

卵圆孔未闭与不明原因晕厥及癫痫的关联机制和干预策略

成嘉翔¹, 张义和²

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院心血管医学中心, 陕西 延安

收稿日期: 2025年7月7日; 录用日期: 2025年7月31日; 发布日期: 2025年8月8日

摘要

卵圆孔未闭(PFO)作为临床上一种常见的先天性心脏结构异常, 其在成年人中的发病率达20%~30%。已经有大量临床研究证实PFO与偏头痛、隐源性卒中、减压病、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等疾病存在关联, 近年来随着研究进一步深入, PFO疾病谱扩展至不明原因晕厥、癫痫等神经精神系统疾病, 但病因及发病机制未完全明确。本文系统综述PFO与不明原因晕厥、癫痫的流行病学关联、潜在机制及干预效果, 为临床上PFO合并不明原因晕厥、癫痫患者的诊断和治疗提供新的思路。

关键词

卵圆孔未闭, 不明原因晕厥, 癫痫, 反常栓塞, 封堵术

The Association Mechanism and Intervention Strategies between Patent Foramen Ovale and Unexplained Syncope and Epilepsy

Jiexiang Cheng¹, Yihe Zhang²

¹Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Cardiovascular Medicine Center of Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 7th, 2025; accepted: Jul. 31st, 2025; published: Aug. 8th, 2025

Abstract

Patent foramen ovale (PFO), as a common congenital cardiac structural abnormality in clinical

文章引用: 成嘉翔, 张义和. 卵圆孔未闭与不明原因晕厥及癫痫的关联机制和干预策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 577-583. DOI: 10.12677/acm.2025.1582269

practice, has an incidence rate of 20% to 30% among adults. A large number of clinical studies have confirmed that PFO is associated with diseases such as migraine, cryptogenic stroke, decompression sickness, and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In recent years, with further in-depth research, the disease spectrum of PFO has expanded to include neuropsychiatric disorders such as unexplained syncope and epilepsy, but the etiology and pathogenesis have not been fully clarified. This article systematically reviews the epidemiological association, potential mechanisms and intervention effects between PFO and syncope of unknown cause and epilepsy, providing new ideas for the diagnosis and treatment of patients with PFO combined with syncope of unknown cause and epilepsy in clinical practice.

Keywords

Patent Foramen Ovale, Unexplained Syncope, Epilepsy, Paradoxical Embolism, Occlusion Procedure

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵圆孔是胚胎期心脏房间隔形成的正常生理性通道, 该通道通常会在出生后一年完成生理性闭合, 如果超过三岁仍未完全闭合称之为卵圆孔未闭(Patent Foramen Ovale, PFO)。在成年人中 PFO 的发病率为 20%~30%, 是常见的先天性心脏结构异常之一[1][2]。虽然大部分 PFO 患者无明显症状, 但其作为“反常栓塞”的潜在通道导致右向左分流(right-to-left shunt, RLS), 已有大量研究证实与隐源性卒中、偏头痛、减压病等疾病的关系[3]-[5]。除了以上研究热点以外, 近年还有研究进一步揭示了 PFO 与不明原因的晕厥以及癫痫发作等多种神经系统发作性疾病的潜在关联[6]。因此探索两者之间的关系对优化此类患者的管理具有重要临床意义。本文通过系统综述 PFO 与不明原因的晕厥以及癫痫的流行病学证据、病理机制及干预效果, 结合诊断技术革新, 旨在为此类患者的诊疗提供循证依据, 并探讨未来研究方向。

2. PFO 与神经系统症状的关联机制

2.1. PFO 与不明原因晕厥

晕厥是指由于短暂性全脑血流灌注不足导致的突发性、短暂性意识丧失, 通常伴有肌张力丧失, 并能在短时间自行恢复, 一般无遗留神经系统功能障碍。在经过包括但不限于全面病史、体格检查和心电图等评估后, 原因尚不明确的晕厥, 将其定义为不明原因晕厥[7]。近几年有多项 PFO 与不明原因晕厥的相关研究受到广泛关注。2010 年一项国内的研究[8]报道了两例 PFO 合并咳嗽性晕厥的病例, 患者表现为剧烈咳嗽后出现晕厥, 在排除了其他原因导致晕厥的可能后, 研究人员考虑可能是由于 PFO 导致的晕厥, 其机制为患者剧烈咳嗽后右心房压力增加, 平时处于关闭状态的卵圆孔开放, 静脉血通过卵圆孔直接从右心房进入左心房, 混合的动静脉血进入脑循环, 造成短暂性脑缺氧, 从而导致晕厥。2016 年李茱等人的研究[9]发现, 共计 61 例不明原因晕厥患者, 经过检查其中 46 人诊断为 PFO, 发生率高达 75.4%, 显著高于正常人群的 20%~30%, 且发现大部分患者晕厥前有引起腹压增加的诱因(如剧烈咳嗽、运动、提重物、用力排便等)。一项 2022 年的 RCT 试验[10]发现, 52 例不明原因晕厥患者中 RLS 的发生率为 48.1%, 而对照组中仅为 21.2%, 回归分析结果显示 RLS 与不明原因晕厥之间存在明显相关性($OR = 1.988$; 95%CI

= 1.233~3.205; $P = 0.005$)。而已有研究表明, RLS 大多是由 PFO 导致的[11]。以上研究均提示 PFO 与不明原因晕厥高度相关, 但具体机制尚未完全明确。

关联机制

现有研究认为, PFO 引起不明原因晕厥可能与 PFO-RLS 有关, 并且有以下多种机制参与:

① 脑血管痉挛导致脑灌注不足

PFO 这一特殊病理状态的存在会产生右向左的分流, 使静脉血未经过肺循环的过滤, 直接经左心系统进入体循环。静脉血含有血管活性物质(如 5-羟色胺)以及各种微栓子, 可随心脏泵血进入颅内并引起颅内血管的痉挛, 导致大脑供血一过性不足出现晕厥症状[12]。同时 5-羟色胺还能通过激活血管平滑肌上的 5-羟色胺受体而发挥血管收缩作用, 从而导致部分病人出现头痛等症状, 这也是 PFO 相关偏头痛的可能机制之一。

② 低氧血症导致脑灌注不足

未经氧合的静脉血通过卵圆孔直接流入左心房, 与动脉血混合形成混合性动静脉血。混合后的血液含氧量较低, 供应至大脑后可引起短暂性的脑缺氧及供血不足, 导致晕厥症状的发生。2022 年美国经导管心血管治疗学术会议上一篇演讲明确支持 PFO 相关低氧血症导致不明原因晕厥的机制。

③ 反常栓塞导致灌注不足

国内外共识普遍将反常栓塞确立为 PFO 导致隐源性卒中的核心病理机制[13]。在静息状态下左心房平均压高于右心房, 但在剧烈运动、打喷嚏、咳嗽或执行屏气用力动作等特定条件下, 右心房的压力瞬间升高超过左心房, 导致 PFO 暂时开放使静脉血栓直接经左心系统进入体循环, 引发的脏器栓塞事件称为反常栓塞。目前认为脑是栓塞高发靶器官, 即栓子随动脉血流进入脑动脉并造成堵塞, 阻断部分脑组织的血液供应, 在引发卒中的同时使脑组织缺氧导致晕厥的发生[14]。

2.2. PFO 与癫痫

癫痫作为最常见的神经系统疾病之一, 由多种因素导致中枢神经系统损害, 癫痫发作具有反复性、发作性、短暂性的特点。截止目前, 癫痫发作与 PFO 相关性的研究较少, 仍然需要高质量的 RCT 试验来证实两者之间的关系。国内一项研究[15]将 1030 例神经系统发作性疾病患者分为癫痫组和非癫痫组, 其中癫痫组 PFO 阳性率高达 43.0%, 高于普通人群的 PFO 阳性率, 提示癫痫与 PFO 之间可能存在某些临床关联。Tang 等[16]的研究结果显示约 39.0%的癫痫患者检测出 PFO 阳性, 检出率明显高于非癫痫组患者(24.25%), 并且合并有 PFO 的癫痫患者发生偏头痛和耐药性癫痫的风险更高。这表明这两种疾病之间存在潜在关系。需要大型多中心研究来证实这一发现。

关联机制

① 反常栓塞

研究普遍认为, PFO 诱发癫痫的核心机制是反常栓塞。生理状态下, 静脉系统的微小栓子(包括血栓、气泡或脂肪颗粒)经右心进入肺动脉, 依靠毛细血管清除作用完成过滤; 存在 PFO 合并右向左分流时, 栓子可绕过肺循环直接进入左心系统, 并随动脉血流至脑组织。研究显示, 直径 $< 1\text{ mm}$ 的微小栓塞, 也可能破坏皮质-皮质下神经网络, 成为癫痫灶形成的基础[17]。

② 一过性低氧血症

当存在 PFO 时, 尤其在直立位或运动状态下, 动脉血氧饱和度可以下降 5%~10%, 称为直立性低氧血症。对神经功能呈现双重影响: 急性缺氧刺激迷走神经, 进而引发反射性晕厥发作; 慢性缺氧状态则可能降低癫痫发作阈值, 使癫痫发作频次增加。

3. PFO 相关神经系统症状的特征与诊断

3.1. 临床表现特点

PFO 相关晕厥与癫痫具有区别于其他病因的临床特征:

① 晕厥特点: 常与 Valsalva 动作(如剧烈咳嗽、排便用力、潜水等)相关。可见心悸或短暂视觉异常等前驱症状, 发作时常伴随面色苍白、出汗, 且恢复过程较为迅速。对于<50 岁患者, 若反复晕厥且常规心脑血管检查未见异常, 需高度警惕 PFO 相关晕厥。

② 癫痫特点: 发作多以局灶性发作为主, 可进展为全面性强直-阵挛发作。脑电图检查可见异常放电主要分布于后循环区域。值得关注的是, 部分合并 PFO 高危解剖因素(大分流量或房间隔瘤)的患者耐药症状更为突出[18]。

3.2. 诊断流程与检查方法

PFO 的诊断需结合心脏结构与功能, 同时需要排除其他病因导致的神经症状:

3.2.1. 初步筛查

① 经颅多普勒发泡试验(cTCD): 是筛查右向左分流的首选手段(敏感性大于 95%) [19], 通过静脉注射震荡生理盐水, 监测大脑中动脉微泡量来完成。根据微泡数量可进行分流分级, 其中中-大量分流对 PFO 具有诊断价值。

② 经胸超声心动图(cTTE): TTE 对 PFO 的检出率相对较低, 联合右心声学造影(发泡试验)及 Valsalva 动作, 其敏感性可提升至 80% [20]。

3.2.2. 确诊检查

经食道超声心动图(cTEE): TEE 基础上静脉注射造影剂提升成像质量, 可评估 PFO 的解剖特征及分流程度, 成为诊断 PFO 的金标准[21]。但检查过程中可能发生消化道出血或心律失常等并发症, 因此仅推荐用于初筛阳性的患者[22]。

3.2.3. 辅助检查

① 心电监测: 24 h 动态心电图可对心律失常性晕厥进行鉴别。

② 脑电图(EEG): 若出现局灶性慢波或癫痫样放电, 提示存在结构性脑损伤。

4. PFO 相关神经系统症状的干预策略

4.1. 药物治疗

PFO 治疗的基础是抗血栓形成, 适用于低风险或暂时不能手术的患者[23]:

① 抗血小板治疗: 首选阿司匹林或氯吡格雷, 用于无症状或症状轻微的患者。研究证实, 应用阿司匹林的患者, 卒中年复发率在 1.5%至 3%之间, 作用机制为不可逆抑制血小板环氧化酶-1, 进而抑制血小板的聚集。

② 抗凝治疗: 华法林或直接口服抗凝药(如利伐沙班、达比加群), 适用于合并深静脉血栓形成的患者。局限性: 药物治疗无法消除右向左分流, 对晕厥及癫痫的预防效果有限。

4.2. PFO 封堵术

对于高风险患者, 封堵术已成为其一线治疗方案:

① 适应证(基于最新指南): PFO 合并隐源性卒中或 TIA, 排除其他病因、由 PFO 反常栓塞导致晕厥或癫痫发作、中-大量右向左分流、合并高危解剖特征: 房间隔瘤、长隧道型 PFO 等[24]。

② 干预效果：一项国内研究[9]的结果显示共计 46 名 PFO 合并不明原因晕厥患者，其中 26 例患者行经皮 PFO 封堵治疗，经术后随访 1~6 个月，仅有 2 例患者晕厥复发，次数为 1 次。其余 20 例药物保守治疗患者，随访有 5 例复发晕厥，且次数均在 2 次以上。但结果差异无统计学意义，原因可能是样本量较少，且纳入研究的 PFO 患者并非全部为大量 RLS，实际结果有待大规模临床研究证实。国外的一项大型单中心临床研究[25]结果表明，PFO 封堵术不仅可以降低有不明原因脑缺血患者(卒中、TIA、MRI 缺血性损害)的复发风险，还能有效改善患者偏头痛、缺氧、不明原因晕厥以及感觉现象的症状。来自中南大学湘雅医院陈晓彬等的一项研究[26]发现，纳入同时存在大型右向左分流(RLS) PFO 与不明原因晕厥的患者共 111 人，其中封堵组($n = 91$)和非封堵组($n = 20$)，经过平均 31 个月的随访，封堵组仅 11% 患者出现晕厥复发，显著低于非封堵组(11.0% vs. 35%, $P = 0.018$)，结果表明 PFO 封堵术可以降低不明原因晕厥的复发率。同时还发现术前晕厥发作超过 5 次、高血压以及 12 个月随访时存在残余 RLS 是晕厥复发的危险因素。

5. 争议与未来研究方向

5.1. 现存争议问题

PFO 与神经症状相关性研究仍存在以下争议：

① PFO 封堵术的获益争议：2012~2013 年间三项随机对照试验(CLOSURE I、RESPECT、PC Trial)的结果显示，封堵术可显著降低卒中复发风险。但以上研究的主要终点均为卒中事件，晕厥或癫痫的获益证据仍不足[27] [28]。

② 偏头痛与癫痫的干预指征不足：研究显示，封堵术后约 70% 的偏头痛患者症状缓解，约 60% 的癫痫患者发作频次减少，但缺少随机对照试验证据支持，目前指南不推荐仅为改善偏头痛或癫痫症状而实施封堵术。

③ 反常栓塞的客观诊断困难：诊断需同时具备静脉系统栓子存在及右向左分流依据，但 80% 的病例难以确定栓子来源，诊断存在不确定性[29]。

5.2. 未来研究方向

突破研究局限需探索以下方向：① 新型标志物：研究血小板微粒、内皮微粒等与反常栓塞关联的分子标志物，以识别高危患者。② 可吸收封堵器：研究可降解的封堵器，明确其临床应用指征。③ 癫痫灶定位：应用脑电图与 MRI，研究 PFO 对癫痫网络的影响，建立关系的理论基础。④ 微创诊疗：优化机器人辅助封堵手术的操作，达到诊疗技术智能化、精准化。

6. 小结

PFO 是一种较为常见的先天性心脏结构异常，与不明原因晕厥及癫痫的相关性已经得到相关证实。机制包含反常栓塞引起的脑缺血、血流动力学紊乱、自主神经调节功能不足以及神经体液物质等因素。诊断需要综合发泡试验、经食道超声检查、影像学以及 RoPE 评分系统进行风险分级。

根据风险等级来制定治疗策略：对于高风险患者(存在中 - 大量分流、合并房间隔瘤、RoPE 评分 ≥ 7 分)，采用封堵术联合抗血小板治疗显著降低神经系统事件的复发率，改善患者的预后；低风险患者以药物作为主要治疗手段，治疗方案的制定通过多学科协作模式，综合考虑解剖学风险、临床症状以及患者本人意愿。

未来研究需要考虑三大方向：① 研发可吸收封堵器等新技术；② 开发详细的风险分层工具；③ 通过多样本量的 RCT 试验明确封堵术对晕厥与癫痫的预防复发效果。随着对 PFO 相关不明原因晕厥、癫

病病理机制的深入, 将进一步优化不明原因神经症状的诊疗流程, 提升患者的生活质量。

参考文献

- [1] Teshome, M.K., Najib, K., Nwagbara, C.C., Akinseye, O.A. and Ibebuogu, U.N. (2020) Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Current Problems in Cardiology*, **45**, Article 100392. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.08.004>
- [2] Messé, S.R., Gronseth, G.S., Kent, D.M., Kizer, J.R., Homma, S., Rosterman, L., *et al.* (2020) Practice Advisory Update Summary: Patent Foramen Ovale and Secondary Stroke Prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **94**, 876-885. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009443>
- [3] Shah, A.H., Horlick, E.M., Kass, M., Carroll, J.D. and Krasuski, R.A. (2024) The Pathophysiology of Patent Foramen Ovale and Its Related Complications. *American Heart Journal*, **277**, 76-92. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.08.001>
- [4] Liu, K.M., Wang, B.Z., Hao, Y.S., Song, S. and Pan, M. (2020) The Correlation between Migraine and Patent Foramen Ovale. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 543485. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.543485>
- [5] 宋维伟, 陈金波, 田荣娜, 等. 偏头痛与卵圆孔未闭的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 326-330.
- [6] Ravi, D., Parikh, R.V., Aboulhosn, J.A. and Tobis, J.M. (2024) Patent Foramen Ovale and Coronary Artery Spasm: A New Patent Foramen Ovale-Associated Condition that May Explain the Mechanism of Vasospastic Angina. *Cardiology Clinics*, **42**, 559-571. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2024.02.003>
- [7] Shen, W.K., Sheldon, R.S., Benditt, D.G., Cohen, M.I., Forman, D.E., Goldberger, Z.D., *et al.* (2017) 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope. *Heart Rhythm*, **14**, e155-e217. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.004>
- [8] 邢英琦, 王小丛, 靳航, 等. 先天性卵圆孔未闭致咳嗽性晕厥 2 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(8): 758-759.
- [9] 李茉, 贾蕊, 石玉杰, 等. 不明原因晕厥与心脏卵圆孔未闭高度相关[J]. 中国临床神经科学, 2016, 24(3): 328-331.
- [10] Liu, D., Chen, K.Y., Gong, J., Huang, L., Dong, X., Wan, Q., *et al.* (2022) Right-to-Left Shunts in Unexplained Syncope: An Age- and Sex-Matched Case-Control Study. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **12**, 3592-3602. <https://doi.org/10.21037/qims-21-1060>
- [11] Maloku, A., Hamadanchi, A., Franz, M., Dannberg, G., Günther, A., Klingner, C., *et al.* (2021) Patent Foramen Ovale—When to Close and How? *Herz*, **46**, 445-451. <https://doi.org/10.1007/s00059-021-05061-y>
- [12] Dowson, A., Mullen, M.J., Khan, A.A., Rickards, A., Peatfield, R., Muir, K., *et al.* (2009) Response to Letter Regarding Article, “Migraine Intervention with Starflex Technology (MIST) Trial”. *Circulation*, **119**, E194. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.796896>
- [13] Huber, C., Wachter, R., Pelz, J. and Michalski, D. (2022) Current Challenges and Future Directions in Handling Stroke Patients with Patent Foramen Ovale—A Brief Review. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 855656. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.855656>
- [14] Maggiore, P., Bellinge, J., Chieng, D., White, D., Lan, N.S.R., Jaltotage, B., *et al.* (2019) Ischaemic Stroke and the Echocardiographic “Bubble Study”: Are We Screening the Right Patients? *Heart, Lung and Circulation*, **28**, 1183-1189. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.07.007>
- [15] 徐扬舟, 李亚萍, 阳衡, 等. 神经系统发作性疾病与卵圆孔未闭关系的临床研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(24): 3018-3021.
- [16] Tang, Y.S., Ji, S.M., Li, H., *et al.* (2023) Association of Patent Foramen Ovale with Epilepsy: A Hospital-Based Case Control Study. *Epilepsia Open*, **8**, 1075-1083. <https://doi.org/10.1002/epi4.12787>
- [17] Turner, J.V. (2012) Seizure and Embolic Stroke Secondary to Patent Foramen Ovale in a Migrant Girl. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, **3**, 405-407. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.102644>
- [18] Ueno, Y. (2023) Editorial Commentary: Atrial Septal Aneurysm as a Risk Factor for Ischemic Stroke with Patent Foramen Ovale. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **33**, 334-335. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.05.003>
- [19] Palazzo, P., Heldner, M.R., Nasr, N. and Alexandrov, A.V. (2024) Transcranial Doppler with Microbubbles: Screening Test to Detect and Grade Right-to-Left Shunt after an Ischemic Stroke: A Literature Review. *Stroke*, **55**, 2932-2941. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.124.046907>
- [20] Chaturvedi, A., Moroni, F., Axline, M., Tomdion, A., Mojadidi, M.K. and Gertz, Z. (2023) Comparative Evaluation of Intracardiac, Transesophageal, and Transthoracic Echocardiography in the Assessment of Patent Foramen Ovale: A Retrospective Single-Center Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **102**, 1348-1356.

- <https://doi.org/10.1002/ccd.30825>
- [21] Tian, L., Zhang, M., Nie, H.J., *et al.* (2023) Contrast-Enhanced Transcranial Doppler versus Contrast Transthoracic Echocardiography for Right-to-Left Shunt Diagnosis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **37**, 1145-1151. <https://doi.org/10.1007/s10877-023-00979-6>
- [22] Yang, X.X., Wang, H., Wei, Y.J., *et al.* (2020) Diagnosis of Patent Foramen Ovale: The Combination of Contrast Transcranial Doppler, Contrast Transthoracic Echocardiography, and Contrast Transesophageal Echocardiography. *BioMed Research International*, **2020**, Article 8701759. <https://doi.org/10.1155/2020/8701759>
- [23] Homma, S., Sacco, R.L., Di Tullio, M.R., Sciacca, R.R. and Mohr, J.P. (2002) Effect of Medical Treatment in Stroke Patients with Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*, **105**, 2625-2631. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017498.88393.44>
- [24] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 卵圆孔未闭规范化诊疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(4): 369-383.
- [25] Lanzone, A.M., Albiero, R., Boldi, E., Safari, D., Serafin, P., Lussardi, G., *et al.* (2023) Clinical and Echocardiographic Outcomes after Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale: A Single Center Experience. *Minerva Cardiology and Angiology*, **71**, 157-164. <https://doi.org/10.23736/s2724-5683.21.05609-x>
- [26] Wang, X.W., Liu, X.W., Zheng, L.L., *et al.* (2023) Correlation between Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure and Recurrence of Unexplained Syncope. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1104621. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1104621>
- [27] Furlan, A.J., Reisman, M., Massaro, J., Mauri, L., Adams, H., Albers, G.W., *et al.* (2012) Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *New England Journal of Medicine*, **366**, 991-999. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009639>
- [28] Meier, B., Kalesan, B., Mattle, H.P., Khattab, A.A., Hildick-Smith, D., Dudek, D., *et al.* (2013) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *New England Journal of Medicine*, **368**, 1083-1091. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1211716>
- [29] Yan, C.W. and Li, H. (2021) Preliminary Investigation of *in Situ* Thrombus within Patent Foramen Ovale in Patients with and without Stroke. *Journal of the American Medical Association*, **325**, 2116-2118. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4359>