebylo vyšetření možné provést jen u sedmi jedinců (0,6 %) z důvodu nedostatečného kostního okna. Důvodem může být převaha mladších osob a mužů mezi vyšetřovanými. Jedincům s nedostatečným kostním oknem nabízíme v případě zájmu provedení TEE na spolupracujícím klinickém pracovišti.

Potápěči zařazení do našeho registru provedli celkem 290 097 ponorů, během kterých zaznamenali 1190 případů DCS, někteří prodělali DCS opakovaně. Celkové riziko DCS v našem souboru zůstává malé, jen 0,004 na jeden ponor. Neurologické příznaky se vyskytly ve 103 případech.

Pravo-levý zkrat jsme prokázali ve 479 (39,7 %) případech, tito potápěči uskutečnili 122 699 ponorů a zaznamenali 932 DCS, v 89 případech s neurologickými příznaky. Riziko DCS je v této skupině 0,007 na jeden ponor.

Ostatní potápěči, celkem 718 (59,6 %), kteří neměli prokázaný PLZ, uskutečnili 165 456 ponorů a zaznamenali 250 případů DCS, z toho 11 s neurologickými příznaky. Jejich riziko vzniku DCS je 0.001 na jeden ponor.

Mezi potápěči s prokázaným PLZ převažovala intrakardiální lokalizace zkratu, tedy pravděpodobné PFO ve 450 (94 %) případech ze 479. Ve 29 (6 %) případech se dle TCCS jednalo pravděpodobně o plicní zkrat, jejichž výskyt je v literatuře udáván ve velmi širokém rozmezí (Nakayama, Nawa et al. 2012, Lee and Oh 2020). Všichni potápěči se suspektním plicním zkratem jej měli jen v nízkém nebo středním stupni, které považujeme za klinicky spíše nevýznamné pro další potápění. Proto jsme neprováděli jejich další dovyšetření (CT AG plic, DSAG plic...) vzhledem k nutné zátěži radiací a kontrastní látkou.

Výsledky z našeho registru byly podkladem pro práci věnující se ověření souvislosti PFO a vzniku DCS a případnému vlivu dalších rizikových faktorů (Honěk, Šrámek et al. 2019). Analyzovali jsem data 489 potápěčů vyšetřených mezi lety 2006 a 2014. Výskyt PFO byl 97,2

% ve skupině po prodělané DCS a 35,5% u kontrol, rozdíl byl statisticky signifikantní ( $p < 0,001$ ). Obě skupiny se nelišily v ostatních charakteristikách, tedy v zastoupení pohlaví, věku, BMI nebo celkovém množství ponorů. Adjustované hazard ratio HR pro vznik neprovokované DCS byl 60,0 (HR<sub>adj</sub>=60.0, 95%CI 8.2–438.5,  $p < 0.001$ ) pro potápěče s PFO oproti potápěči bez PFO. Z výše uvedených výsledků se zdá, že doporučené dekompresní postupy pro obecnou potápěčskou populaci mohou být nedostatečně bezpečné pro potápěče s PFO.

Naše další práce se věnuje riziku vzniku DCS s neurologickými příznaky v závislosti na přítomnosti PFO (Sramek, Honek et al. 2022). Analyzovali jsme data 640 potápěčů vyšetřených mezi lety 2006 a 2017 na přítomnost PFO a také na stupeň prokázaného zkratu - nízký, střední a vysoký. Součástí vstupního vyšetření byla podrobná anamnéza se zaměřením na prodělanou DCS a potenciálně rizikové okolnosti jejího vzniku, zejména zda se jednalo o opakované ponory v jednom dni, dekompresní ponor, ponor ve studené vodě, zda po ponoru následovala fyzická námaha nebo mu předcházela dehydratace. Ke zhodnocení významu rizikových faktorů pro neprovokovanou DCS byla opět použita analýza přežití.

Neurologická forma DCS se vyskytla u 44 (17,1 %) potápěčů s PFO a jen u 5 (1,3 %) bez PFO. Výskyt neurologické formy DCS stoupal od 4,6 % ve skupině s nízkým stupně zkratu až k 57,1 % ve skupině s vysokým stupně zkratu nativně. Hazard ratio pro jakékoliv PFO a neurologickou formu DCS je 11,806 (CI 4.670-29.843,  $p < 0.001$ ). Ve skupině v vysokým stupněm zkratu po Valsalvově manévru zahrnující celkem 131 potápěčů prodělalo 30 (22,9 %) z nich neurologickou formu DCS, někteří dokonce opakovaně.

Ponory, po kterých došlo k rozvoji DCS s neurologickou symptomatikou, byly provázeny v 75,5% některou z výše uvedených rizikových okolností, nejčastěji se jednalo o opakované ponory v jednom dni v 63,3%. Ve výskytu těchto rizikových okolností nebyl rozdíl mezi skupinou s PFO a bez PFO.

Potápěči s PFO měli významně vyšší výskyt neurologické formy DCS a toto riziko korelovalo se stoupající závažností zkratu. Předcházení rizikovým okolnostem, jako jsou opakované ponory, může být součástí doporučení pro potápěče s prokázaným PFO k prevenci rozvoje DCS.

Součástí naší práce jsou také klinické experimenty, které proběhly ve spolupráci s pracovištěm hyperbarické a potápěčské medicíny Oblastní nemocnice Kladno. Zdejší hyperbarickou komoru provozuje společnost Kübeck s.r.o. a díky vstřícnosti jejího vedoucího, MUDr. Štěpána Novotného, proběhlo několik experimentálních ponorů s monitorováním výskytu mikrobublin jak v průběhu ponoru, tak hlavně po něm a to jak ve venózní, tak arteriální krvi.

Při první publikovaném experimentu jsme se zabývali výskytem plynových bublin ve venózní a arteriální krvi po simulovaném ponoru u potápěčů s prokázaným PFO (Honěk, Srámek et al. 2014). Cílem bylo ověřit, zda pomalejší rychlost vynoření povede k redukci výskytu bublin oproti ponoru se standardní rychlostí vynoření. Studie se zúčastnilo 46 potápěčů se známým PFO, kteří prodělali simulovaný ponor do 18 metrů v hyperbarické komoře, ale ve třech rozdílných režimech lišících se zejména rychlostí výstupu. Dva bezpečnější režimy výstupu vedly k redukci množství bublin ve venózní krvi oproti standardnímu. Režim s nejpomalejší rychlostí výstupu vedl dokonce k úplné eliminaci výskytu bublin v arteriální krvi, které ale byly zachyceny u dalších dvou režimů. Naše práce prokázala účinnost konzervativního, bezpečného profilu ponoru na snížení výskytu bublin plynu v žilní i arteriální krvi ve srovnání s obvyklým profilem ponoru. Tento výsledek je pro nás oporou pro tvorbu doporučení pro potápěče se zjištěným PFO.

Při druhém publikovaném experimentu jsme srovnávali výskyt bublin při dvou různých simulovaných ponorech u potápěčů s PFO oproti potápěčům po katetrizačním uzávěru PFO (Honěk, Srámek et al. 2014). Mezi oběma skupinami potápěčů nebyl

signifikantní rozdíl ve tvorbě bublin v žilní krvi při obou ponorech, ale u skupiny potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO došlo k úplné eliminaci výskytu bublin v arteriální krvi. Tento experiment potvrdil zásadní roli PFO pro přestup bublin z venózní krve do arteriální a také efektivitu katetrizačního uzávěru PFO v prevenci arterializace těchto bublin.

Na našem souboru jsme si ověřili souvislost mezi výskytem DCS a přítomností PFO v naší potápěčské populaci, stejně tak TCCS jako vhodnou screeningovou metodu. Experimenty v barokomoře nám přinesly poznatky o redukcii množství bublin v krvi díky pomalejšímu vynořování a okluzi PFO a to vše nás směřovalo k dlouhodobému sledování potápěčů. Naším dalším cílem bylo zmapovat výskyt DCS u potápěčů, kteří u nás byli vyšetřeni na přítomnost PFO a dále pokračovali v potápění se zvláštním zřetelem na ty, kteří podstoupili katetrizační uzávěr PFO. Kontaktní údaje (telefonní číslo, email) obsažené v registru DIVE-PFO nám umožnily obeslat jednotlivé potápěče kontrolním dotazníkem nebo je kontaktovat přímo telefonicky.

První publikovaná práce v rámci follow-up se zabývá dlouhodobým efektem katetrizačního uzávěru PFO na výskyt neprovokované DCS (Honěk, Šrámek et al. 2020). Z 829 potápěčů vyšetřených mezi lety 2006 a 2018 se podařilo telefonicky kontaktovat 748 (90%), z nichž 702 se nadále potápělo. U 153 (22%) z nich bylo vstupně zjištěno významné PFO, 55 podstoupilo katetrizační uzávěr (intervenční skupina) a 98 bylo doporučeno potápění v bezpečném konzervativním režimu (kontrolní skupina). U dvou potápěčů (3,6%) ze skupiny katetrizačně uzavíraných došlo k mírnému krvácení v místě vpichu katetru, jiné komplikace se nevyskytly. Medián doby sledování byl 7,13 let u potápěčů po katetrizační okluzi PFO a 6,53 let u kontrolní skupiny. V kontrolním období proběhla neprovokovaná DCS u 11 potápěčů v kontrolní skupině a u žádného potápěče v intervenční skupině. Tato práce prokázala, že katetrizační okluze PFO je v prevenci neprovokované DCS účinnější, než konzervativní přístup u potápěčů s významným PFO.



Cílem další práce bylo zmapovat dlouhodobý výskyt DCS u potápěčů, kteří podstoupili vstupní screeningové vyšetření na přítomnost PFO a byli rozřazeni do skupin dle stupně zkratu a rizika vzniku DCS (Honěk, Šrámek et al. 2022). Jednalo se o stejnou skupinu 829 potápěčů jako v předchozím článku. Potápěčům s vysokým stupněm zkratu byl nabídnut katetrizační uzávěr PFO (skupina uzavřených, 55 pac.), nebo bezpečný, konzervativní způsob potápění do budoucna (skupina vysokého stupně, 98 pac.), zvolený postup záležel na jejich preferencích. Potápěčům s nižším stupněm zkratu byl doporučen bezpečný, konzervativní způsob potápění (skupina nízkého stupně, 128 pac.) a potápěči bez prokázaného PFO byli tvořili kontrolní skupinu (421 pac.).

Podářilo se telefonicky kontaktovat 748 potápěčů (90%), z nich se 702 nadále věnovalo potápění a byli tedy zařazeni do další analýzy. Průměrná doba sledování byla 6,5 let ( $\pm 3,5$  let). Výskyt DCS se signifikantně snížil ve všech skupinách s výjimkou skupiny kontrolní, kde byl zcela minimální již vstupně. Během doby sledování neproběhla žádná DCS ve skupině katetrizačně uzavřených PFO, v nízko stupňové skupině se snížil na úroveň kontrolní skupiny a incidence DCS byla nezměněná ve skupině kontrolní. Ve skupině s přetrvávajícím vysokým stupněm zkratu došlo k poklesu výskytu DCS ve srovnání s dobou před screeningem, nadále však zůstal nejvyšší ze všech skupin potápěčů. Podářilo se nám prokázat, že screening s využitím TCCS a rozdělení potápěčů dle stupně zkratu vedl ve sledovaném období se snížení výskytu DCS u potápěčů s prokázaným PFO. U skupiny s nízkým stupněm zkratu a skupiny po katetrizačním uzávěru se výskyt DCS snížil na úroveň kontrol, u skupiny s vysokým stupněm zkratu se také signifikantně snížil, nadále však zůstával nejvyšší z celého souboru.

## Diskuze

Díky získaným poznatkům jsme nyní schopni nejen potápěče dobře vyšetřit na přítomnost PLZ, ale také jim poskytnout vědecky ověřené doporučení k dalšímu potápění dle jeho individuálního nálezu. Dosavadní doporučení vyhrazují screening PFO jen pro některé rizikové skupiny potápěčů (Smart, Mitchell et al. 2015, Pristipino, Germonpré et al. 2021). Na základě naší práce se však domníváme, že primární screening potápěčů na přítomnost PLZ je smysluplný a sám o sobě vede ke snížení dalšího rizika rozvoje DCS. Případný katetrizační uzávěr je vyhrazen spíše pro profesionální potápěče a měl by být prováděn po pečlivém individuálním posouzení jiných možností postupu na pracovišti, které tyto výkony provádí rutinně (Pristipino, Germonpré et al. 2021).

Je potřeba poznamenat, že PFO není výlučnou příčinou DCS, protože jsou zaznamenané nevyprovokované DCS i u potápěčů bez PFO. Při jejich vzniku jsou zvažovány některé další mechanismy, jako například endoteliální dysfunkce a další (Madden and Laden 2009, Kemper, Rienks et al. 2015). Nicméně z našich dat i z publikací jiných autorů vyplývá, že PFO je faktorem nejvýznamnějším (Apostolos, Drakopoulou et al. 2022).

Ke vzniku DCS samotná přítomnost PFO nestačí, musí nastat situace při které dochází k tvorbě bublin ve venózní krvi, aby mohly následně přejít do krve arteriální. Dle našich poznatků jsou takovými situacemi zejména hluboké ponory, opakované ponory v jednom dni, dále také fyzická námaha po ponoru, dehydratace před ponorem nebo ponor do studené vody. Vyvarovat se takovým ponorům je základem doporučení pro konzervativní, bezpečnější potápění u potápěčů s prokázaným PFO (Klingmann, Rathmann et al. 2012, Pristipino, Germonpré et al. 2021).

Kromě příhod nevyprovokovaných se dále vyskytují příhody způsobené porušením dekompresního režimu, kterým se navzdory kvalitnímu výcviku nedá vždy vyhnout. V našem

souboru jich bylo 91 (7,6 %) z celkových 1190 zaznamenaných DCS, což odpovídá údajům z literatury (Cialoni, Pieri et al. 2017).

Navzdory významnému posunu v našich znalostech stran souvislosti mezi PFO a výskytem DCS zůstávají odpovědi na některé otázky nejasné.

Jako první bych zmínil otázku progresu velikosti zkratu u PFO při dlouhodobém potápění, která je uváděna některými autory (Germonpre, Hastir et al. 2005). V našem souboru jsme dosud jasné známky progresu velikosti zkratu při telefonických kontrolách ani kontrolních vyšetřeních nezaznamenali, ale v budoucnu plánujeme podrobnou analýzu zaměřenou na tuto oblast.

Druhou zajímavou oblastí pro další výzkum navazující na téma DCS s neurologickými příznaky jsou mozkové gliózy, kdy je některými autory popisován jejich větší výskyt u potápěčů s PFO, jiní takovou souvislost nenachází (Erdem, Yildiz et al. 2009, Kohshi, Tamaki et al. 2014, Balestra and Germonpre 2016). Předmětem výzkumu může být ověření jejich výskytu na MR vyšetření, nalezení souvislosti s PFO a případný vliv na kognitivní výkonnost.

Potápění jako pobyt v prostředí, na které není člověk evolučně vybaven, zůstává spojeno se zvýšeným rizikem zdravotních komplikací. Krása podvodního světa však bude i přes toto riziko dále přitahovat pozornost lidstva, jak je tomu od nepaměti. Naším úkolem jako zdravotníků je pomoci omezit výskyt zdravotních komplikací na nejmenší možnou míru.

## Publikované práce k tématu (dle data vydání, s uvedením IF)

- 1: Honěk T, Veselka J, Tomek A, **Šrámek M**, Januška J, Šefc L, Kerekeš R, Novotný Š. Foramen ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u potápěčů. *Cor Vasa* 2006;48(7–8):286–288.
- 2: Honěk T, Tomek A, **Šrámek M**, Januška J, Šefc L, Kerekeš R, Novotný Š, Veselka J. Foramen ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u sportovních potápěčů. *Cardio3* 2006 11:A01 ([www.cardio3.cz](http://www.cardio3.cz))
- 3: Honek T, Veselka J, Tomek A, **Srámek M**, Januska J, Sefc L, Kerekes R, Novotný S. Paradoxní embolizace pri foramen ovale patens u potápeců: možnosti screeningu [Paradoxical embolization and patent foramen ovale in scuba divers: screening possibilities]. *Vnitr Lek.* 2007 Feb;53(2):143-6. Czech. PMID: 17419175.
- 4: Honěk T, Tomek A, **Šrámek M**, Januška J, Šefc L, Kerekeš R, Novotný Š., Honěk J, Veselka J. Foramen Ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u potápěčů. Možnosti screeningu, terapeutická a preventivní doporučení. *Praktický Lékař*, 2007;87:48-51
- 5: Tomek A, **Šrámek M**. Diagnostika pravo-levého srdečního zkratu pomocí transkraniální dopplerovské sonografie, *Neurol. Pro praxi*, 2007;8(4):215-218
- 6: Honěk J, Honěk T, Januška J, Sebesta P, Novotný S, Sefc L, Fiedler J, **Srámek M**, Horváth M, Parobková M. Perzistence foramen ovale patens a riziko paradoxní embolizace žilních bublin u potápěčů – cave pro sklerotizaci varixů pěnovou metodou. *Rozhl Chir.* 2012 Jul;91(7):378-80.
- 7: Honěk J, Januška J, Novotný Š, Šefc L, Fiedler J, **Šrámek M**, Hoňková-Radilová K, Parobková M, Veselka J, Honěk T. Detekce dusíkových bublin po simulovaném ponoru potápěčů s foramen ovale patens. Kdy doporučit katetrizační uzávěr? *Intervenční a akutní kardiologie.* 2012; 11(3-4), 108-111.
- 8: Novotný Š, Honěk J, Januška J, Šefc L, Horváth M, Fiedler J, **Šrámek M**, Veselka J, Honěk T, Tatár M. Foramen ovale patens: katetrizační uzávěr nebo konzervativní profil ponoru jak prevence dekompresní choroby potápěčů? *Cardiology Lett.* 2014;23(3):233-227
- 9: Honěk J, **Srámek M**, Sefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný S, Honěk T, Veselka J. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Apr;7(4):403-8. doi: 10.1016/j.jcin.2013.12.199. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24630875. **IF 7,440**
- 10: Honěk J, **Srámek M**, Sefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný S, Honěk T, Veselka J. Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):1001-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.218. Epub 2014 Apr 26. PMID: 25168097. **IF 6,175**
- 11: Honěk J, Šefc L, Honěk T, **Šrámek M**, Horváth M, Veselka J. Patent Foramen Ovale in Recreational and Professional Divers: An Important and Largely Unrecognized Problem. *Can J Cardiol.* 2015 Aug;31(8):1061-6. doi: 10.1016/j.cjca.2015.03.010. Epub 2015 Mar 12. **IF 3,711**

12: Šefc L, Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Novotný S, Veselka J. Efficacy of Trans-catheter Closure of PFO for DCS. In: Denoble PJ, Holm JR, eds. Patent Foramen Ovale and Fitness to Dive Consensus Workshop Proceedings. Durham, NC, Divers Alert Network, 2015, 146 pp., pp. 74-81, ISBN 978-1-941027-71-4

13: **Šrámek M.**, Komentář ke kontroverzím - Uzavírat foramen ovale patens?, Cesk Slov Neurol N 2017;80/113(6):640, **IF 0,508**

14: Honěk J, **Šrámek M**, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný Š, Honěk T, Veselka J. High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers. J Cardiol. 2019 Dec;74(6):519-523. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.04.014. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31255461. **IF 2,289**

15: Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Tomek A, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Novotný Š, Veselka J. Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers: Long-Term Results From the DIVE-PFO Registry. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 1;76(9):1149-1150. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.072. PMID: 32854848., **IF 20,589**

16: Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Tomek A, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Novotný Š, Brabec M, Veselka J. Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Feb;15(2):181-189. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.019. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34419390. **IF 16,051**

17: Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Veselka J. Reply: The So-Called "Conservative Diving" Was Highly Provocative. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Oct;15(10):1835-1836. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.07.014. PMID: 36202466. **IF 16,051**

18: **Sramek M**, Honek J, Tomek A, Ruzickova T, Honek T, Sefc L. Risk stratification of neurological decompression sickness in divers. Bratisl Lek Listy. 2022;123(2):77-82. doi: 10.4149/BLL\_2022\_022. PMID: 35065581., **IF 1,278**

## Literatura

Anzola, G. P., P. Zavarize, E. Morandi, L. Rozzini and G. Parrinello (2003). "Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale." Eur J Neurol **10**(2): 129-135.

Apostolos, A., M. Drakopoulou, G. Trantalis, A. Synetos, G. Oikonomou, T. Karapanayiotides, C. Tsioufis and K. Toutouzas (2022). "The management of patent foramen ovale in divers: where do we stand?" Ther Adv Neurol Disord **15**: 17562864221103459.

Araszkiwicz, A., S. Sławek, O. Trojnarowska, M. Lesiak and M. Grygier (2018). "Interventional closure of patent foramen ovale with Nit-occlud® device in prevention of recurrent neurologic events-Long-term results." Catheter Cardiovasc Interv **92**(1): 159-164.

Arquiza, C., J. Coste, P. J. Touboul and J. L. Mas (2001). "Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study." Stroke **32**(7): 1563-1566.

Balestra, C. and P. Germonpré (2016). "Correlation between Patent Foramen Ovale, Cerebral "Lesions" and Neuropsychometric Testing in Experienced Sports Divers: Does Diving Damage the Brain?" Front Psychol **7**: 696.

Berko, N. S. and L. B. Haramati (2012). "Simple cardiac shunts in adults." Semin Roentgenol **47**(3): 277-288.

Boussuges, A., D. Carturan, P. Ambrosi, G. Habib, J. M. Sainty and R. Luccioni (1998). "Decompression Induced Venous Gas Emboli in Sport Diving: Detection with 2D Echocardiography and Pulsed Doppler." Int J Sports Med **19**(01): 7-11.

Caputi, L., M. R. Carriero, C. Falcone, E. Parati, P. Piotti, C. Materazzo and G. P. Anzola (2009). "Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection." J Stroke Cerebrovasc Dis **18**(5): 343-348.

Cialoni, D., M. Pieri, C. Balestra and A. Marroni (2017). "Dive Risk Factors, Gas Bubble Formation, and Decompression Illness in Recreational SCUBA Diving: Analysis of DAN Europe DSL Data Base." Front Psychol **8**: 1587.

Del Sette, M., S. Angeli, M. Leandri, G. Ferriero, G. L. Bruzzone, C. Finocchi and C. Gandolfo (1998). "Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study." Cerebrovasc Dis **8**(6): 327-330.

DEMA, T. D. E. a. M. A. (2024). "2024 Diving Fast Facts." from <https://www.dema.org/store/download.aspx?id=7811B097-8882-4707-A160-F999B49614B6>.

Doolette, D. J. and S. J. Mitchell (2001). "The physiological kinetics of nitrogen and the prevention of decompression sickness." Clin Pharmacokinet **40**(1): 1-14.

Erdem, I., S. Yildiz, G. Uzun, G. Sonmez, M. G. Senol, M. Mutluoglu, H. Mutlu and B. Oner (2009). "Cerebral white-matter lesions in asymptomatic military divers." Aviat Space Environ Med **80**(1): 2-4.

- Freixa, X., D. Arzamendi, A. Tzikas, S. Noble, A. Basmadjian, P. Garceau and R. Ibrahim (2014). "Cardiac procedures to prevent stroke: patent foramen ovale closure/left atrial appendage occlusion." Can J Cardiol **30**(1): 87-95.
- Germonpre, P., F. Hastir, P. Dendale, A. Marroni, A. F. Nguyen and C. Balestra (2005). "Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers." Am J Cardiol **95**(7): 912-915.
- Grau, A. J., C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke and H. C. Diener (2001). "Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank." Stroke **32**(11): 2559-2566.
- He, L., D. F. Wu, J. H. Zhang, S. Zheng, Y. Li and W. He (2022). "Factors affecting transtemporal window quality in transcranial sonography." Brain Behav **12**(4): e2543.
- Heckmann, J. G., W. Niedermeier, M. Brandt-Pohlmann, M. J. Hilz, M. Hecht and B. Neundörfer (1999). "[Detection of patent foramen ovale. Transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with ultrasound contrast media are "supplementary, not competing, diagnostic methods"]." Med Klin (Munich) **94**(7): 367-370.
- Homma, S., S. R. Messé, T. Rundek, Y. P. Sun, J. Franke, K. Davidson, H. Sievert, R. L. Sacco and M. R. Di Tullio (2016). "Patent foramen ovale." Nat Rev Dis Primers **2**: 15086.
- Honěk, J., M. Šrámek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, A. Tomek, S. Novotný, T. Honěk and J. Veselka (2014). "Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers." JACC Cardiovasc Interv **7**(4): 403-408.
- Honěk, J., M. Šrámek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, A. Tomek, S. Novotný, T. Honěk and J. Veselka (2014). "Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study." Int J Cardiol **176**(3): 1001-1002.
- Honěk, J., M. Šrámek, T. Honěk, A. Tomek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, Š. Novotný, M. Brabec and J. Veselka (2022). "Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale." JACC Cardiovasc Imaging **15**(2): 181-189.
- Honěk, J., M. Šrámek, T. Honěk, A. Tomek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, Š. Novotný and J. Veselka (2020). "Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers: Long-Term Results From the DIVE-PFO Registry." J Am Coll Cardiol **76**(9): 1149-1150.
- Honěk, J., M. Šrámek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, A. Tomek, Š. Novotný, T. Honěk and J. Veselka (2019). "High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers." J Cardiol **74**(6): 519-523.
- Jain, K. K. (2017). Textbook of Hyperbaric Medicine, Springer Cham.
- Kemper, T. C., R. Rienks, P. J. van Ooij and R. A. van Hulst (2015). "Cutis marmorata in decompression illness may be cerebrally mediated: a novel hypothesis on the aetiology of cutis marmorata." Diving Hyperb Med **45**(2): 84-88.



- Kent, D. M., J. L. Saver, R. Ruthazer, A. J. Furlan, M. Reisman, J. D. Carroll, R. W. Smalling, P. Jüni, H. P. Mattle, B. Meier and D. E. Thaler (2020). "Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials." Stroke **51**(10): 3119-3123.
- Klein, J., T. A. Juratli, M. Weise and G. Schackert (2018). "A Systematic Review of the Semi-Sitting Position in Neurosurgical Patients with Patent Foramen Ovale: How Frequent Is Paradoxical Embolism?" World Neurosurg **115**: 196-200.
- Klingmann, C., N. Rathmann, D. Hausmann, T. Bruckner and R. Kern (2012). "Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt." Diving Hyperb Med **42**(3): 146-150.
- Kohshi, K., H. Tamaki, F. Lemaître, T. Okudera, T. Ishitake and P. J. Denoble (2014). "Brain damage in commercial breath-hold divers." PLoS One **9**(8): e105006.
- Lairez, O., M. Cournot, V. Minville, J. Roncalli, J. Austruy, M. Elbaz, M. Galinier and D. Carrie (2009). "Risk of neurological decompression sickness in the diver with a right-to-left shunt: literature review and meta-analysis." Clin J Sport Med **19**(3): 231-235.
- Lee, M. and J. H. Oh (2020). "Echocardiographic diagnosis of right-to-left shunt using transoesophageal and transthoracic echocardiography." Open Heart **7**(2).
- Lee, S., I. C. Kim, Y. D. Kim, H. S. Nam, S. Y. Kim, S. M. Choi and H. J. Chang (2021). "The role of cardiac CT throughout the full cardiac cycle in diagnosing patent foramen ovale in patients with acute stroke." Eur Radiol **31**(12): 8983-8990.
- Madden, L. A. and G. Laden (2009). "Gas bubbles may not be the underlying cause of decompression illness - The at-depth endothelial dysfunction hypothesis." Med Hypotheses **72**(4): 389-392.
- McGaw, D. and R. Harper (2001). "Patent foramen ovale and cryptogenic cerebral infarction." Intern Med J **31**(1): 42-47.
- Mijacika, T. and Z. Dujic (2016). "Sports-related lung injury during breath-hold diving." Eur Respir Rev **25**(142): 506-512.
- Mojadidi, M. K., P. Kumar, A. N. Mahmoud, I. Y. Elgendy, H. Shapiro, B. West, A. C. Charles, H. P. Mattle, S. Sorensen, B. Meier, S. D. Silberstein and J. M. Tobis (2021). "Pooled Analysis of PFO Occluder Device Trials in Patients With PFO and Migraine." J Am Coll Cardiol **77**(6): 667-676.
- Nakayama, M., T. Nawa, T. Chonan, K. Endo, S. Morikawa, M. Bando, Y. Wada, T. Shioya, Y. Sugiyama and S. Fukai (2012). "Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening." Intern Med **51**(13): 1677-1681.
- Palazzo, P., P. Ingrand, P. Agius, R. Belhadj Chaidi and J. P. Neau (2019). "Transcranial Doppler to detect right-to-left shunt in cryptogenic acute ischemic stroke." Brain Behav **9**(1): e01091.

Papadopoulou, V., R. J. Eckersley, C. Balestra, T. D. Karapantsios and M. X. Tang (2013). "A critical review of physiological bubble formation in hyperbaric decompression." Adv Colloid Interface Sci **191-192**: 22-30.

Postert, T., J. Federlein, H. Przuntek and T. Büttner (1997). "Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography." Ultrasound Med Biol **23(6)**: 857-862.

Pristipino, C., P. Germonpré, D. Toni, H. Sievert, B. Meier, F. D'Ascenzo, S. Berti, E. M. Onorato, F. Bedogni, J. L. Mas, P. Scacciatella, D. Hildick-Smith, F. Gaita, P. A. Kyrle, J. Thomson, G. Derumeaux, D. Sibbing, M. Chessa, M. Hornung, J. Zamorano, D. Dudek, F. D'Ascenzo, P. Omedè, F. Ballocca, U. Barbero, F. Giordana, S. Gili, M. Iannaccone, T. Akagi, G. Anzola, J. Carroll, B. Dalvi, C. Angelis, G. Junbo, S. E. Kasner, I. Michel-Behnke, G. Musumeci, L. Søndergaard, G. Tarantini, G. G. L. Biondi-Zoccai, D. Capodanno, M. Valgimigli, R. Byrne and V. Kunadian (2021). "European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions." Eur Heart J **42(16)**: 1545-1553.

Raymond, K. A. and J. S. Cooper (2022). *Scuba Diving Physiology*. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Rigatelli, G., M. Zuin, L. Pedon, R. Zecchel, F. Dell'Avvocata, A. Carrozza, M. Zennaro, G. Pastore and F. Zanon (2017). "Clinically apparent long-term electric disturbances in the acute and very long-term of patent foramen ovale device-based closure." Cardiovasc Revasc Med **18(2)**: 118-122.

Sen, S. and S. Sen (2021). "Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: integrated review." Med Gas Res **11(1)**: 30-33.

Shah, S., P. Malik, U. Patel, Y. Wang and G. S. Gronseth (2021). "Diagnostic Yield of TEE in Patients with Cryptogenic Stroke and TIA with Normal TTE: A Systematic Review and Meta-Analysis." Neurol Int **13(4)**: 659-670.

Schwerzmann, M., K. Nedeltchev and B. Meier (2007). "Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine." Catheter Cardiovasc Interv **69(2)**: 277-284.

Smart, D., S. Mitchell, P. Wilmschurst, M. Turner and N. Banham (2015). "Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC)." Diving Hyperb Med **45(2)**: 129-131.

SPČR, S. p. Č. R. (2022). "Výroční zpráva 2022." from <https://www.svazpotapecu.cz/soubor-vyrocní-zpráva-spcr-2022-484-.pdf>.

Sramek, M., J. Honek, A. Tomek, T. Ruzickova, T. Honek and L. Sefc (2022). "Risk stratification of neurological decompression sickness in divers." Bratisl Lek Listy **123(2)**: 77-82.

Stendel, R., H. J. Gramm, K. Schröder, C. Lober and M. Brock (2000). "Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position." Anesthesiology **93**(4): 971-975.

Tian, J. and X. Chen (2022). "PFO morphology for evaluation of c-TCD and c-TTE RLS grades." Eur J Med Res **27**(1): 228.

Tso, J. V., J. M. Powers and J. H. Kim (2022). "Cardiovascular considerations for scuba divers." Heart **108**(14): 1084-1089.

Turc, G., D. Calvet, P. Guérin, M. Sroussi, G. Chatellier and J. L. Mas (2018). "Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study." J Am Heart Assoc **7**(12).

Turc, G., J. Y. Lee, E. Brochet, J. S. Kim, J. K. Song and J. L. Mas (2020). "Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale." J Am Coll Cardiol **75**(18): 2312-2320.

Vann, R. D., F. K. Butler, S. J. Mitchell and R. E. Moon (2010). "Decompression illness." Lancet **377**.

Wilmshurst, P. T., B. G. Ellis and B. S. Jenkins (1986). "Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect." Br Med J (Clin Res Ed) **293**.

Wilmshurst, P. T., S. Nightingale, K. P. Walsh and W. L. Morrison (2000). "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): 1648-1651.

Zukotynski, K., R. P. Chan, C. M. Chow, J. H. Cohen and M. E. Faughnan (2007). "Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT." Chest **132**(1): 18-23.

## **Příloha**

Další publikované články k tématu, které nebyly komentovány v hlavní části práce

# DIAGNOSTIKA PRAVO-LEVÉHO SRDEČNÍHO ZKRATU POMOCÍ TRANSKRANIÁLNÍ DOPPLEROVSKÉ SONOGRAFIE

MUDr. Aleš Tomek, MUDr. Martin Šrámek

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

TCD s podáním pulmolabilní echoktrastní látky umožňuje s vysokou senzitivitou detekovat pravo-levý srdeční zkrat, kterým je nejčastěji PFO. TCD umožňuje kvantifikovat míru, a tedy i riziko zkratu a dále odhadnout jeho lokalizaci (extra- nebo intrakardiální). Oproti transezofageální echokardiografii má TCD nižší specifitu, ale je méně invazivní a lépe umožňuje detekci extrakardiálních zkratů. Vyšetření je indikováno u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě k průkazu možné paradoxní embolizace, dále u sledování těchto pacientů po katetrizačním uzávěru PFO. Další možnou indikací je screening pacientů s migrénou s auroou a u potápěčů s projevy dekompresní nemoci.

**Klíčová slova:** transkraniální dopplerovské vyšetření, pravo-levý zkrat, migréna, dekompresní nemoc.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(4): 215–218

## Seznam zkratek

ASA – aneurysma septa síní  
 ASD – atriální septální defekt  
 HITS – hyperintenzivní tranzientní signál  
 iCMP – ischemická cévní mozková příhoda  
 MBS – mikrobublina  
 MCA – arteria cerebri media  
 MRI – magnetická rezonance  
 PFO – perzistující foramen ovale  
 PLZ – pravo-levý zkrat  
 TCD – transkraniální dopplerovské vyšetření  
 TEE – transezofageální echokardiografie  
 TTE – transtorakální echokardiografie

## Úvod

PLZ je přímá komunikace mezi venózním a arteriálním řečištěm umožňující průnik venózní krve do systémového řečiště, aniž by prošla filtrem plicních kapilár. PLZ má vztah k některým neurologickým onemocněním a jeho detekce je častým úkolem neurosonografisty.

PLZ rozlišujeme intrakardiální (foramen ovale patens, PFO; vzácně atriální septální defekty, ASD) – tvoří asi 90% všech PLZ a extrakardiální (nejčastěji plicní A-V fistuly) – asi 10% PLZ. Nejčastější příčinou PLZ je otevřené foramen ovale (PFO). Je to reziduum embryonálně založeného síňového zkratu s důležitou funkcí v prenatálním období, kdy je u lidského plodu vedena okysličená krev z mateřské placenty do pečeční žíly a následně žilním systémem plodu do srdce. Po porodu a prvních nádeších dochází k rozvinutí plic a poklesu tlaku v plicnici. To vede k přesměrování krevního toku z pravé síně do pravé komory a plic. PFO, které je vlastně štěrbinou mezi dvěma listy síňové přepážky (septum primum a secundum), se uzavře díky vzestupu tlaku v levé síni, který přitlačí oba listy k sobě. U většiny lidí do jednoho roku roste a otvor se úplně uzavře. Asi

u 15–30% populace dle citlivosti použité metodiky (10) však přetrvává různě velká komunikace obou síní. Za normálních tlakových poměrů bývá PFO uzavřeno přetlakem v levé síni. Při občasném zvýšení tlaku v pravé síni (tlak na stoličce, zvedání břemene) může být odtud protlačována krev i s případnými bublinami nebo tromby do levé síně a dál do velkého oběhu a docházet tak k paradoxní embolizaci mimo jiné do CNS. Klinická významnost PFO je dána velikostí a morfologií PFO. Štěrbinovitý tvar defektu daný embryologicky přerůstáním septum primum a septum secundum umožňuje typicky pouze jednosměrný zkrat z pravé do levé síně, zejména otvor funkčně odpovídá malému ASD s obousměrným zkratem. Menší ASD se sice vzácně mohou poprvé projevit iCMP, nicméně většinou se manifestují příznaky kardiální insuficience při hemodynamicky významném levo-pravém zkratu.

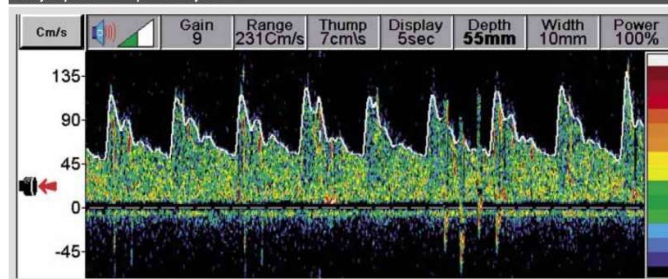
## Možnosti detekce pravo-levého zkratu

V průkazu PFO jako nejčastějšího PLZ je zlatým standardem semiinvazivní TEE vyšetření s podáním echoktrastní látky. Alternativou je katetrizační

vyšetření srdečních dutin rentgenkontrastní látkou, většinou v rámci celkového kardiologického vyšetření spíše než jen z důvodu pátrání po PFO. Méně senzitivní metodou je transtorakální echokardiografie (TTE) rovněž s podáním echoktrastu. Při suspekci na plicní A-V spojky lze provést CT, CT angiografii nebo klasickou angiografii plicního řečiště.

Principem TCD vyšetření PLZ je podání pulmolabilní echoktrastní látky obsahující mikrobubliny. Za normálních okolností (tj. v nepřítomnosti PLZ) dojde k odfiltrování vzduchových mikrobublin při průchodu krve plicními kapilárními řečišti. Je-li PLZ přítomen, část mikrobublin proniká z pravé síně přímo do levé síně, dále do levé komory a do CNS, kde je detekujeme TCD sondou monitorující tok krve v arteria cerebri media (MCA) (obrázek 1). Měřením času od podání mikrobublin do jejich případné detekce nad MCA je možné zhruba určit lokalizaci PLZ (intrakardiální – nejčastěji PFO, extrakardiální – nejčastěji intrapulmonální A-V spojky). Vyšetření je nehodnotitelné při těsné stenóze či okluzi ICA pod vyšetřovanou MCA. Z počtu zaznamenaných mikrobublin (MBS) je možné nepřímo usuzovat na významnost PLZ i když tato významnost nemusí od-

Obrázek 1. Obrázek dopplerovské křivky MCA s patrnými signály mikrobublin pulmolabilní kontrastní látky u pacienta s potvrzeným PFO





povídat skutečnému potenciálu zkratu pro průchod event. trombu ze žilního do arteriálního řečiště. Echokonstrast je při TCD vyšetření podáván do kubitální vény, do srdce přitéká cestou horní duté žíly, a je tedy krevním proudem směřován vůči septu síní odlišně oproti krevnímu proudu z dolní duté žíly, která drénuje oblast nejčastějšího zdroje embolů (žily malé pánve, DK).

Správně prováděné TCD vyšetření PLZ se senzitivitou blíží 100 %, specificitu má ve srovnání s TEE nižší, mj. pro lepší možnost detekce extrakardiálně lokalizovaných zkratů. TCD a TEE se v diagnostice PLZ vhodně doplňují. V rámci vyšetřování u paradoxní embolizací potenciálně ohrožené populace může být TCD pro svoji prakticky nulovou invazivitu dobře použitelné jako screeningová metoda.

### Metodika TCD detekce pravo-levého zkratu

K detekci PLZ pomocí TCD používáme na našem pracovišti protokol vycházející z doporučení ESNCH (European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics) z roku 1999, který jsme postupně modifikovali a v současné době jej s uspokojivými výsledky používáme více než 5 let.

Nezbytnou podmínkou k vyšetření je TCD přístroj vybavený softwarem k detekci hyperintenzivních tranzientních signálů (HITS), nejlépe ve dvou vzorkovacích objemech v definované vzdálenosti od sebe k lepšímu odlišení artefaktů, a dále zařízením, umožňujícím fixovat transkraniální sondu na hlavě pacienta po dobu vyšetření (fixační helma, čelenka). Výhodou, ale dle našich zkušeností nikoliv nezbytností, je možnost monitorovat dvěma sondami současně MCA na obou stranách. Další materiálové nároky jsou minimální – postačují dvě injekční stříkačky o objemu 20 ml, trojcestný kohout, kanyla, spojovací hadička a stopky.

V doporučení echokonstrastní pulmolabilní látky panuje v literatuře určitá nejednotnost, kdy některé práce neshledávají rozdíl mezi srovnávaným aktivovaným fyziologickým roztokem (aFR) a látkou Echovist (1), jiné popisují lepší výsledky při použití Echovistu: Vyšší senzitivitu na průkaz PLZ, vyšší počet zaznamenaných MBS při pozitivním nálezu ve srovnání s aFR (11). Vzhledem k nedostupnosti Echovistu byl na našem pracovišti zpočátku používán aFR, poměrně brzy byl však nahrazen hydroxy-etyl-škrobem (HAES) o koncentraci typicky 6 % (alternativně 10 %) aktivovaným vzduchem. Takto připravená echokonstrastní látka je ve srovnání s aFR v čase stabilnější a počet detekovaných MBS při prokázání PLZ zkratu je vyšší, lze tedy předpokládat i pravděpodobně vyšší senzitivitu při průkazu PLZ o minimálních rozměrech. Nežádoucí účinky po aplikaci echokonstrastní pulmolabilní látky nejsou známy

Obrázek 2. Příprava pulmolabilní echokonstrastní látky. Agitace směsi HAES 6 % a vzduchu v poměru 9:1 pomocí trojcestného kohoutu



z literatury ani ze zkušeností autorů a to bez ohledu na její druh (aFR, Echovist, aHAES).

Pacienta vyšetřujeme v poloze vleže na zádech, přípravou k vyšetření je zavedení i. v. kanyly o minimálním průměru 18G (zelená) do kubitální žíly, na kterou je pak pomocí spojovací hadičky napojen systém trojcestného ventilu a dvou injekčních stříkaček (obrázek 2). Jejich obsah (tj. 36 ml HAES a 4 ml vzduchu) promícháváme pod dobu cca 10 s, poté otevíráme kohoutem cestu do periferní žíly a aplikujeme 10 ml aHAES po dobu maximálně 5 s. Měříme čas v sekundách od začátku aplikace echokonstrastu do detekce první mikrobubliny – „first bubble time“ a samozřejmě počet MBS. Do celkového počtu zahrnujeme MBS detekované do 40 s od počátku aplikace echokonstrastu.

Při současně prováděném TCD vyšetřením s podáním echokonstrastu a TTE jsme opakovaně pozorovali přítomnost MBS v pravé srdeční síni po dobu několika srdečních kontrakcí, v některých případech až několika minut. Z tohoto důvodu dodržujeme minimální rozestup mezi jednotlivými pokusy nejméně jednu minutu. Vyšetření opakujeme 3x a prokazujeme jim přítomnost permanentního PLZ. Není-li přítomen hemodynamicky závažný PLZ (v literatuře definován jako high-grade, definice viz níže), provádíme dále vyšetření s Valsalvovým manévrem. Manévr si pacient zkouší po ukončení nativních vyšetření nejprve bez podání echokonstrastu a během této doby dojde k degradaci všech mikrobublin v oběhu po předchozích vyšetřeních. Pacienta vyzveme k vytvoření protitlaku proti ruce vyšetřujícího tlačící plochou dlaní na jeho břicho, kritériem správnosti provedení VM je pokles systolické průtokové rychlosti nad MCA minimálně o 30 %.

Poté přistoupíme k vyšetření s VM a podáním echokonstrastu k ověření přítomnosti latentního PLZ. Manévr provádíme po hlubokém nádechu nejdéle 5 s od počátku podávání echokonstrastu a pacient v něm setrvává 5 s. Účinnost provedení se ověří poklesem průtokové rychlosti nad MCA alespoň o 30 %.

Stejně jako u předchozího vyšetření zaznamenáváme čas první MBS a jejich celkový počet. Při hodnocení PLZ rozlišujeme jeho významnost ve 4 stupních:

- 1) neprokázán,
- 2) nevýznamný, low-grade (do 10 MBS),
- 3) středně významný, medium-grade (počitatelné množství MBS větší než 10),
- 4) vysoce významný, high-grade (obraz sprchy, z anglického shower – nepočitatelné množství MBS). Dále hodnotíme, zda je zkrat permanentní či latentní, event. je-li low-grade permanentní a high-grade latentně. Doba od detekce první MBS nám umožní přibližně určit, zda se jedná o zkrat intrakardiální (first bubble time do 12 s, typicky 6–8 s) či extrakardiální, nejčastěji intrapulmonální A-V fistule (first bubble time nad 14 s, typicky 16–20 s).

Výsledky zapisujeme do přehledné tabulky uvádějící počet MBS zaznamenaných při jednotlivých vyšetřeních a hodnotu first bubble time zejména pro možné podrobné srovnání v budoucnu (např. po uzavěru PFO). Závěrem zhodnotíme přítomnost zkratu, jeho stupeň, přičemž rozhodující je nejvyšší dosažený počet MBS při jednotlivém pokusu, dále

zda je nativní či přítomný jen při Valsalvově manévru a nejpravděpodobnější lokalizaci (intra- či extrakardiální). Celé vyšetření včetně administrativy a poučení pacienta zabere 15–30 min. v závislosti na rychlosti nalezení temporálního okna, které se v obtížných případech lépe hledá se sondou vyjmutou z fixačního zařízení a až po jeho nalezení opět zafixovanou.

#### Pravo-levý zkrat: klinické použití

V předchozí stati jsme prokázali, že pomocí TCD lze spolehlivě detekovat a kvantifikovat PLZ, jehož podkladem je nejčastěji PFO. Jaké je ale praktické využití tohoto údaje?

#### 1) Kryptogenní ischemická CMP

První důkaz o možném vztahu iCMP a PFO byl podán Cohnheimem již v roce 1877 (5). Nicméně pochybnosti o PFO jako příčině iCMP přetrvávají dosud. Účast PFO a paradoxní embolizace byla nejvíce studována u skupiny pacientů bez jiných typických příčin iCMP i přes detailní a kompletní etiologické vyšetření. Tyto příhody jsou historicky nazývány kryptogenními CMP i když je dnes jasné, že jejich značnou část je možné připsat právě na vrub PFO.

Podíl kryptogenních iCMP závisí na rozsahu provedených vyšetření a použitých kritériích, nicméně i při dnešních možnostech je udáván od 23,7 do 45 % všech iCMP (14). Vyšší podíl kryptogenicity je udáván u souborů pacientů mladších 55 nebo 45 let, tj. s absencí pokročilé aterosklerózy. A právě u mladších pacientů s kryptogenní CMP je PFO detekováno zhruba v polovině případů, tj. asi dvakrát častěji než v běžné populaci (16).

Předpokládaným mechanismem je paradoxní embolizace venózního trombu, který vycestuje z žilního systému, v případě PFO z pravé síně do levé síně tunelem PFO a embolizuje do arteriálního řečiště mozku. Tuto teorii potvrzují dokumentované kazuistiky pacientů se zachyceným venózním trombem přímo v tunelu PFO (22). Nicméně je třeba podotknout, že trombus může vzniknout buď přímo v místě stagnujícího krevního toku ve vlastním tunelu PFO, nebo při síňových arytmiích (které jsou častější u pacientů s PFO) přímo v levé síni srdeční.

Proč tedy nemá třetina populace s PFO ischemickou CMP? Roční riziko iCMP u celé populace s PFO je pouze 0,1 % (18). Rizikovým faktorem CMP se PFO stává až v případě existence venózního zdroje embolizace a v případě hemodynamicky významného pravo-levého zkratu.

Zdroj embolizace z venózního řečiště bývá popisován u pacientů s kryptogenní CMP a PFO v 9,5–57 % v závislosti na použité metodice (sonografie, flebografie či MR flebografie) a dle časového odstupu vyšetření od iCMP (17, 22). To zhruba odpovídá situaci při masivní plicní embolizaci, kdy u třetiny pa-

ciéntů není prokázán zdroj trombózy. V anamnéze je často přítomen protrombotický stav, ať už vrozený (trombofilní mutace), či získaný (imobilizace po úra- zu, infekce).

Dalším prokázaným rizikovým faktorem iCMP je hemodynamická významnost PFO. Vyšší riziko iCMP mají trvale otevřené PLZ (ne jen při Valsalvově manévru) (7), PFO s větším rozměrem tunelu (8) a výraznější mobilitou septa při TEE (12).

Jiným stavem predikujícím zvýšené riziko vzniku iCMP je aneurýzma septa siní (ASA), a to zejména ve vazbě s PFO. Asi 60 % pacientů s ASA má zároveň PFO, a to s významnějším PLZ než u pacientů s izolovaným PFO (12). Prevalence kombinace ASA+PFO u pacientů s kryptogenní iCMP je asi 20 %. Právě podskupina pacientů s ASA+PFO patří mezi vůbec nejrizikovější z hlediska další recidivy iCMP.

Rizikovým faktorem je též zkrat hodnocený dle TCD jako high-grade, zejména s obrazem „shower“. Pacienti se zkratem dle TCD hodnoceným jako low-grade měli roční riziko recidivy iCMP 0,66 % oproti 8,2 % ročního rizika u high-grade PLZ (2).

Jak osvědčit PFO jako příčinu kryptogenní iCMP u konkrétního pacienta? Jde vždy o souhrn nepřímých důkazů, v ideálním případě jde o následující:

- 1) Klinicky embolizační CMP.
- 2) Valsalvův manévru v úvodu iktu (typicky defekace, zvedání břemene, porod).
- 3) Přítomnost žilní trombózy (pánev, DK).
- 4) Protrombotické situace či trombofilie.
- 5) Konkomitantní embolizace do plicního řečiště nebo jiné arteriální embolizace (sítnice, ledviny).
- 6) Hemodynamicky významný PLZ (high-grade dle TCD, anatomicky a funkčně významný PLZ dle TEE, vazba s ASA).

Máme-li významnou klinickou suspekci na kauzality PFO u daného pacienta, pak máme tři možnosti v sekundární prevenci: antikoagulační léčbu, antiagregační léčbu a uzávěr PFO (katetrizační nebo chirurgický). Současný stav poznání naznačuje vyšší efektivitu katetrizačního uzávěru ve snížení rizika recidivy kryptogenní iCMP. Roční riziko recidivy iCMP nebo TIA po katetrizačním uzávěru je v dosud publikovaných souborech 1,62 %, oproti tomu medikamentózní léčba nese vyšší riziko 4,22 % (15). Riziko vzniku závažné komplikace při uzávěru hrozí asi v 1,5 %, což je zhruba srovnatelné s jednorocním rizikem závažného krvácení při antitrombotické léčbě. Nicméně vzhledem k dosud malému počtu takto léčených pacientů a k neexistenci dostatečně statisticky silných zaslepených klinických studií, nefiguruje katetrizační uzávěr PFO v doporučeních jako možnost první volby. Je vyhrazen pouze pro pacienty se selháním medikamentózní sekundární prevence. Na našem pracovišti indikujeme na zákla-

dě známých dat katetrizační uzávěr i u pacientů po první kryptogenní iCMP mají-li:

- 1) Známký klinicky němého multiinfarktového postižení na MRI mozku.
- 2) Protrombotický stav či vrozenou trombofilii.
- 3) Prokázaný zdroj embolizace v žilním systému a zároveň vysoce rizikový PLZ (viz výše).

**Využití TCD vyšetření u pacientů s předpokládanou paradoxní embolizací** je tedy následující:

- 1) Rychlý a relativně neinvazivní screening přítomnosti PLZ u pacientů po iCMP jeho kvantifikace stran rizikivosti možné paradoxní embolizace.
- 2) Neinvazivní kontroly pacientů po katetrizačním uzávěru PFO na přítomnost reziduálního zkratu.
- 3) Monitorace možné embolizace z trombu nasedajícího na levosíňovou stranu implantovaného okludéru. Monitoraci provádíme bez podání kontrastní látky detekci mikroembolických signálů (HITS) po dobu 30 minut sondou umístěnou nad MCA bilaterálně.

#### 2) Migréna

Od roku 1998, kdy byla popsána výrazně vyšší prevalence PFO u pacientů s migrénou s aurou (9) a zejména od roku 2000, kdy bylo zaznamenáno vymizení migrény u části pacientů po katetrizačním uzávěru PFO (25), je detekce PLZ u migreniků velmi živým tématem. Prevalence PLZ u migrény s aurou je podle použité metodiky udávána od 41 do 62 %, což je významně více než u migrény bez aury (16–25 %) a u kontrolních skupin (16–25 %) (21). A naopak pacienti s prokázaným PLZ mají vyšší frekvenci migrény s aurou, ale obdobnou frekvenci migrény bez aury ve srovnání s populací bez PLZ. Dosud chybí obecně uznávaná teorie vztahu mezi vznikem migrény a PLZ. Možným vysvětlením je drobná paradoxní embolizace jako spoušť ataky anebo zvýšená dodávka serotoninu do CNS díky obejití plicního filtru, kde je normálně metabolizován.

Vzhledem k narůstajícím důkazům o efektivitě uzávěru PLZ (PFO) v kontrole migrény s aurou bylo zahájeno několik klinických studií majících za úkol zhodnotit přínos uzávěru PFO u pacientů s migrénou bez potvrzené paradoxní embolizace. Předběžné výsledky dosud jediné dokončené z těchto studií (MIST I) prokázaly, že u 42 % pacientů po uzávěru PFO došlo po 6 měsících k poklesu počtu dnů s bolestí hlavy nejméně o polovinu, oproti pouze 23 % pacientů z kontrolní skupiny, kteří podstoupili placebo proceduru uzávěru (sham procedure, včetně opravdové incize třísla). Zajímavým zklamáním studie MIST I bylo nedosažení primárního cíle, tj. nebyl potvrzen rozdíl mezi uzavřeními a placebem v úplném vymizení bolesti hlavy, podobně jako u dosavadních



profylaktik. To může souhlasit s navrhovanými teoriemi, kdy sice snižuje množství spouštěcích signálů migrény (embolizace, serotonin), ale neodstraníme individuální vnímavost ošetřených pacientů (6). Otázkou do budoucna zůstává posouzení rizika vlastního uzávěru, které ač je velmi nízké a s novými okludéry se stále bude snižovat, jistě převyšuje rizika medikamentózní terapie migrény.

**Využití TCD u migrény s aurou:** Obdobně jako u kryptogenních iCMP relativně neinvazivní screeningová metodika PLZ, u pacientů s migrénou s aurou a detekovaným PLZ nedoplnujeme automaticky TEE, věnujeme však této podskupině zvýšenou pozornost – vyšetříme agregační parametry trombocytů, trombofilní stavy a zejména subklinickou paradoxní embolizaci (němé ischemie na MRI). Konsekvencí může být použití antiagregační terapie v profylaxi migrény. Uzávěr PFO je zatím dle našeho názoru vyhrazen jen pacientům s paradoxní embolizací.

### 3) Dekompresní nemoc – paradoxní hyperbarická vzduchová embolizace

Wilmshurst v roce 1986 poprvé upozornil, že PLZ může být příčinou paradoxní plynové embolizace z žilního systému do arteriálního řečiště u potápěčů, tj. II. typu dekompresní nemoci (24). Příčinou je opět mechanismus paradoxní embolizace, kdy při výstupu z hloubky (dekompresi) dochází ke vzniku bublin dusíku, které dosahují největší velikosti v žilním systému a embolizují do arteriálního řečiště via PFO.

Moon v roce 1989 prokázal PFO u 10 z 18 potápěčů, kteří měli závažné dekompresní příznaky (19). Všechny následující studie zkoumaly výskyt PFO v souvislosti se stanovením rizika dekompresní příhody u sportovních potápěčů. Metaanalýzou publikovaných výsledků o PLZ a dekompresní nemoci II. typu bylo prokázáno, že riziko potápěče s PFO je zhruba 2,5x vyšší než bez něj (3). Riziko závažné dekompresní příhody u potápěče s PFO je asi 5 na 10 000 ponorů (23). Potápěč s hemodynamicky vý-

znamnějším zkratem dle TEE a TCD má riziko závažné dekompresní příhody jednou na 100 ponorů, což je již nezanedbatelné nebezpečí (13). Tvorba bublin může být ovlivněna habitually (obezita, vyšší věk, spotřeba kyslíku, způsob potápění) a dodržováním pravidel při sestupu a následné dekompresi (4).

**Využití TCD u potápěčů:** Opět je vhodným screeningovým vyšetřením. Naše výsledky naznačují, že vyšetření vedoucí k diagnostice PFO je vhodné provést při opakované dekompresní příhodě, u všech potápěčů s větším množstvím ponorů a u instruktorů nebo profesionálů. Výstupem je poučení vyšetřovaného o vhodném způsobu potápění a dekomprese. Při opakovaných závažných dekompresních příhodách lze zvážit katetrizační uzávěr PFO.

#### MUDr. Aleš Tomek

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
e-mail: Ales.Tomek@gmail.com

#### Literatura

1. Angeli S, Del Sette M, Beelke M et al. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci* 2001; 22: 353–356.
2. Anzola GP, Zavarize P, Morandi E et al. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10: 129–135.
3. Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998; 25: 175–178.
4. Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P et al. Ascent rate, age, maximal oxygen uptake, adiposity and circulating bubbles after diving. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1349–356.
5. Cohnheim J. Thrombose und Embolie. In: *Vorlesung über allgemeine Pathologie*, Vol. 1. Berlin: August Hirschwald Verlag 1877: 134.
6. Dowson A, Wilmshurst P, Mullen M et al. A Prospective, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Patent Foramen Ovale Closure with STARFlex Septal Repair Implant to Prevent Refractory Migraine Headaches: The MIST Trial. *Presentace z American College of Cardiology*, 13. 3. 2006. In: <http://www.migraine-mist.org>.
7. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407–2413.
8. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000; 86: 51G–52G.
9. 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: 327–330.
10. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 797–802.
11. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T. Optimizing the Technique of Contrast Transcranial Doppler Ultrasound in the Detection of Right-to-Left Shunts; *Stroke*, 2002; 33: 2211–2216.
12. Fox ER, Picard MH, Chow CM et al. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 730–736.
13. Germonpre P, Dendale P, Unger P et al. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1622–1626.
14. Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke; *Stroke* 2001; 32: 2559–2566.
15. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063–1072.
16. Lechat P, Mas JL, Lascault G et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–1152.
17. Lethen H, Flaschkamp FA, Schneider R et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066–1069.
18. Lock JE. Patent foramen ovale is indicted, but the case hasn't gone to trial. *Circulation* 2000; 101: 838.
19. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 1: 513–514.
20. Schreiber SW, Phillips JH. Thromboembolus traversing a patent foramen ovale: resolution with anticoagulation. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 659–662.
21. Schwertmann M, Nedelchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 277–284.
22. Stollberger C, Slany J, Schuster I et al. The prevalence of deep vein thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461–465.
23. Torti SR, Billinger M, Schwertmann M et al. 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.
24. Wilmshurst PT, Ellis BG, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *Brit Med J* 1986; 293: 1277.
25. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648–1651.

# Paradoxní embolizace při foramen ovale patens u potápěčů: možnosti screeningu

T. Honěk<sup>1</sup>, J. Veselka<sup>1</sup>, A. Tomek<sup>2</sup>, M. Šrámek<sup>2</sup>, J. Januška<sup>3</sup>, L. Šefc<sup>4</sup>, R. Kerekeš<sup>5</sup>, Š. Novotný<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Kardiovaskulární centrum FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Josef Veselka, CSc., FESC, FSCAI

<sup>2</sup> Neurologická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.

<sup>3</sup> Kardiocentrum Nemocnice Podlesí a.s. Třinec, přednosta prim. MUDr. Marian Branny

<sup>4</sup> Ústav patologické fyziologie 1. lékařské fakulty UK, Praha, přednosta prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.

<sup>5</sup> Interní oddělení SZZ Krnov

<sup>6</sup> Hyperbarická komora a poradna pro potápěče, Kladno, vedoucí MUDr. Štěpán Novotný

**Souhrn:** Úvod: Příčinou dekompresní nemoci potápěčů (DCS) je tvorba plynových bublin v tkáních a žilní krvi při vynoření. Potápěči s otevřeným foramen ovale (foramen ovale patens – PFO) mají zvýšené riziko paradoxní vzduchové embolizace do mozku nebo jiných orgánů. Cílem naší studie bylo zjistit výskyt PFO u potápěčů s DCS, srovnat tuto skupinu s kontrolní skupinou asymptomatických potápěčů a porovnat kontrastní ultrazvukové metody vhodné pro screeningové vyšetření. **Metodika:** Vyšetřili jsme 28 aktivních potápěčů (více než 100 ponorů). U všech pacientů bylo provedeno vyšetření pravolevého zkratu bublinkovým kontrastem na přítomnost PFO transtorakálním echokardiografickým vyšetřením (TTE) a transkraniálním dopplerovským vyšetřením nad arteria cerebri media (TCD). U potápěčů se zkratem bylo provedeno transezofageální echokardiografické vyšetření (TEE) na průkaz PFO. **Výsledky:** 15 potápěčů mělo v souvislosti s vynořováním DCS. Ve skupině s DCS byl v 53 % (8 z 15) prokázán PFO. Anamnestické údaje u těchto potápěčů vždy svědčily pro paradoxní embolii (neurologickou formu DCS). Ve skupině asymptomatických potápěčů byl PFO na základě screeningu pravolevého zkratu prokázán jen u jednoho potápěče (8 %, 1 z 13). TCD prokázalo pravolevý zkrat u všech potápěčů s PFO. **Závěr:** Dekompresní příhoda může poukázat na zkratovou vadu, do té doby klinicky němou. PFO je rizikovým faktorem pro paradoxní embolizaci u potápěčů. TCD je vhodným screeningovým vyšetřením, TEE zůstává zlatým standardem. Naše výsledky naznačují, že vyšetření vedoucí k diagnostice PFO je vhodné provést při opakované dekompresní příhodě a rovněž u všech aktivních potápěčů a instruktorů.

**Klíčová slova:** foramen ovale patens – potápění – dekompresní nemoc

## Paradoxical Embolization and Patent Foramen Ovale in scuba divers: screening possibilities

**Summary:** *Introduction:* The cause of decompression sickness (DCS) in scuba-divers is bubble formation in tissues and in venous blood during ascent. Divers with patent foramen ovale (PFO) have an increased risk of paradoxical embolization to the brain or other vital organs. The aim of our study was to assess the incidence of PFO in scuba-divers with DCS, to compare the group with asymptomatic controls, and to evaluate ultrasound contrast methods suitable for screening. *Methodology:* We examined 28 scuba-divers (more than 100 dives). The right-to-left shunt detection was performed by bubble contrast transthoracic echocardiographic examination (TTE) and transcranial Doppler sonography over arteria cerebri media (TCD) in all divers. In divers with shunting, transeoophageal echocardiography (TEE) was performed to prove PFO. *Results:* 15 divers had DCS associated with the ascent. In this group, PFO was diagnosed in 53 % (8/15). The symptoms of all of them retrospectively were of paradoxical embolization (neurological form of DCS). In the group of asymptomatic divers, PFO was proven on the basis of right-to-left shunt screening in 1 diver (8 % 1/13). TCD proved right-to-left shunt in all divers with PFO. *Conclusion:* DCS can unmask a so far asymptomatic intracardiac right-to-left shunting. PFO is a risk factor for paradoxical embolization in divers. TCD is suitable for screening; TEE is a gold standard in PFO detection. Our results showed that PFO detection is a useful clinical tool after repeated DCS and in all frequent divers and instructors.

**Key words:** patent foramen ovale – scuba diving – decompression sickness

## Úvod

Potápění s dýchacím přístrojem se od dob vynálezu „aqualungu“ (Cousteau a Cagnane 1943) stalo populárním sportem. Jen v naší republice je odhadem více než 50 000 registrovaných potápěčů. Znlost základních fyzikál-

ních principů chování vdechování plynů a jejich směsi pod vyšším okolním tlakem je zásadní pro pochopení patofyziologie poruch vznikajících jejich stlačením a rozpínáním. Pro naši potřebu zmíníme jen, že při konstantní teplotě je změna objemu plynu ne-

přímo úměrná tlaku (Boylův zákon). To znamená, že daný objem plynu na hladině (atmosférický tlak – 0,1 MPa) se při ponoření do hloubky 10 m (tlak 0,2 MPa) stlačí na jednu polovinu. Při vynoření svůj objem 2krát zvětší. Dekompresní dutin nebo plicní

Tab. 1. Srovnání paradoxní plynové embolizace a dekompresní nemoci (DCS).

	paradoxní embolie – neurologická forma DCS	dekompresní onemocnění (DCS)
Příčina	PFO, plicní zkrat po barotraumatu	bublíny dusíku tvořící se rychle v tkáních
Rizika	nedodržení dekompresce, příliš rychlý výstup	nedodržení dekompresního postupu
Lokalizace a původ bublin	bublíny v tepnách	dusíkové bubliny ve tkáních a kapilárách
Počátek symptomů	několika minut nebo brzo po vynoření	několik minut až dnů po vynoření, 99 % do 6 hodin
Příznaky	bezvědomí, neurologické postižení různého stupně nebo srdeční příhoda	různorodé: obvykle bolesti nebo parestezie; nejčastěji postižení kůže a kloubů; mohou se zhoršit k ochrnutí, šoku; mohou být podobné embolii
Efekt první pomoci včetně kyslíku	příznaky se mohou zlepšit nebo odeznít	příznaky se mohou zlepšit nebo odeznít
Léčba	rekompresce v hyperbarické komoře	rekompresce v hyperbarické komoře

tkáně vznikají ruptury – barotraumata. V tkáních, a hlavně v žilní krvi se při vynořování uvolňují bublinky dusíku či jiného inertního plynu použitého v dýchací směsi. Soudí se, že vznikají expanzí z plynových jader existujících za atmosférického tlaku v kloubech včetně páteře (při kavitaci – lupání v kloubech) nebo v potních žlázách a kožních pórech [1,2]. Patogeneze poškození tkáně vlivem tvorby dusíkových bublinek spočívá v přímém tlaku na nervová zakončení [3] anebo poškození endotelu a následnou trombózou a ischemií [4]. Zároveň probíhá aktivace koagulace, komplementu i leukocytů s následnou extravazací plazmy [5]. Nejčastější manifestací tzv. dekompresní nemoci (decompression sickness – DCS) jsou velice různorodé příznaky lokálního charakteru, jako bolesti kloubů, v oblasti páteře a bolest a barevné změny kůže [2]. Z tkáně a z žilní krve se bublinky dostanou do plic, kde se zachytí a jsou vydechovány. Ve větším množství je překročena filtrační kapacita plic a bublinky se dostanou do arterIALIZOVANÉ KRVE [6]. Masivní plynová embolie zvýší tlak v plicnici a může být fatální [7]. Při intrakardiálním (vzácně i plicním) zkratu může mít paradoxní plynová embolie vážné následky s neurologickou nebo jinou symptomatologií. Tato problematika, pravděpodobně nedoceněná, však není dosud podrobně prostudována a příznaky se často překrývají (tab. 1). Častý vý-

skyt bublin v žilní krvi po vynoření a paradoxní embolizace bublin cestou PFO při dekompresi byly prokázány experimentálně i v klinické studii [8–10].

Nejčastější příčinou pravolevého zkratu je otevřené foramen ovale (PFO). Výskyt PFO je udáván v 22 až 29 %. Patofyziologicky může PFO způsobit paradoxní embolizaci trombů nebo bublinek do levé síně a dál do velkého se všemi důsledky.

Potápěčská medicína je dnes samostatný obor a dekompresní problémy jsou jejím ústředním tématem. Už od roku 1986 byl PFO dáván do vztahu k paradoxní embolizaci u potápěčů [11,12] a následně se řada autorů pokoušela stanovit rizika pro sportovní potápění včetně metaanalýz [13,14]. Povědomost o tomto faktu pronikla i do řad potápěčů a může vést k opatřením snižujícím rizika paradoxní embolizace, aniž by byl potápěč pro tento sport diskvalifikován [15]. Na nutnost komplexního kardiologického vyšetření u pacientů potápěčů s podezřením na neurologickou formu DCS jsme již upozornili [16]. Screeningem PFO u potápěčů se u nás systematicky nikdo nezabýval. Cílem naší studie bylo zjistit výskyt PFO u potápěčů s DCS, srovnat tuto skupinu s kontrolní skupinou asymptomatických potápěčů a porovnat kontrastní ultrazvukové metody vhodné pro screeningové vyšetření.

### Materiál a metodika

Vyšetřili jsme 28 sportovních potápěčů (1 žena), průměrného věku 35 roků (21–58). Kritériem pro vstup do studie bylo nejméně 100 ponorů. Potápěči uvedli všechny své obtíže, které se objevily po nebo během výstupu při přístrojovém potápění i přes použití počítače. Cílenými otázkami jsme se zaměřili na všechny příznaky dekompresní nemoci: bolesti kloubů, podkožní otok, bolest, mramorování a svědění kůže, extrémní únava, bolest hlavy, tinitus, závrať, paréza, plegie končetin, porucha čítí, inkontinence, poruchy vidění nebo sluchu, zmatenost, poruchy řeči. Při odběru anamnézy jsme nerozlišovali potíže spíše odpovídající paradoxní embolizaci a příznaky DCS odpovídající růstu bublin přímo v tkáních, protože se mohou až na typické případy značně překrývat (tab. 1). Všichni potápěči měli zájem o zjištění PFO a souhlasili s provedením všech vyšetřovacích metod s ohledem na svoji zálibu prováděnou většinou na úrovni instruktorství nebo tzv. technického s potápění (se zvláštním vybavením umožňujícím dlouhodobý pobyt pod vodou a plánovanou dekompresi), ve 2 případech se jednalo o profesionály policejní jednotky. Potápěči byli vyšetřeni kardiologem a neurologem. U všech bylo provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) včetně opakovaně kontrastní studie při volném dýchání a pak 3krát za použití Valsalvova



Tab. 2. Soubor potápěčů (n = 28).

Pacient	Věk	Počet ponorů	Dekompresní ponory	Příznaky DCS	TTE	TCD	TEE
1	35	1 000	20	opakovaná bolest břicha	2	2	ASD
2	39	209	12	0	0	0	
3	40	300	100	opakovaná ztráta zraku	0	3	PFO
4	31	280	80	bol. kloubů	0	0	
5	39	200	0	0	0	0	
6	55	250	100	bol. kloubů	0	0	
7	52	100	50	hemiplegie s úpravou	0	3	
8	44	603	300	0	0	0	
9	39	180	0	0	0	3	PFO
10	45	2 000	100	únava, bolesti kloubu	1	3	PFO
11	31	200	50	mramorování a edém kůže	0	0	
12	39	500	150	únava, bolesti hlavy, barokomora	1	3	PFO
13	31	200	20	0	0	0	
14	45	1 000	200	mramorování kůže	0	0	
15	58	800	50	0	0	0	
16	31	200	20	0	0	0	
17	33	1 000	300	únava, opakovaně bolesti hlavy	0	3	PFO
18	44	800	50p	porucha řeči, zmatenost	3	3	ASD
19	40	204	50	porucha zraku	0	3	PFO
20	37	1 000	300	0	0	0	
21	43	500	100	paraparéza s reziduem	0	0	
22	63	500	50	0	0	0	
23	32	600	200	mramorování a otok kůže	0	0	
24	49	100	10	0	0	0	
25	53	770	100	únava, mramorování kůže	0	3	PFO
26	24	100	30	0	0	0	
27	21	160	30	0	0	0	
28	51	250	120	0	0	0	

DCS – dekompresní nemoc, TTE – transtorakální echokardiografie, TCD – transkraniální dopplerovská sonografie, TEE – transezofageální echokardiografie, PFO – foramen ovale patens, ASD – defekt síňového septa  
 Ve sloupcích TTE a TEE jsou čísla označena stupněm kontrastního vyšetření podle Spencera (do 5 bublin 1. stupeň, 5–20 bublin 2. stupeň a nad 20 bublin 3. stupeň)

manévru [4]. Následně bylo provedeno transkraniální dopplerovské sonografické vyšetření na průkaz arterializace plynových bublinek v arteria cerebri media (TCD). Pacientům, kteří měli embolizační DCS v anamnéze nebo měli pozitivní TTE nebo TCD, jsme provedli jícnovou echokardiografii (TEE) k potvrzení diagnózy a zobrazení morfologie síňového septa včetně kontrastního vyšetření (tab. 2).

### Výsledky

Z 28 aktivních potápěčů mělo 15 dekompresní problémy. Z 15 symptomatických potápěčů mělo PFO 8 (56 %). Všechny 8 mělo příznaky retrospektivně odpovídající embolické formě dekom-

presního poškození (tab. 2). V kontrolní skupině 13 asymptomatických potápěčů byl PFO zjištěn na základě screeningu pravolevého zkratu pomocí TCD jen 1krát (8 %) a tento rozdíl byl významný (Fisherův test  $p = 1,032 E-5$ ). Morfologicky byl zjištěn u 6 potápěčů PFO, 2krát defekt septa síňí (ASD) a 1krát PFO ve formě úzké štěrbině (bylo to u asymptomatického pacienta). Síňový zkrat jsme prokázali pomocí kontrastního TTE v polovině případů (4/8). TCD byl vysoce pozitivní (více než 20 bublin – stupeň 2 a 3 podle Spencera) ve všech 9 případech. (Do recenze článku byla v Motolské nemocnici provedena dosud nepublikovaná srovnávací studie

TEE/TCD u asymptomatických profesionálů, která potvrzuje vysokou senzitivitu TCD pro detekci pravolevého zkratu – pozn. autora). U jednoho pacienta s paraplegií dolních končetin a bez PFO jsme našli výhřez krčního disku a vyšetření tak přispělo ke stanovení správné diagnózy [16]. Druhý potápěč s neurologickou symptomatologií a bez PFO měl hemiplegii a fatickou poruchu po vynoření s úpravou. Anamnesticky měl bolesti na hrudníku během výstupu, z kterých lze soudit na plicní barotrauma s arterializací bublin a následným zhojením. U zbylých 5 potápěčů s kloubními bolestmi a mramorováním kůže lze soudit na DCS z lokální tvorby bublin.

### Diskuse

Wilmhurst v roce 1986 upozornil, že pravolevý zkrat v srdci může být u potápěčů příčinou paradoxní plynové embolizace [11]. Moon v roce 1989 našel PFO v 61 % ze skupiny 18 potápěčů, nežli bez PFO a že je asi 5 velkých dekompressionních příhod na 10 000 ponorů [13–15]. Potápěč s významnějším zkratem má riziko vážné dekompressionní příhody jednou na 100 ponorů, což je nezanedbatelné nebezpečí. Naše studie prokázala zkrat v 8 případech z 15 symptomatických potápěčů, tj. v 56 % u jedinců s více než 100 ponory a naopak potápěči bez zkratu neměli problémy. Mezi 13 potápěči kontrolní skupiny, kteří byli asymptomaticí, byl jen jeden PFO (8 %) a ten byl charakteru dlouhého kanálku s pravolevým zkratem jen při Valsalvově manévru [16]. Tvorba bublin a tedy vznik DCS může být dále ovlivněna habituálně (vyšší věk, obezita, spotřeba kyslíku) a dodržováním pravidel [17]. Podle opakování stejných příznaků (poruchy vidění, řeči, bolesti hlavy, bolesti břicha) lze soudit, že i paradoxní embolizace skrze PFO může být ovlivněna nejen velikostí komunikace, ale pravděpodobně i jinak (valvula Eustachii, tlakové poměry v síních a komorách, odstup větví z oblouku aorty). Podle některých zpráv se PFO v čase zvětšuje [18]. TCD vyšetření mělo v našem souboru 100% senzitivitu pro zjištění PFO. Je dobrým screeningovým a funkčním testem, který odhalí každý závažnější pravolevý zkrat. Jeho další výhodou je možnost dobrého provedení Valsalvova manévru při dobré fixaci ultrazvukové sondy na rozdíl od TEE a TCD. Současné provedení TTE a TCD je nejvhodnější pro objektivizaci kontrastního

vyšetření a nácvik správného provedení TCD. Síňový defekt nebo PFO je možno uzavřít intervenčně Amplatzerovým septálním okludérem, jedná-li se o opakovanou embolickou příhodu [19].

U sportovního potápění je samozřejmě nasnadě zanechání potápění nebo opatrnější přístup. Pro bezpečnost potápění se v zahraničí opakovaně diskutuje doporučení screeningu PFO pro registraci [20].

### Závěr

Dekompressionní příhoda může odhalit do té doby klinicky němou zkratovou srdeční vadu. PFO je rizikovým faktorem pro vznik neurologické formy DCS při sportovním potápění. U prokázaného PFO doporučujeme zanechat potápění nebo konzervativní postupy dekomprese. V indikovaných případech je možno zavřít defekt intervenčně. Doporučuje se rovněž vyšetřit PFO u všech aktivních potápěčů.

### Literatura

1. Weathersby PK, Homer LD, Flynn ET. Homogenous nucleation of gas bubbles in vivo. *J Appl Physiol* 1982; 53: 940–946.
2. Dutka AJ, Francis TJ. Pathophysiology of decompression sickness. In: Bove AA (ed). *Bove and Davis' diving medicine*. Philadelphia: WB Saunders 1997.
3. Sykes JJ, Yaffe LJ. Light and electron microscopic alteration in spinal cord sheaths after decompression sickness. *Undersea Biomed Res* 1985; 12: 251–258.
4. Waren RA, Philips RB, Inwood MJ. The ultrastructural morphology of air embolism: Platelet adhesion to the interface end endothelial damage. *Br J Exp Pathol* 1973; 54: 163–172.
5. Ward CA, McCullough D, Fraser WD. Relation between complement activation and susceptibility to decompression sickness. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1160–1166.
6. Hilder BD, Hilus BA. The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol* 1979; 47: 537–543.
7. Niden AH, Aviado DM. Effects of pulmonary embolism on the pulmonary circulation with special reference to arterio-venous shunts in the lung. *Circ Res* 1956; 4: 67–73.
8. Vik A, Jenssen BM, Brubakk AO. Arterial gas bubbles after decompression in

pigs with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1993; 20: 121–131.

9. Vik A, Jenssen BM, Brubakk AO. Paradoxical air embolism in pigs with a patent foramen ovale. *Undersea Biomed Res* 1992; 19: 361–374.
10. Gerriets T, Tetzlaff K, Liceni T et al. Arteriovenous bubbles following cold water sport dives: Relation to right-to-left shunting. *Neurology* 1999; 55: 1741–1743.
11. Wilmhurst PT, Byrne PC, Webb-Petloe MM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 2: 13002–13006.
12. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 1: 513–514.
13. Kerut EK, Trias WD, Borreson TE et al. Detection of right to left shunts in decompression sickness in divers. *Am J Cardiol* 1997; 79: 377–388.
14. Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998; 25: 175–178.
15. 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. *EJH* 2004; 25: 1014–1020.
16. Honěk T, Tomek A, Šrámek M et al. Dekompressionní příhoda u potápěčů a vyšetření PFO. *Cor Vasa* 2006; 48: 286–288.
17. Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P et al. Ascent rate, age, maximal oxygen uptake, adiposity and circulating bubbles after diving. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1349–1356.
18. Germonpre P, Hastir F, Dendale P et al. Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *Am J Cardiol* 2005; 95: 912–915.
19. Walsh KP, Wilmhurst PT, Morrison WL. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart* 1999; 81: 257–261.
20. Lier H, Hering R, Schroeder S. Diving and patent foramen ovale: time for a change in fitness to dive certifications? *Clin J Sport Med* 2005; 15: 205–207.

doc. MUDr. Tomáš Honěk, CSc.  
www.fmmotol.cz  
e-mail: tomas-honek@volny.cz

Doručeno do redakce: 19. 5. 2006  
Přijato po recenzi: 1. 12. 2006

## Patent foramen ovale: transcatheter closure or conservative dive profile in decompression sickness prevention in divers?

### Foramen ovale patens: katetrizační uzávěr nebo konzervativní profil ponoru jako prevence dekompresní choroby potápěčů?

Novotný Š<sup>1,2</sup>, Honěk J<sup>3,5</sup>, Januška J<sup>4</sup>, Šefc L<sup>5</sup>, Horváth M<sup>3</sup>, Fiedler J<sup>3</sup>, Šrámek M<sup>5,6</sup>, Veselka J<sup>3</sup>, Honěk T<sup>3</sup>, Tatár M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hyperbarická komora a poradna pro potápěče, Kladno, Česká republika

Novotny S, Honek J, Januska J, Sefc L, Horvath M, Fiedler J, Sramek M, Veselka J, Honek T, Tatar M. **Patent foramen ovale: transcatheter closure or conservative dive profile in decompression sickness prevention in divers?** Cardiology Lett. 2014;23(3):223–227

**Abstract.** Aim: The aim of this study was to compare the influence of transcatheter patent foramen ovale (PFO) closure and safe diving recommendations limiting bottom time and depth on the occurrence of arterial bubbles after simulated dives in a hyperbaric chamber.

**Methods:** Forty-seven divers with a PFO were enrolled in this observational trial. Nineteen divers with PFO performed a decompression dive to 18m for 80 min (control group), 15 divers after a transcatheter PFO closure performed the same dive (group 1) and 13 divers with PFO performed a dive to the same depth for a non-decompression time of 51 min (group 2). In all divers venous and arterial bubbles were screened, venous bubbles by means of transthoracic echocardiography, arterial by means of transcranial Doppler ultrasonography.

**Results:** Venous bubbles were detected in 74% divers in the control group, in 80% in group 1 ( $p=1.0$ ) and in 31% in group 2 ( $p=0.03$ ); arterial bubbles in 32% divers in control group, in 0% in group 1 ( $p=0.02$ ), in 15% in group 2 ( $p=0.42$ ).

**Conclusion:** Safe diving recommendations avoiding decompression procedure led to the decrease in occurrence of venous bubbles but not the elimination of arterial bubbles in divers with PFO. Transcatheter PFO closure led to elimination of arterial bubbles. The results suggest that transcatheter PFO closure might be an effective treatment in prevention of DCS: the effectivity of the up-to-date safety recommendations used needs to be further tested, especially in longitudinal clinical studies. Fig. 1, Tab. 1, Ref. 18, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Key words:** patent foramen ovale – decompression sickness – simulated dive – transcranial Doppler ultrasonography – paradoxical embolism

Novotný Š, Honěk J, Januška J, Šefc L, Horváth M, Fiedler J, Šrámek M, Veselka J, Honěk T, Tatár M. **Foramen ovale patens: katetrizační uzávěr nebo konzervativní profil ponoru jako prevence dekompresní choroby potápěčů?** Cardiology Lett. 2014;23(3):223–227

Z <sup>1</sup>Hyperbarické komory a poradny pro potápěče, Kladno, Česká Republika; <sup>2</sup>Ústavu fyziologie a patologické fyziologie, Jeseniova lékařská fakulta UK, Martin, Slovenská republika; <sup>3</sup>Kardiologické Kliniky, FN Motol a 2. LF UK, Praha, Česká republika; <sup>4</sup>Nemocnice Podlesí a.s., Třinec; Česká republika; <sup>5</sup>Ústavu patologické fyziologie 1. lékařské fakulty UK, Praha, Česká republika a <sup>6</sup>Neurologické Kliniky, FN Motol a 2. LF UK, Praha, Česká republika

Do redakcie prišlo dňa 21. februára 2014; prijaté dňa 15. mája 2014  
**Adresa pre korešpondenciu:** MUDr. Štěpán Novotný, Potápěčská a hyperbarická medicína KÚBECK s.r.o, Vančurova 1548, 272 59 Kladno, Česká republika, e-mail: [step.novotny@seznam.cz](mailto:step.novotny@seznam.cz)



**Abstrakt.** *Cíl:* Cílem této práce bylo srovnat vliv katetrizačního uzávěru foramen ovale patens (PFO) a bezpečnostních doporučení omezujících dobu a hloubku ponoru na výskyt arteriálních dusíkových bublin po simulovaném sestupu v hyperbarické komoře.

*Metodika:* Těto observační průřezové studie se zúčastnilo celkem 47 potápěčů s PFO. Kontrolní skupinu tvořilo 19 potápěčů s PFO, kteří se zúčastnili dekompresního ponoru do 18 m na 80 min. Skupinu 1 představovalo 15 potápěčů, kteří v minulosti podstoupili katetrizační uzávěr PFO a provedli stejný ponor jako kontrolní skupina. Skupinu 2 tvořilo 13 potápěčů s PFO, kteří provedli ponor do stejné hloubky po maximální doporučenou bezdekompresní dobu 51 min. U všech byla do 60 min od vynoření provedena detekce venózních bublin pomocí transtorakální echokardiografie a arteriálních bublin pomocí transkraniální dopplerovské ultrasonografie.

*Výsledky:* Venózní bubliny byly detekovány u 74 % potápěčů v kontrolní skupině, ve skupině 1 u 80 % ( $p = 1,0$ ), ve skupině 2 u 31 % ( $p = 0,03$ ). Arteriální bubliny byly detekovány u 32 % potápěčů v kontrolní skupině, ve skupině 1 u 0 % ( $p = 0,02$ ), ve skupině 2 u 15 % ( $p = 0,42$ ).

*Závěr:* Bezpečnostní doporučení omezit ponor tak, aby nevyžadoval dekompresní zastávku, vedlo k snížení počtu venózních bublin u potápěčů s PFO, k eliminaci arteriálních bublin ale nedošlo. Katetrizační uzávěr PFO vedl k eliminaci arteriálních bublin. Výsledky naznačují, že katetrizační uzávěr PFO by mohl být efektivní léčbou v prevenci dekompresní choroby potápěčů, efektivitu v současnosti užívaných bezpečnostních doporučení bude nutno dále ověřit zejména v longitudinálních klinických studiích. Obr. 1, Tab. 1, Lit. 18, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Klíčová slova:** foramen ovale patens – dekompresní nemoc – simulovaný ponor – transkraniální dopplerovská sonografie – paradoxní embolizace

Přístrojové potápění je populární sport přitahující miliony zájemců po celém světě. V České republice je v současné době registrováno přes 250 potápěčských klubů a potápění provozuje aktivně 50 – 100 tis. lidí. Obecně lze potápění považovat za velmi bezpečný sport (0,0005 % úmrtí na ponor) (1). Na druhou stranu je pobyt pod vodní hladinou spojen se specifickými riziky, se kterými je veřejnost včetně zdravotníků stále málo seznámena.

Dekompresní nemoc (DCS) je způsobená vznikem dusíkových bublin v přesyčených tkáních při výstupu potápěče k hladině. V průběhu ponoru dochází k syčení tkání dusíkem, který je pod vodní hladinou dýchán pod zvýšeným parciálním tlakem. Při příliš rychlém výstupu na hladinu (dekompresi) pak může dojít k překročení kritické hladiny a vzniku intravaskulárních a extravaskulárních bublin. Intravaskulární bubliny vznikají, vzhledem k tlakovým poměrům, především ve venózní krvi. Tyto bubliny následně embolizují do plic. Pro zamezení výskytu DCS probíhá vynoření potápěče podle dekompresních postupů omezujících rychlost výstupu a v případě potřeby dodržováním tzv. dekompresních zastávek v definovaných hloubkách, aby se umožnila bezpečná eliminace přebytečného dusíku z krve a tkání. Přesto i při dodržení těchto postupů v některých případech dojde k rozvoji DCS (nevyprovokovaná dekompresní příhoda). Malé množství dusíkových bublin vzniká běžně ve venózní krvi i po jednom ponoru při dodržení bezpečnostních předpisů (2, 3). Většina takových příhod probíhá subklinicky, protože plicní kapilární filtr zachytí přítomné bubliny a umožní jejich postupné rozpuštění. U potápěčů s foramen ovale patens (PFO) dochází k pravo-levému (paradoxnímu) zkratu přes mezišifonovou přepážku a bubliny, které proudí do velkého

oběhu, mohou vést ke vzniku DCS (nejčastěji neurologické a kožní). K intermitentnímu pravo-levému zkratu přes PFO přitom dochází při přístrojovém potápění často. Jednak potápěč pravidelně provádí Valsalvův manévr k vyrovnání tlaku ve středním uchu, navíc dochází v průběhu ponoru k redistribuci krve z periferie do hrudníku a ke zvýšení tlaku v pravé síni (4).

Souvislost mezi PFO a DCS byla poprvé popsána v 80. letech 20. století (5, 6). Od té doby byla opakovaně zaznamenána vyšší prevalence PFO u potápěčů s neurologickou a kožní formou DCS (7, 8). Knauth et al. (9) popsali také chronické následky opakovaných asymptomatických embolizací do CNS v podobě mnohočetných lézí na magnetické rezonanci mozku. Přesto není dosud vyřešena otázka screeningu a dalšího postupu u potápěčů s PFO. Výskyt PFO v populaci je přitom vysoký (27 %) (10).

V naší předchozí práci jsme prokázali vysoký výskyt venózních i arteriálních bublin po simulovaných dekompresních ponorech potápěčů s PFO (11). Cílem této práce bylo porovnat výskyt arteriálních bublin po dekompresním ponoru potápěčů s PFO, po katetrizačním uzávěru PFO a po bezdekompresním ponoru dle současných bezpečnostních doporučení pro potápěče s PFO.

## Materiál a metodika

V této průřezové observační studii bylo zařazeno celkem 47 potápěčů s PFO či po jeho katetrizačním uzávěru. Potápěči absolvovali simulované ponory v hyperbarické komoře a po výstupu byly sonograficky sledovány žilní a arteriální bubliny.



Kritéria pro zařazení do studie byly: věk  $\geq 19$  let, diagnostikované PFO nebo stav po provedení katetrizačního uzávěru PFO v minulosti a souhlas s účastí ve studii. Kritéria pro vyloučení ze studie byly: provedení jiného ponoru  $< 24$  hod před simulovaným sestupem a nesouhlas se zařazením do studie. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Motol a všichni potápěči podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii.

Katetrizační uzávěry byly prováděny ve dvou centrech mezi únorem 2006 a dubnem 2013. U 5 (25 %) potápěčů byl použit okluder Amplatzer septal occluder (AGA Medical Corporation, Golden Valley, USA) u 15 (75 %) byl použit okluder Occlutech Figulla PFO Occluder N (Occlutech GmbH, Jena, SRN). Výkon byl prováděn, jak bylo dříve popsáno (12). U všech potápěčů byl uzávěr indikován na základě proběhlé nevyprovokované DCS (příznaky DCS po provedení ponoru bez porušení předepsaných dekompresních pravidel).

Kontrolní skupina byli potápěči s PFO, kteří se účastnili dekompresního simulovaného ponoru v dekompresní komoře (HAUX Life Support, Karlsbad-Ittersbach, Německo) do 18 m na 80 min podle tabulek US Navy Air Decompression Procedure 1996, s výstupovou i sestupovou rychlostí 9 m/min a s dekompresní zastávkou po dobu 7 min v 3 m. Skupina 1 byli potápěči po katetrizačním uzávěru PFO, kteří se účastnili stejného ponoru. Skupina 2 byli potápěči s PFO, kteří se účastnili ponoru do 18 m podle dekompresní tabulky Bühlmann na maximální čas nevyžadující dekompresní zastávku (51 min), se sestupovou a výstupovou rychlostí 10 m/min a bezpečnostní zastávkou 1 min v 3 m.

Sonografické vyšetření bylo provedeno u všech potápěčů do 60 min od vynoření. Venózní bubliny byly detekovány pomocí transtorakální echokardiografie. Byl použit přístroj Philips HD 10 (Philips, Amsterdam, Nizozemsko) s multifrekvenční sondou s rozsahem 2 – 3,7 MHz. Bubliny byly sledovány po dobu jedné minuty pulzním dopplerovským vyšetřením ve výtokovém traktu pravé komory v parasternálním zobrazení na krátkou osu. Arteriální bubliny

byly detekovány pomocí stejného přístrojového vybavení. Po dobu jedné minuty byl při nativním dýchání sledován pulzním dopplerovským vyšetřením výskyt bublin v arteria cerebri media. Poté byly bubliny sledovány stejným způsobem třikrát po dobu 40 sekund po provedení Valsalvova manévru. Testy byly považovány za pozitivní při výskytu  $\geq 1$  bublin.

Data byla testována na normalitu pomocí Kolmogorova-Smirnovova testu. Parametrická data byla statisticky zhodnocena pomocí jednosměrné analýzy rozptylu, neparametrická data pomocí Kruskalova-Wallisova testu a Mannova-Whitneyho testu. Nominální proměnné byly zhodnoceny pomocí Fischerova testu a Chí-kvadrátu. Primárním cílem byl výskyt arteriálních bublin.

## Výsledky

Celkem 47 potápěčů bylo sonograficky vyšetřeno na přítomnost arteriálních a venózních bublin po simulovaném sestupu v hyperbarické komoře. Kontrolní skupina ( $n = 19$ ) byli potápěči s PFO, kteří provedli dekompresní sestup do 18 m na 80 min. Skupina 1 ( $n = 15$ ) byli potápěči po katetrizačním uzávěru PFO, kteří provedli identický sestup jako potápěči v kontrolní skupině. Skupina 2 ( $n = 13$ ) byli potápěči s PFO, kteří provedli bezdekompresní ponor do 18 m na 51 min. Charakteristika skupin je uvedena v **tabulce 1**.

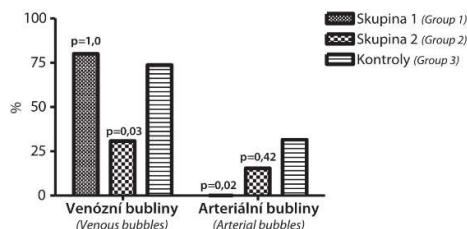
Venózní bubliny byly detekovány u 74 % potápěčů v kontrolní skupině, ve skupině 1 u 80 % potápěčů ( $p = 1,0$ ), ve skupině 2 u 31 % potápěčů ( $p = 0,03$ ). Arteriální bubliny u 32 % potápěčů v kontrolní skupině, ve skupině 1 u 0 % ( $p = 0,02$ ) a ve skupině 2 u 15 % ( $p = 0,42$ ). Výskyt arteriálních a venózních bublin je přehledně srovnán na **obrázku 1**. U dvou potápěčů ze 6 (33 %), kteří manifestovali v kontrolní skupině arteriální bubliny, byly zaznamenány příznaky DCS. Oba potápěči byli úspěšně léčeni rekompresí v hyperbarické komoře s promptní úlevou obtíží. Ve

**Tabulka 1** Základní charakteristika skupin

Table 1 Baseline characteristics of study groups

	Skupina 1 (Group 1) (n = 15)	Skupina 2 (Group 2) (n = 13)	Kontroly (Controls) (n = 19)
Věk (roky) (Age in years)	40,6 8,5*	36,5 9,0	33,0 7,6
Mužské pohlaví (Male sex) (%)	79	77	80
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4, 24,7 – 30,9	25,2, 24,0 – 30,7	26,0, 22,2 – 29,7
Počet ponorů (Number of dives)	500, 100 – 1 880*	127, 40 – 364	100, 39 – 150
Počet dekompresních ponorů (Number of decompression dives)	150, 5 – 400*	3, 1 – 50	2, 0 – 15
DCS v anamnéze (DCS history) (%)	100	62	53

BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index), DCS – dekompresní nemoc (decompression sickness). Data jsou uvedena jako průměr směrodatná odchylka respektive medián, interkvartilní rozsah; \* $p < 0,05$  (Data are shown as mean standard deviation or median, interquartile range); \* $p < 0,05$



**Obrázek 1** Výskyt arteriálních a venózních bublin

Figure 1 Occurrence of arterial and venous bubbles

Srovnání výskytu venózních a arteriálních bublin u skupiny 1 (potápěči po katetrizačním uzávěru foramen ovale patens, dekompresní sestup), skupiny 2 (potápěči s foramen ovale patens, bezdekompresní sestup) a kontrol (potápěči s foramen ovale patens, dekompresní sestup). (Comparison of venous and arterial bubbles occurrence in group 1 (divers after transcatheter patent foramen ovale (PFO) closure, decompression dive), group 2 (divers with a PFO, non-decompression dive) and controls (divers with a PFO, decompression dive).

skupině 1 ani skupině 2 nebyly zaznamenány projevy DCS u žádného potápěče.

## Diskuse

PFO je u potápěčů spojeno se zvýšeným rizikem vzniku DCS zejména s kožní a neurologickou symptomatologií a to i tzv. nevyprovokovaných příhod, kdy potápěč neporuší doporučený dekompresní režim (7, 8). Diskutovány jsou i možné trvalé následky opakovaných asymptomatických arteriálních embolizací do mozku (9). Prevalence PFO v populaci je přitom velmi vysoká, kolem 27 % (10). Tato situace právem vzbuzuje obavy potápěčské veřejnosti a často i lékařů, kteří jsou stále s problematikou DCS málo seznámeni. Ve většině zemí včetně České Republiky zatím neexistují doporučené postupy, které by tuto problematiku řešily. Spolehlivou prevencí opakovaných DCS je ukončení potápěčské činnosti, ale toto řešení je z našich zkušeností pro většinu potápěčské veřejnosti nepřijatelné. Někteří autoři navrhují v této indikaci katetrizační uzávěr PFO a zejména u profesionálních potápěčů, kde by jinak hrozila ztráta zaměstnání, je již tento výkon individuálně prováděn (13, 14). Jinou možností je doporučit konzervativní přístup k potápění, tedy soubor bezpečnostních doporučení s omezením maximální hloubky a doby ponoru, který by vedl k snížené tvorbě a paradoxní embolizaci bublin (15). Problémem takových doporučení je nedostatek důkazů, které by podporovaly dlouhodobý efekt jak katetrizačního uzávěru, tak konzervativního přístupu k potápění.

V naší studii jsme na malé skupině potápěčů po simulovaném sestupu v barokomoře přímo srovnali výskyt venózních a arteriálních bublin. Jako model dekompresního sestupu byl u kontrolní skupiny využit sestup do 18 m na 80

min (s dekompresní zastávkou po dobu 7 min v 3 m), který v naší práci generoval venózní bubliny u 74 % potápěčů a u 32 % potápěčů byly detekovány i bubliny arteriální. To je ve shodě s dříve popsáním faktem, že ke vzniku bublin dochází již po jednom ponoru i při dodržení dekompresního režimu (2, 3). V kontrolní skupině došlo u jedné třetiny potápěčů s arteriálními bublinami k rozvoji příznaků DCS. U potápěčů po katetrizačním uzávěru byl podle očekávání nalezen stejný počet venózních bublin, nicméně došlo k eliminaci bublin arteriálních a žádný potápěč neměl příznaky DCS. Zkrácením doby ponoru na bezdekompresní čas, doporučený Buehmannovými tabulkami určenými pro rekreační potápěče, došlo k významnému snížení počtu venózních bublin, ale k úplné eliminaci arteriálních bublin u potápěčů s PFO nedošlo.

Tvorba bublin je individuální a závisí na řadě faktorů jako je věk, index tělesné hmotnosti, pohlaví, či hydratace před ponorem (16, 17). Množství rozpuštěného dusíku závisí zejména na době expozice a hodnotě parciálního tlaku dusíku. Ke vzniku bublin pak dojde při hypersaturaci tkání při příliš rychlém výstupu na hladinu (18). Tvorba bublin tedy závisí také na výstupové rychlosti (17). Pomalejší výstup na hladinu by mohl u potápěče s PFO vést k další redukcí výskytu arteriálních bublin.

Z výsledků usuzujeme, že katetrizační uzávěr vedl k eliminaci arteriálních bublin po simulovaném sestupu v barokomoře a mohl by tak být efektivní léčbou rekurentní nevyprovokované DCS u potápěčů s PFO. Aplikace současných bezpečnostních doporučení pro potápěče s PFO vedla k nižšímu výskytu venózních bublin, ale nezabránila jejich paradoxní embolizaci do systémového oběhu a je tedy potřeba k takovým doporučením přistupovat obezřetně zejména s ohledem na klinické obtíže potápěče. Otázkou zůstávají dlouhodobé následky asymptomatických paradoxních embolizací. Odpověď na dlouhodobou efektivitu obou postupů by měly přinést výsledky longitudinálních studií s klinickým sledováním potápěčů s PFO.

## Závěr

PFO může ohrožovat potápěče vznikem takzvané nevyprovokované dekompresní příhody s výskytem akutních symptomů i při dodržení dekompresních pravidel. Bezpečnostní doporučení pro potápěče s PFO by měly omezovat zejména maximální hloubku a dobu ponoru a nejspíše i doporučit delší bezpečnostní zastávky, pomalejší výstupovou rychlost a dostatečnou hydrataci před ponorem. Jejich efektivitu je nutno ověřit v longitudinálních klinických studiích. Katetrizační uzávěr PFO se zdá být možnou vysoce efektivní alternativou. Přístup k potápění s PFO by měl být individuální, základem prevence DCS nadále zůstává zejména důkladná edukace potápěče. Simulovaným sestupem lze ověřit individuální riziko vzniku bublin.

**Literatura**

1. Vann RD, Lang M. Recreational diving fatalities. *Undersea Hyperb Med* 2011;38:257-260.
2. Dunford RG, Vann RD, Gerth WA, et al. The incidence of venous gas emboli in recreational diving. *Undersea Hyperb Med* 2002;29:247-259.
3. Ljubkovic M, Dujic Z, Møllerløkken A, et al. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:990-995.
4. Marabotti C, Scalzini A, Menicucci D, Passera M, Bedini R, L'Abbate A. Cardiovascular changes during SCUBA diving: an underwater Doppler echocardiographic study. *Acta Physiol (Oxf)* 2013 May 2 [Epub ahead of print], doi: 10.1111/apha.12112.
5. Wilmhurst PT, Ellis PT, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *British Med J* 1986;293:1277.
6. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;333:513-514.
7. 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 J* 2004;25:1014-1020.
8. Wilmhurst PT, Pearson MJ, Walsh KP, Morrison WL, Bryson P. Relationship between right-to-left shunts and cutaneous decompression illness. *Clinical Science* 2001;100:539-542.
9. Knauth M, Ries S, Pohimann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *British Med J* 1997;314:701-705.
10. 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.
11. Honěk J, Januška J, Novotný Š, et al. Detekce dusíkových bublin po simulovaném ponoru potápěčů s foramen ovale patens. Kdy doporučit katetrizační uzávěr? *Interv Akut Kardiol* 2012;11:108-111.
12. Meier B. Closure of patent foramen ovale: Technique, pitfalls, complications and follow up. *Heart* 2005;91:444-448.
13. 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;97:1932-1937.
14. Honěk J, Šrámek M, Šefc L et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014 Mar 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jcin.2013.12.199.
15. Klingmann C, Rathmann N, Hausmann D, Bruckner T, Kern R. Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving Hyperb Med* 2012;42:146-150.
16. Gemp E, Blatteau JE, Pontier JM, et al. Preventive effect of pre-dive hydration on bubble formation in divers. *Br J Sports Med* 2009;43:224-228.
17. Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P, et al. Ascent rate, age, maximal oxygen uptake, adiposity, and circulating venous bubbles after diving. *J Appl Physiol* 2002;93:1349-1356.
18. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression Illness. *Lancet*. 2010;377:153-164.

## Komentář ke kontroverzím

# Uzavírat foramen ovale patens?

**Closure of foramen ovale patens?**  
**Comment on controversies**

Uzavěr foramen ovale patens (PFO) u pacientů po kryptogenní ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) je téma dlouhodobě diskutované mezi cévními neurology, do nedávné doby však pro rozhodování o způsobu léčby pacientů chyběla solidní data z randomizovaných studií. Publikované výsledky studií PC-Trial, CLOSURE a RESPECT byly jistým zklamáním, neboť sice shodně prokazovaly pozitivní trend ve prospěch okluze PFO oproti konzervativní terapii v prevenci rekurentní CMP, nicméně ani v jedné z těchto studií nebylo dosaženo statistické významnosti. V září letošního roku však byly publikovány výsledky dalších tří studií (CLOSE, REDUCE, RESPECT – prodloužená doba sledování), které nejen potvrdily pozitivní trendy předchozích prací, ale navíc dosáhly statistické významnosti [1–3]. Klíčem k takovému výsledku byly lepší výběr pacientů a prodloužená doba sledování.

Navzdory těmto pozitivním výsledkům však zůstávají v otázce indikace uzavěru PFO po kryptogenní CMP některé nejasnosti.

Vzhledem k dřívější době zahájení studií (2003 RESPECT, 2008 REDUCE, CLOSE) mají několik omezení, která se týkají etiologického vyšetření prodělané CMP a terapeutického režimu v konzervativní větvi. Příkladem je nedostatečná detekce paroxysmální fibrilace síní dlouhodobou monitorací, která je v dnešní době standardem. Do studií také mohli být zařazeni pacienti s výrazným aterosklerotickým postižením karotid (stenóza do 50 % ve studii REDUCE, resp. do 30 %

ve studii CLOSURE), u kterých je etiologický význam PFO na prodělané CMP málo pravděpodobný.

Účinnost uzavěru PFO v prevenci rekurentní CMP byla porovnávána s léčbou antiagregační a nikoli antikoagulační s nepodstatnou výjimkou ve studii RESPECT, kde bylo 19 % pacientů v konzervativní větvi léčeno warfarinem. Vzhledem k předpokládanému mechanismu vzniku CMP embolizací žilních trombů cestou PFO do mozku či tvorbou trombu *in situ* v kanále PFO s jeho následnou embolizací se antikoagulační terapie jeví jako logičtější varianta oproti terapii antiagregační. Ve studii CLOSE byla sice zvlášť vyloučena skupina pacientů léčených antikoagulancii, ale byla porovnávána s pacienty na antiagregační terapii a nikoli se skupinou po okluzi PFO. Pozorovaný rozdíl ve výskytu recidivy CMP pro malou velikost vzorku nedosáhl statistické významnosti. Studie také neodpovídají na otázku, jaká je účinnost uzavěru PFO ve srovnání s newarfarinovými antikoagulancii, která představují bezpečnější alternativu v antikoagulační léčbě.

Do studií mohli být randomizováni pacienti až do věku 60 let, průměrný věk činil 42,9–45,9 roku, což jsou hodnoty vyšší oproti typickému pacientovi s kryptogenní CMP, jak je známo z klinické praxe. Nicméně v subanalýze věkových podskupin přetrvával pozitivní efekt uzavěru PFO i v kategorii 46–59 let (REDUCE), resp. 46–60 let (RESPECT).

Uvedené studie tedy na některé otázky týkající se uzavěru PFO odpověděly, nadále však v této oblasti zůstává celá řada nejasností. Zvažovat uzavěr PFO u pacienta po iCMP bychom měli až po pečlivém vyšetření



**MUDr. Martin Šrámek**  
**Komplexní cerebrovaskulární**  
**centrum, ÚVN – VFN Praha**  
**Neurologická klinika 2. LF UK**  
**a FN Motol, Praha**

etiologie iktu se zvláštním zřetelem na dlouhodobou monitoraci srdeční akce (30 dní). Definitivní rozhodnutí o uzavěru PFO má vzejít ze společné diskuze neurologa, který převážně rozhoduje o indikaci, a kardiologa, který hodnotí proveditelnost výkonu, a samozřejmě po zohlednění přání pacienta. Pacienty odesíláme na kardiologické intervenční pracoviště s dostatečným počtem výkonů, a tedy nižším výskytem periprocedurálních komplikací.

Uzavěr PFO by měl i nadále zůstat nerutinní metodou sekundární prevence CMP indikovanou jen pro pečlivě vybranou skupinu pacientů.

### Literatura

1. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1022–32. doi: 10.1056/NEJMoa1610057.
2. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1033–42. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.
3. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. CLOSE Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1011–21. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.



similar to the mean maximum depth of dives of the control group at  $48 \pm 21$  m.

Those supposedly doing “conservative diving” were actually performing provocative dives.

Peter T. Wilmschurst, MB, ChB\*

\*Royal Stoke University Hospital  
Newcastle Road  
Stoke-on-Trent, Staffordshire ST4 6QG, England  
E-mail: peter.wilmschurst@doctors.org.uk

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.023>

© 2022 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

The author has reported that he has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

The author attests he is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the author's institution and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the Author Center.

#### REFERENCES

1. Honek J, Sránek M, Honek T, et al. Screening and risk stratification strategy reduced decompression sickness occurrence in divers with patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol Img*. 2022;15(2):181-189.
2. Wilmschurst P, Davidson C, O'Connell G, Byrne C. Role of cardiorespiratory abnormalities, smoking and dive characteristics in the manifestations of neurological decompression illness. *Clin Sci*. 1994;86:297-303.
3. Wilmschurst P, Bryson P. Relationship between the clinical features of neurological decompression illness and its causes. *Clin Sci*. 2000;99:65-75.
4. Smart D, Mitchell S, Wilmschurst P, Turner M, Banham N. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving Hyperb Med*. 2015;45(2):129-131.

#### REPLY: The So-Called “Conservative Diving” Was Highly Provocative



We thank Dr Wilmschurst for his thoughtful letter in response to our study.<sup>1</sup> Dr Wilmschurst has pioneered the research on patent foramen ovale (PFO) in divers. We would like to point out a few important factors to consider.

We agree that divers with a high-grade shunt PFO should dive conservatively, if they do not undergo catheter-based closure. We have published our experimental data on this topic previously, and it is also one of our conclusions in the present study.<sup>2</sup> The question that is yet to be answered is how conservative divers should be. We agree that limiting maximum depth to 15 m while using common air decompression algorithms is probably very safe, but there are no data to support this depth restriction. Also, limiting the discussion to maximum depth only is an oversimplification. Main factors to be considered are maximum depth, exposure time, ascent rate, safety stops, and number of repetitive dives. In the DIVE-PFO

(Decompression Illness Prevention in Divers with a Patent Foramen Ovale) registry, we recommended that divers stay within the limits of recreational diving (eg, 40 m maximum depth, no-decompression air dives), to preferably perform shallow dives, and avoid doing more than 2 dives within a single 24-hour period.

Dr Wilmschurst discusses in his letter a supplemental table that we provided to illustrate compliance with our recommendations. The number of dives/day ( $2.2 \pm 1.0$  vs  $2.7 \pm 1.3$ ), maximum depth of any dive during follow-up ( $44 \pm 23$  m vs  $64 \pm 27$  m), and self-reported compliance (75.5% vs 43.6%), all significantly differed between high-grade and closure groups, respectively. Moreover, it is important to note that the definition of unprovoked decompression sickness was strictly limited.<sup>3</sup> Thus, any symptoms after a dive exceeding the limits would not be considered as an endpoint. In fact, the mean maximum depth of the deepest dive preceding the endpoint event was 23 m! Therefore, we cannot agree with a statement that the divers were performing “provocative dives.”

We believe that the main message of our study remains clear: screening and risk stratification strategy is effective, and screening for PFO should be offered to any diver. If a diver is diagnosed with a high-grade shunt, a shared decision with the treating physician is to be made. Catheter-based closure is a safe and effective measure that is best reserved for divers that are unable to adapt to strict diving recommendations, for example, professionals. For the majority of divers, the options are to either quit diving or to proceed with conservative diving. Any guidelines for conservative diving will have to balance safety and restrictiveness.

Jakub Honek, MD, PhD\*

Martin Sránek, MD

Tomás Honek, MD, PhD

Josef Veselka, MD, PhD

\*Department of Cardiology

University Hospital Motol

V Úvalu 84

Prague 5 15006, Czech Republic

E-mail: jakub.honek@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.07.014>

© 2022 Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation

The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the Author Center.