



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ», Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΥ
ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΑ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ**

ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2015



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ», Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΥ
ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΑ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ**

ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2015

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κατσάνος Αριστείδης: 28-7-2011

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 721^α/11-10-2011

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Γιαννόπουλος Σωτήριος, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Κυρίτσης Αθανάσιος, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Τσιβγούλης Γεώργιος, Λέκτορας Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 8-2-2012

«Η συμβολή του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στη διερεύνηση των ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 782^α/13-11-2015

| | |
|------------------------------|--|
| Βούλγαρης Σπυρίδων | Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Γουδέβενος Ιωάννης | Καθηγητής Παθολογίας –Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Κυρίτσης Αθανάσιος | Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Γιαννόπουλος Σωτήριος | Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Τσιβγούλης Γεώργιος | Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. |
| Κοσμίδου Μαρία | Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Τατσιώνη Αθηνά | Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 30-11-2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος



ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου και την πιο συχνή αιτία αναπηρίας παγκοσμίως.

Μεγάλες πρόοδοι έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια τόσο στην πρωτογενή όσο και δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, με αποτέλεσμα τη μείωση της επίπτωσης τόσο των πρωτοεμφανιζόμενων επεισοδίων όσο και των υποτροπών τους. Επίσης τεράστια πρόοδος έχει συντελεστεί τις τελευταίες δεκαετίες στην επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, τόσο με τη χορήγηση της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης όσο και με τη χρήση των νεότερων συσκευών ενδαγγειακής επαναιμάτωσης, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της αναπηρίας. Τέλος, σημαντική πρόοδος έχει πραγματοποιηθεί και στις τεχνικές απεικόνισης με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας και των άλλων απεικονιστικών μέσων, τα οποία μπορούν να διακρίνουν πλέον με μεγάλη ακρίβεια την παρουσία ενός ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από τις πρώτες ώρες της εγκατάστασής του, να το διαχωρίσουν από τις άλλες παθολογικές οντότητες, να κατευθύνουν τις θεραπευτικές επιλογές και να αποκαλύψουν σε πολλές περιπτώσεις τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό.

Παρά τις προαναφερθείσες προόδους που συνέβησαν στις απεικονιστικές μεθόδους και παρά την διαρκώς αυξανόμενη –με εκθετικούς ρυθμούς– γνώση μας για την παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής ισχαιμίας, σε ένα σημαντικό ποσοστό των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δεν ανευρίσκεται τελικά ο υποκείμενος μηχανισμός που οδήγησε στο επεισόδιο αυτό. Στα πλαίσια της διερεύνησης των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στα οποία δεν ανευρέθηκε αιτία παρά τον πλήρη και εκτεταμένο κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο, οι ασθενείς υποβάλλονται και σε εξέταση με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα προς ανεύρεση πιθανών εμβολογόνων εστιών.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνήσει το ποσοστό των ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό στους οποίους παρουσιάζονται ευρήματα κατά τη διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και να παρουσιάσει τον αντίκτυπο των ευρημάτων αυτών στη θεραπευτική αντιμετώπιση και δευτερογενή πρόληψη.

Την εκπόνηση της παρούσας διατριβής την οφείλω στον επιβλέποντα και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κ. Σωτήριο Γιαννόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον οποίο ευχαριστώ θερμά τόσο για τη διηλεκτική καθοδήγηση και υποστήριξη του όσο και για την αμέριστη εμπιστοσύνη του στις δυνατότητές μου ήδη από τα προπτυχιακά έτη των σπουδών μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κ. Γεώργιο Τσιβγούλη για τη σημαντική και πολύπλευρη συμβολή του, τη διαμεσολάβησή του με τη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου του Τενεσί των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, και την παραχώρηση πολύτιμων δεδομένων από ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη Β' Νευρολογική κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο «Αττικόν». Θέλω να εκφράσω επίσης τις ευχαριστίες και την εκτίμησή μου στον Καθηγητή Νευρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Διευθυντή της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Αθανάσιο Κυρίτση για την ουσιαστική παρουσία και ενεργό συμβουλευτική του ως μέλους της τριμελούς επιτροπής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον κ. Δημήτριο Πατσούρα, Διευθυντή ΕΣΥ της Καρδιολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Χατζηκώστα», για την ευγενική και απρόσκοπτη παραχώρηση του δεκαετούς αρχείου του από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Κωνσταντίνο Παππά, Διευθυντή ΕΣΥ της Β' Καρδιολογικής κλινικής του

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την άψογη συνεργασία κατά τη διερεύνηση των ασθενών με ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που νοσηλεύτηκαν στη Νευρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και την προθυμία του στη διετέλεση εξετάσεων με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο της παρούσας διατριβής. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους ειδικούς Καρδιολόγους κ. Αλεξάνδρα Φρογκουδάκη, κ. Αγαθή Βρεττού, κ. Ιγνάτιο Οικονομίδη, Ιωάννη Παρίση και Ιωάννη Παρασκευαΐδη για την πραγματοποίηση των εξετάσεων με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και 24ωρο Holter ρυθμού κατά τη διερεύνηση των ασθενών με εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής που νοσηλεύτηκαν στη Β' Νευρολογική κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο «Αττικών». Επίσης, ευχαριστίες οφείλω στη Νευρολόγο κ. Rohini Bhole και στον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Andrei V. Alexandrov του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου του Τενεσί για την ευγενική παραχώρηση δεδομένων ασθενών με εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής που υπεβλήθησαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη οφείλω επίσης στις συναδέλφους ειδικευόμενες Νευρολογίας της Β' Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικών» κ. Χρυσούλα Λιαντινιώτη, Ανδρομάχη Ρουσοπούλου, Μαρία Χονδρογιάννη και Χριστίνα Ζόμπολα για την ανιδιοτελή βοήθειά τους κατά τη συλλογή των δεδομένων των εξετάσεων ασθενών με ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω και σε όλους τους ειδικούς και ειδικευόμενους Νευρολόγους της Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, και ειδικότερα στην κ. Αηδονιώ Φιολάκη για τη διατήρηση της βάσης δεδομένων των ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που νοσηλεύτηκαν κατά το έτος 2014 και από την οποία εντοπίστηκαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα κατά την περίοδο αυτή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής και συγκεκριμένα τον κ. Σπυρίδωνα Βούλγαρη, Καθηγητή Νευροχειρουργικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον κ. Ιωάννη Γουδέβενο, Καθηγητή Καρδιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, την κ. Μαρία Κοσμίδου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την κ. Αθηνά Τατσιώνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη οφείλω στην οικογένεια μου, σα σύνολο και σε κάθε μέλος αυτής ξεχωριστά, τόσο για την αδιάκοπη υποστήριξη της κατά τη διάρκεια όλων των σπουδών μου μέχρι σήμερα όσο και για την εμφύσηση της αγάπης προς τη μάθηση και τη γνώση από τα παιδικά μου χρόνια. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αδερφό μου Κωνσταντίνο Κατσάνο για την υποστήριξη και τις συμβουλές του καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας διατριβής, καθώς και τον πατέρα μου Χαρίλαο Κατσάνο για την προσεκτική φιλολογική επιμέλεια του τελικού κειμένου. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύντροφό μου Μαριάννα Ζήκου, τόσο για την επιμέλεια των εικόνων της παρούσας διατριβής, όσο και για την υποστήριξή της και τις αμέτρητες ώρες μουσικής συνακρόασης κατά τη διάρκεια της συγγραφής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|---|------------|
| A. ΠΡΟΛΟΓΟΣσελ. 1-4 | σελ. 1-4 |
| B. ΕΙΣΑΓΩΓΗσελ. 9-32 | σελ. 9-32 |
| 1.1 Η χρήση του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στην Ιατρική κλινική πράξη | |
| 1.2 Η διαδικασία και η τεχνική της εξέτασης με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα | |
| 1.3 Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια: Ορισμοί και Αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση | |
| 1.4 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Αδιευκρίνιστης Αιτιολογίας: Ορισμοί, συστήματα ταξινόμησης, διαγνωστική προσέγγιση, επιδημιολογικά δεδομένα | |
| Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ. | |
| 2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙσελ. 35-43 | σελ. 35-43 |
| 2.1 Μεθοδολογία της αναδρομικής μελέτης για την ανεύρεση της συσχέτισης της ηλικίας και του φύλου με τον επιπολασμό των ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και με τις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης. | |
| 2.2 Μεθοδολογία της προοπτικής μελέτης για την αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας του διοισοφαγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος και της επίπτωσης του στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής | |
| 2.3 Μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης για τη διαγνωστική ακρίβεια του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο | |
| 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑσελ. 44-58 | σελ. 44-58 |
| 3.1 Αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης για την ανεύρεση της συσχέτισης της ηλικίας και του φύλου με τον επιπολασμό των ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και με την επίπτωσή τους στις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης. | |

3.2 Αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης για την αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος και της επίπτωσης του στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής

3.3 Αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης για τη διαγνωστική ακρίβεια του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....σελ. 59-97

4.1 Αθηρωματικές αλλοιώσεις στην ανιούσα αορτή και στο αορτικό τόξο σε ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

4.2 Η παρουσία σύνθετων αθηρωματικών αλλοιώσεων στην κατιούσα θωρακική αορτή και ο κίνδυνος παλίνδρομου εμβολισμού σε ασθενείς με κρυπτογενή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

4.3 Αιτιολογική συσχέτιση και κλινική σημασία της εύρεσης ανοικτού ωοειδούς τρήματος και ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε ασθενείς με κρυπτογενές Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

4.4 Η κλινική σημασία της ανεύρεσης ενδοκαρδιακών όγκων σε ασθενείς με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

4.5 Άλλα παθολογικά ευρήματα που ανευρίσκονται στους κόλπους κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ. 98-99

Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ (στα Ελληνικά).....σελ. 100-103

E. ABSTRACT (in English).....σελ. 104-106

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ. 107-136

Z. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....σελ. 137-145

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η χρήση του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στην Ιατρική κλινική πράξη.

Το 1976 περιγράφηκε η πρώτη προσπάθεια διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος (transesophageal echocardiography, TEE) με τη χρησιμοποίηση ενός αισθητήρα υπερήχων μονού κρυστάλλου, ο οποίος ήταν στερεωμένος σε ένα ομοαξονικό καλώδιο που διέρχονταν εντός του οισοφάγου (1). Στη συνέχεια ο ηχοβολέας των υπερήχων προσαρτήθηκε σε τροποποιημένα γαστροσκόπια, με πραγματοποίηση μηχανικής σάρωσης των τομών (1). Μια σημαντική εξέλιξη στην ιστορία του διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφήματος ήρθε στις αρχές της δεκαετίας του 1980, όταν εισήχθησαν ηχοβολείς συγχρονισμένης συστοιχίας που ήταν ακόμη μικρότεροι σε μέγεθος και μπορούσαν να συνδεθούν με πιο ευέλικτα ενδοσκόπια (2). Σήμερα οι διαθέσιμοι διοισοφάγειοι υπερηχοκαρδιογράφοι είναι μικρές συσκευές (4 έως 7 mm σε διάμετρο) και οι ηχοβολείς τους είναι πλήρως εξοπλισμένοι με δυνατότητες Doppler. Μετά τους αρχικούς ηχοβολείς μονής τομής, που επέτρεπαν τη σάρωση σε ένα μόνο (εγκάρσιο) επίπεδο, ηχοβολείς διπλών τομών αναπτύχθηκαν και είναι πλέον διαθέσιμοι σε όλα τα μηχανήματα διοισοφάγειων υπερηχοκαρδιογράφων (3).

Λόγω των εικόνων υψηλότερης ευκρίνειας, που προσφέρονται από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, διάφορα φαινόμενα, όπως η αυτόματη ηχωαντίθεση (spontaneous echo contrast), παρατηρούνται πολύ πιο συχνά σε σχέση με τη διαθωρακική απεικόνιση. Πολύ λεπτομερείς ανατομικές δομές που γίνονται εμφανείς στις εξετάσεις με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, όπως δέσμες μυών στους κόλπους και η παρουσία λιπώδους ιστού, πρέπει να αναγνωρίζονται και να διαφοροποιούνται από θρόμβους, εκβλαστήσεις και μάζες. Αν και το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα υπήρξε ένα καθοριστικό βήμα προς τα εμπρός στη διαγνωστική απεικόνιση της καρδιάς και των αγγείων, υπάρχει το ενδεχόμενο για σοβαρές παρερμηνείες. Επειδή ανακριβής ερμηνεία των παρεχόμενων εικόνων μπορεί να

οδηγήσει σε λανθασμένες διαγνώσεις και ακατάλληλες κλινικές αποφάσεις, η ύπαρξη έμπειρων χειριστών είναι ουσιαστική για την επιτυχημένη πραγματοποίηση και ερμηνεία μιας εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (4).

Σε γενικές γραμμές, η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφο εκτελείται, όταν αναμένεται να προστεθούν σημαντικές πληροφορίες στα δεδομένα που προκύπτουν από τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία. Ο διοισοφάγειος υπέρηχοκαρδιογράφος δεν προσφέρει μόνο εικόνα υψηλότερης ανάλυση σε σύγκριση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, αλλά και τη δυνατότητα απόκτησης εικόνων από τις καρδιακές και αγγειακές περιοχές που δεν είναι συνήθως προσβάσιμες από τη διαθωρακική εξέταση (3). Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα γίνεται επίσης, όταν το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα είναι είτε αδύνατο (πχ. κατά τη διάρκεια θωρακοχειρουργικής επέμβασης) είτε αποτυγχάνει να παράσχει διαγνωστικές πληροφορίες, λόγω ανεπαρκούς ποιότητας εικόνας (παχυσαρκία, εμφύσημα, παραμορφώσεις στο στήθος, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση θώρακος ή χρήση μηχανικού αερισμού) (3). Οι κυριότερες κλινικές ενδείξεις για μελέτη με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 1 και είναι:

Πίνακας 1. Οι κυριότερες κλινικές ενδείξεις προς διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

-
1. Η ανεύρεση εμβολογόνων εστιών
 2. Η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας και των επιπλοκών της
 3. Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων και όγκων παρακείμενων δομών
 4. Η διάγνωση διαχωρισμού αορτής/ ανευρύσματος αορτής
 5. Η αξιολόγηση της λειτουργίας των προσθετικών βαλβίδων
-

- Η ανεύρεση εμβολογόνων εστιών, κυρίως σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο για το οποίο δεν μπορεί να ανευρεθεί η εμβολογόνος εστία. Η ένδειξη αυτή

χρήσης του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος είναι η πιο συχνή κλινική ένδειξη και αναπτύσσεται εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο του Γενικού μέρους, καθώς και στα επιμέρους κεφάλαια του Ειδικού μέρους της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

- Η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας και των επιπλοκών της, καθώς το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, θεωρείται η εξέταση εκλογής για την ανεύρεση των εκβλαστήσεων και είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον αποκλεισμό της ενδοκαρδίτιδας σε ασθενείς με αρνητικές καλλιέργειες και άτυπα κλινικά ευρήματα. Η ευαισθησία της απεικόνισης εκβλαστήσεων με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα είναι 60-77%, ενώ αυξάνεται σε 96% με την διοισοφαγική απεικόνιση (5). Η διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία είναι επίσης ανώτερη από τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία για την ανίχνευση των αποστημάτων, μια επιπλοκή της ενδοκαρδίτιδας που συνήθως συνοδεύεται από μια πιο δυσμενή κλινική πορεία. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος στην εύρεση εκβλαστήσεων βρέθηκαν να είναι 28% και 90% αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για την ευαισθησία και ειδικότητα της διοισοφάγιας απεικόνισης είναι 78% και 100% (5).
- Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων (μυξώματα κόλπου) και άλλων μαζών δίπλα στην καρδιά (όπως όγκοι του πνεύμονα και του μεσοθωρακίου). Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα παρέχει σημαντικά ανατομικά δεδομένα (όπως την παρουσία κύστεων, τα σημεία προσαρμογής του όγκου, πληροφορίες για πιθανή συμπίεση ή διήθηση των παρακείμενων καρδιαγγειακών δομών), που μπορεί να είναι χρήσιμα τόσο για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μαζών, όσο και για τις θεραπευτικές αποφάσεις.
- Η διάγνωση του διαχωρισμού της αορτής, καθώς το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι ένα καθιερωμένο εργαλείο που μπορεί να παρέχει ταχεία και αξιόπιστη διάγνωση σε περίπτωση κλινικής υποψίας αορτικού

διαχωρισμού και το οποίο μπορεί να πραγματοποιηθεί παρά την κλίνη του ασθενούς και σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, με ένα σχετικά μικρό οικονομικό κόστος σε αντίθεση με τις υπόλοιπες απεικονιστικές μεθόδους (αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία). Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 1139 ασθενών που προήλθαν από 16 μελέτες η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα φάνηκε να είναι εξίσου αξιόπιστη σε σχέση με τη μαγνητική ή την αξονική αγγειογραφία για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό του διαχωρισμού της θωρακικής αορτής, με 98% ευαισθησία (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 95-99%) και 95% ειδικότητα (95%ΔΕ: 92-97%) (6).

- Η αξιολόγηση της λειτουργίας των προσθετικών βαλβίδων, και κυρίως των μηχανικών, καθώς οι διαγνωστικές πληροφορίες της διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας στις περιπτώσεις αυτές είναι περιορισμένες λόγω των προβλημάτων της εξασθένησης του σήματος και της παρουσίας σκιάσεων.
- Η εξέταση ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, καθώς αυτοί οι ασθενείς είναι συχνά διασωληνωμένοι ή έχουν τραυματισμούς και χειρουργικές τομές που περιορίζουν την πρόσβαση του ηχοβολέα στη θωρακική περιοχή και συνεπώς τη διαθωρακική απεικόνιση. Σε μια μελέτη κοόρτης 121 ασθενών, που νοσηλευόταν σε μονάδες εντατικής θεραπείας στην Αμερική, η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα προσέφερε επιπρόσθετες πληροφορίες σε 38 ασθενείς (32%), με αποτέλεσμα την κατάλληλη χειρουργική επέμβαση σε 22 περιπτώσεις (7).
- Σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες, για την εκτίμηση των κολποκοιλιακών δομών και των αιματικών ροών μεταξύ των δεξιών και αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων σε παιδιά και ενήλικους με ανατομικές παραλλαγές, όπως πχ. μεσοκολπική επικοινωνία, ανοικτό ωοειδές τρήμα, επικοινωνία διαμέσου των πνευμονικών φλεβών, ανοικτό αρτηριακό πόρο και στένωση του ισθμού της αορτής. Η χρησιμότητα του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος μπορεί επίσης να επεκταθεί τόσο κατά τη διάρκεια, όσο και μετά από μία διορθωτική επέμβαση των

παραπάνω ανατομικών ανωμαλιών, τόσο για την αξιολόγηση της μετα-επεμβατικής λειτουργίας των κοιλιών και των λοιπών ανατομικών δομών, όσο και για τον προσδιορισμό των μετα-επεμβατικών υπολειμματικών διαφυγών, αποφράξεων, και βαλβιδικών ανεπαρκειών (5).

- Κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών ή άλλων επεμβάσεων χρησιμοποιείται ευρέως από τους αναισθησιολόγους και τους χειρουργούς, καθώς επίσης και στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η ολική και τμηματική συστολική λειτουργία της κοιλίας μπορεί να παρακολουθείται συνεχώς με τον τρόπο αυτό χωρίς εισβολή στο χειρουργικό πεδίο. Επίσης, η προσθήκη του έγχρωμου Doppler στην εξέταση έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τις παραδοσιακές διαδικασίες για την διεγχειρητική αξιολόγηση της επάρκειας της βαλβιδοπλαστικής μιτροειδούς ή τριγλώχινας βαλβίδας. Η διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία είναι επιπλέον μια πολύτιμη τεχνική για την αξιολόγηση της μορφολογίας και της λειτουργικότητας των αναστομάσεων των πνευμονικών αγγείων (αρτηριών και φλεβών) μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, ενώ υπάρχουν σποραδικές αναφορές στη βιβλιογραφία για τη χρησιμοποίηση του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος ως οδηγού κατά τη διάρκεια βαλβιδοπλαστικής με μπαλόνι, τοποθέτησης βηματοδότη και ενδομυοκαρδιακής βιοψίας (5).
- Στην απεικόνιση των εγγύς τμημάτων των στεφανιαίων αρτηριών με τη βοήθεια του έγχρωμου Doppler. Η τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία μπορεί να παράγει εγκάρσιες τομές και να ανακατασκευάσει τρισδιάστατες (3-D) εικόνες. Η αριστερή κύρια, πρόσθια κατιούσα, περισπωμένη, και δεξιά στεφανιαία αρτηρία οπτικοποιήθηκαν με 3D διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία σε ποσοστά 100%, 100%, 98% και 72% αντιστοίχως σε μια σειρά 46 ασθενών, με την ευαισθησία και την ειδικότητα της 3-D ηχοκαρδιογραφίας στην ανίχνευση σημαντικής στένωσης (>50%) στους παραπάνω κλάδους να είναι 84% και 97% αντιστοίχως (8). Προς το παρόν, ωστόσο, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα δεν χρησιμοποιείται ευρέως για τη

διαγνωστική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών, καθώς η κλινική του αξία δεν έχει ακόμη σαφώς προσδιοριστεί.

1.2 Η διαδικασία και η τεχνική της εξέτασης με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

Σε αντίθεση με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια επεμβατική διαδικασία και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας, ενώ θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ειδικά εκπαιδευμένους ιατρούς (3). Η εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερικούς ή σε νοσηλεύομενους ασθενείς στο υπερηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο, το χειρουργείο, ή σε οποιαδήποτε άλλη θέση, όπου ο απαραίτητος εξοπλισμός είναι διαθέσιμος. Μια μελέτη με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να προηγείται της μελέτης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, όσες φορές αυτό είναι δυνατόν (3).

Ο ασθενής πρέπει να είναι νηστικός για τουλάχιστον τέσσερις ώρες πριν την εξέταση, ενώ ένα πλήρες ιστορικό για συμπτώματα δυσφαγίας ή άλλης γαστροοισοφαγικής νόσου πρέπει να λαμβάνεται πριν την έναρξη της εξέτασης. Όγκοι του οισοφάγου, στενώσεις, εκκολπώματα, κίρσοι, όπως και διατρήσεις κοίλων οργάνων, θεωρούνται γενικά ως αντενδείξεις για τη διενέργεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Επίσης, το ιστορικό θεραπευτικής ακτινοβολίας του θώρακα και σοβαρής νόσου της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (που απαγορεύει επαρκή κάμψη του αυχένα) είναι σχετικές αντενδείξεις. Αν και η λήψη αντιπηκτικής δεν αποτελεί από μόνη της αντένδειξη για τη διενέργεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφο (3), η εξέταση δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοκυτοπενία ($<50.000/\text{mL}$), με αυξημένο INR >4 , ή παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής aPTT > 150 δευτερόλεπτα (9).

Τεχνητές οδοντοστοιχίες, εάν υπάρχουν, πρέπει να απομακρύνονται και έπειτα να χορηγείται τοπική φαρυγγική αναισθησία (3). Η εξέταση πραγματοποιείται με τον ασθενή ξύπνιο και στην αριστερή πλευρική θέση κατάκλισης, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αναρρόφησης. Άλλες θέσεις (δεξιά πλάγια, καθιστή ή μπρούμυτα) είναι επίσης δυνατές. Θα

πρέπει ωστόσο σε κάθε περίπτωση να αποφεύγεται κάθε συστηματική κατασταλτική προ-νάρκωση πριν την έναρξη της εξέτασης, όταν ο ασθενής είναι επαρκώς συνεργάσιμος (3).

Ανεξάρτητα από την συγκεκριμένη ένδειξη για την οποία πραγματοποιείται η εξέταση, μια ολοκληρωμένη μελέτη με διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα πρέπει πάντοτε να εξετάζει το σύνολο των περιοχών της καρδιάς και όλα τα μεγάλα αγγεία που μπορούν να απεικονιστούν (3). Αρκετές τομογραφικές λήψεις πραγματοποιούνται συνήθως κατά τη διάρκεια μιας πλήρους εξέτασης με διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφο, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει την απεικόνιση όλων των καρδιακών κοιλοτήτων, τις καρδιακές βαλβίδες, καθώς και τα μεγάλα αγγεία (10). Κάθε τομογραφική λήψη καθορίζεται από τη θέση του ηχοβολέα στον οισοφάγο. Η τυπική εξέταση με διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα πάντα περιλαμβάνει τρία διαδοχικά μεγάλα στάδια:

1. τη διαγαστρική προσπέλαση (ηχοβολέας στη γαστρική θέση)
2. την ενδεδλεγή διαιοσφάγεια προσπέλαση (ηχοβολέας μέσα στον οισοφάγο), η οποία μπορεί να διαιρεθεί περαιτέρω εννοιολογικά σε (i) κατώτερη διαιοσφαγική, κυρίως για την απεικόνιση των κοιλιών, και στην (ii) ανώτερη διαιοσφαγική, κυρίως για την απεικόνιση των βαλβίδων, των κόλπων, και των μεγάλων αγγείων. Αυστηρώς καθορισμένες θέσεις για τον ηχοβολέα κατά τη διάρκεια της διαιοσφάγειας προσπέλασης δεν υπάρχουν, δεδομένου ότι αυτές ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και συνεπώς πρέπει κάθε φορά να αναπροσαρμόζονται για καθεμία λήψη.
3. την εξέταση της αορτής (11).

Οι διαθέσιμοι ηχοβολείς των σύγχρονων διαιοσφάγειων υπερηχοκαρδιογράφων επιτρέπουν τόσο δισδιάστατη (2D) όσο και τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση, όπως λειτουργίες M-mode, φασματικού Doppler και έγχρωμης Doppler λειτουργίας (10). Η 2D απεικόνιση παρέχει μια λεπτή τομογραφική εικόνα, με κάθε προβολή να ορίζεται από τη θέση του ηχοβολέα μέσα στον οισοφάγο. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται για να απεικονίσει τις ανατομικές δομές της καρδιάς και την κίνηση τους σε πραγματικό χρόνο. Η 3D απεικόνιση έχει αναπτυχθεί για να ξεπεραστούν τα μειονεκτήματα των 2D τομογραφικών απεικονίσεων.

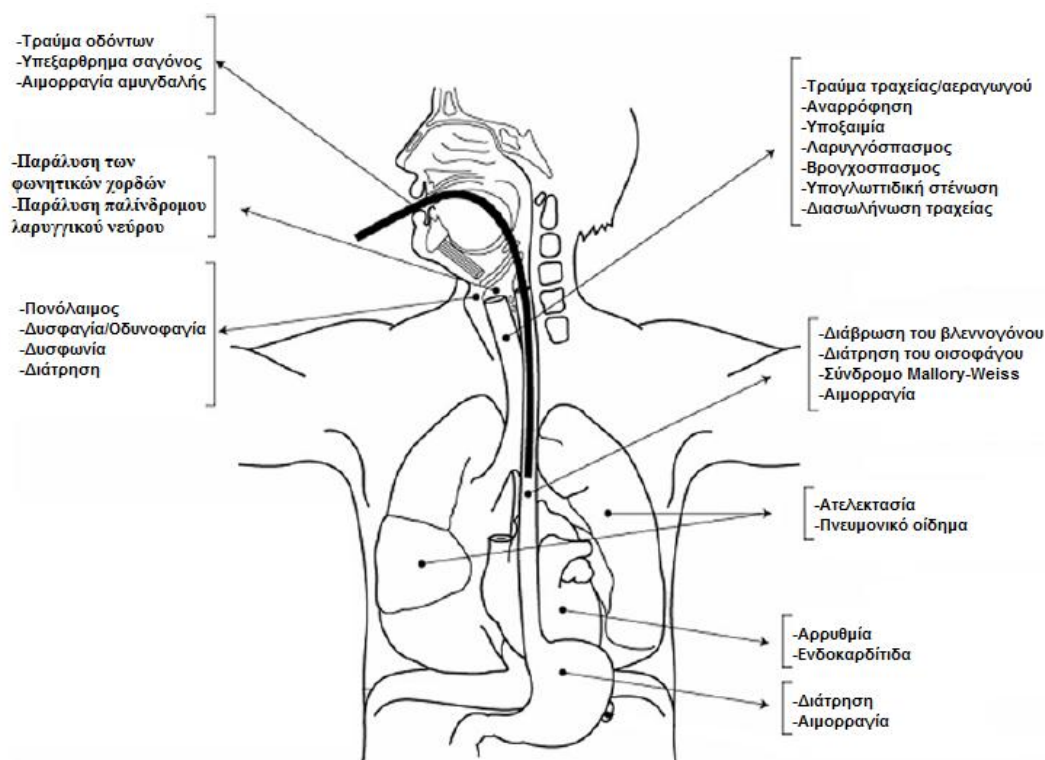
Η απεικόνιση αυτή καταγράφει 3D απόψεις των καρδιακών δομών με μεγαλύτερο βάθος από ότι το 2D υπερηχοκαρδιογράφημα. Το M-mode μπορεί να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες για τον χαρακτηρισμό της κίνησης των καρδιακών δομών, ενώ το M-mode echo είναι χρήσιμο για τη μέτρηση του μεγέθους των καρδιακών δομών και του πάχους των τοιχωμάτων της καρδιάς. Η προσθήκη Doppler χρησιμοποιείται για τη μέτρηση και την αξιολόγηση της ροής του αίματος μέσω των κοιλοτήτων της καρδιάς και των βαλβίδων. Με τη Doppler ηχοκαρδιογραφία υπάρχει η δυνατότητα να εκτιμηθεί η διαφορά πίεσης σε μια στένωση βαλβίδας ή μεταξύ δύο κοιλοτήτων. Η απεικόνιση ροής με τη χρήση χρώματος (Color Doppler mode) χρησιμοποιείται συνήθως στον έλεγχο και την αξιολόγηση των παλίνδρομων ροών, των ενδοκαρδιακών διαφυγών και της ροής στην πνευμονική φλέβα, με τα διαφορετικά χρώματα να χρησιμοποιούνται για να ορίσουν την κατεύθυνση της ροής του αίματος (10).

Τα ποσοστά των σοβαρών επιπλοκών που αναφέρονται σε περιπατητικούς ασθενείς κυμαίνονται από 0.2% έως 0.5%, ενώ το ποσοστό που σχετίζεται με τη θνησιμότητα έχει εκτιμηθεί ότι είναι <0.01% (12). Παρά το γεγονός ότι σοβαρές επιπλοκές που προκύπτουν από την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι εξαιρετικά σπάνιες (Εικόνα 1), η εισαγωγή και οι χειρισμοί του καθετήρα κατά τη διάρκεια της εξέτασης μπορούν να οδηγήσουν σε τραυματισμούς της στοματικής κοιλότητας, του οισοφάγου, του φάρυγγα καθώς και σε καρδιακές αρρυθμίες (13).

Η συνολική επίπτωση των επεισοδίων ελασσόνων στοματοφαρυγγικών τραυματισμών, που σχετίζονται με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (συμπεριλαμβανομένων των τραυμάτων χειλιών και οδόντων, βράγχος φωνής, πονόλαιμος, δυσφαγία ή οδυνοφαγία) έχει βρεθεί να κυμαίνεται από 0.1% έως 13%. Διατρήσεις του ανώτερου γαστρεντερικού μετά από εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς και ενήλικες χειρουργικούς ασθενείς με συχνότητες που κυμαίνονται μεταξύ 0.01% και 0.04%. Ορισμένες περιοχές της ανώτερης πεπτικής οδού φαίνεται να είναι πιο ευπαθείς στη διάτρηση σε σχέση με άλλες. Αυξημένος κίνδυνος για διάτρηση υπάρχει σε ασθενείς με προϋπάρχουσα γαστροοισοφαγική παθολογία,

παραμορφωμένη ανατομία του ανώτερου πεπτικού συστήματος, και αυξημένη αντίσταση στην εισαγωγή του καθετήρα. Ωστόσο, διατήρησεις έχουν επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικών ασθενειών. Η διάτρηση του οισοφάγου ή του στομάχου συνδέεται με σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα, που μπορεί να κυμαίνεται από 10% έως 56%. Ορισμένα από τα τραύματα που σχετίζονται με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορούν, σε σπάνιες περιπτώσεις, να οδηγήσουν και σε σοβαρές αιμορραγίες. Η συνολική επίπτωση των μειζόνων αιμορραγικών επιπλοκών μετά από διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει εκτιμηθεί ότι είναι μεταξύ 0.02% και 1.0%. Η αιμορραγία είναι συχνά δευτερογενής από άμεσο τραύμα στο βλεννογόνο ή μηχανική διάσπαση εύθρυπτων ιστών (πχ. κίρσοι οισοφάγου, όγκος οισοφάγου) (9).

Εικόνα 1. Οι συχνότερες επιπλοκές της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα



(προσαρμοσμένη εικόνα στα ελληνικά από Cote et al, doi: 10.1007/BF03021437)

Οι αναφορές των καρδιαγγειακών επιπλοκών (πχ. αρρυθμίες) μετά από εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφο είναι σπάνιες. Κοιλιακές αρρυθμίες και μυοκαρδιακή

ισχαιμία, αν και ως επί το πλείστον υποκλινικές, είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και ιδιαίτερα σε εκείνους με ταυτόχρονη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με μυοκαρδιοπάθειες ενδεχομένως επίσης να έχουν υψηλότερο κίνδυνο για αρρυθμίες κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η χρήση της προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας για την αποφυγή ενδοκαρδίτιδας παραμένει αμφιλεγόμενη, με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρδιολογίας να προτείνουν τέτοια προφύλαξη σε ασθενείς που έχουν προσθετικές βαλβίδες, ιστορικό ενδοκαρδίτιδας, συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια, και χειρουργικά κατασκευασμένη επικοινωνία συστηματικής-πνευμονικής κυκλοφορίας (9).

Αναπνευστικές επιπλοκές, που συνδέονται με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, έχουν επίσης περιγραφεί και περιλαμβάνουν υποξία, ανάγκη για διασωλήνωση (λόγω δευτερογενούς υπερκαταστολής ή εισρόφησης), τυχαία διασωλήνωση της τραχείας με τον ηχοβολέα, βρογχόσπασμο και λαρυγγόσπασμο (12). Η συχνότητα εμφάνισης της αποτυχίας διασωληνώσεως του οισοφάγου κυμαίνεται από 0% έως 1.9% και οφείλεται κυρίως (98.5%) στην έλλειψη συνεργασίας του εξεταζόμενου ή στην έλλειψη εμπειρίας του εξεταστή, καθώς και σε ανατομικές ανωμαλίες μόλις στο 1.5% των περιπτώσεων. Λανθασμένη εισαγωγή του σωλήνα στην τραχεία έχει αναφερθεί σε ποσοστό 0.27% (9).

Τέλος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κατασταλτικών/αναισθητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται πριν την εξέταση, και οι οποίες περιλαμβάνουν αναπνευστική καταστολή, υπόταση, παράδοξη διέγερση και αλλεργική αντίδραση. Η δοσολογία θα πρέπει πάντα να είναι προσαρμοσμένη στην ηλικία, το βάρος και την προϋπάρχουσα ιατρική κατάσταση του υποψήφιου προς εξέταση ασθενούς, με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους, ανάπηρους ασθενείς και σε όσους πάσχουν από σύνδρομο άπνοιας του ύπνου.

1.3 Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια: Ορισμοί και Αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση

Ως Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, κάθε οξείας έναρξης εστιακή ή γενικευμένη διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας, που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες και οφείλεται αποκλειστικά σε αγγειακά αίτια. Σύμφωνα με δεδομένα που προκύπτουν από διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες και από τα επιδημιολογικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, τα ΑΕΕ αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών και την πιο συχνή αιτία αναπηρίας. Το 24%-50% των ατόμων που θα υποστούν ΑΕΕ θα έχουν κάποιο είδος λειτουργικής αναπηρίας στους 6-12 μήνες μετά το επεισόδιο. Επίσης, είναι η 5η πιο συχνή αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας 15-59 ετών και το δεύτερο συχνότερο αίτιο ανοϊκής διαταραχής (14).

Κάθε έτος 15.000.000 περίπου άνθρωποι στον κόσμο θα υποστούν ένα ΑΕΕ και σχεδόν 6.000.000 από αυτούς θα πεθάνουν λόγω του ΑΕΕ εντός του επόμενου έτους από την εκδήλωση του (θνησιμότητα 40%). Κάθε 6 δευτερόλεπτα ένα θανατηφόρο ΑΕΕ συμβαίνει κάπου στον κόσμο, ενώ ένας στους έξι συνανθρώπους μας κινδυνεύει να υποστεί ΑΕΕ κάποια στιγμή στη ζωή του. Η συχνότητα των ΑΕΕ αυξάνεται τα τελευταία έτη λόγω της συνεχούς αύξησης του μέσου χρόνου ζωής ιδιαίτερα στις δυτικές βιομηχανοποιημένες κοινωνίες (150-350/100.000 κατοίκους) (14).

Με τη χρήση της αξονικής ή της μαγνητικής τομογραφίας, καθώς και των άλλων διαγνωστικών μεθόδων, τα ΑΕΕ ταξινομούνται σε ισχαιμικά (80% των ΑΕΕ) και αιμορραγικά (20% των ΑΕΕ). Όσον αφορά τα ισχαιμικά ΑΕΕ, κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής σε περισσότερους από 690.000 ενήλικες εμφανίζεται ένα καινούριο ισχαιμικό ΑΕΕ (15), ενώ περίπου 240.000 ενήλικες στη διάρκεια ενός έτους θα εμφανίσουν συμπτώματα συμβατά με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (16). Ως παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ ορίζεται ένα επεισόδιο παροδικής νευρολογικής δυσλειτουργίας που προκαλείται από

εστιακή ισχαιμική βλάβη στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό, ή τον αμφιβληστροειδή, χωρίς οξεία απόφραξη αγγειακού κλάδου (17). Σε αντίθεση με τον ορισμό του παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ, ως ισχαιμικό ΑΕΕ ορίζεται ο θάνατος κυττάρων του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού, του αμφιβληστροειδούς που αποδίδεται σε οξεία ισχαιμία, με βάση την νευροπαθολογοανατομία, τη νευροαπεικόνιση, ή/και τις υπάρχουσες κλινικές ενδείξεις μόνιμης βλάβης. Το Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο αναφέρεται συνεπώς σε οξεία απόφραξη αρτηριακού κλάδου του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία συνοδεύεται από εμφανή συμπτώματα, ενώ όταν η απόφραξη δεν προκαλεί κάποιο κλινικό σύμπτωμα ή σημείο ορίζεται ως "σιωπηλή" (18).

Η τεράστια νοσηρότητα των ΑΕΕ οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του προκύπτοντος νευρολογικού ελλείμματος, των συναισθηματικών και κοινωνικών συνεπειών της προκύπτουσας αναπηρίας και τον υψηλό κίνδυνο για μελλοντική υποτροπή. Κατά μέσο όρο ο ετήσιος κίνδυνος για εμφάνιση ενός νέου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από την εμφάνιση του πρώτου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου είναι περίπου 3% έως 4% (19).

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ μπορούν να ταξινομηθούν με κριτήρια που βασίζονται στον υποκείμενο αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό, και τα οποία χρησιμοποιήθηκαν και στη μελέτη TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Adams), στους ακόλουθους τύπους (20): Α) Αθηροθρομβωτικά έμφρακτα (νόσος των μεγάλων αγγείων), Β) Καρδιοεμβολικά έμφρακτα, Γ) Κενοχωριώδη έμφρακτα (νόσος των μικρών αγγείων), Δ) Ισχαιμικά έμφρακτα λοιπών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών (πχ διαχωρισμός έσω καρωτίδας, παράδοση εμβολή κτλ.), Ε) Ισχαιμικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. (Πίνακας 2).

Η κατάταξη των ισχαιμικών ΑΕΕ στις 5 παραπάνω κατηγορίες εξαρτάται τόσο από τα κλινικά χαρακτηριστικά όσο και από στοιχεία που προκύπτουν από την απεικόνιση του εγκεφάλου (αξονική/μαγνητική τομογραφία), την καρδιακή απεικόνιση (υπερηχοκαρδιογράφημα), την απεικόνιση των εξωκράνιων αρτηριών (duplex καρωτίδων-σπονδυλοβασικού συστήματος), την απεικόνιση των ενδοκράνιων αγγείων

(αξονική/μαγνητική αγγειογραφία, διακρανιακό υπερηχογράφημα), και τις εργαστηριακές εξετάσεις για ανεύρεση προθρομβωτικών καταστάσεων (20).

Πίνακας 2. Ταξινόμηση και συχνότητα των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, σύμφωνα με την κατάταξη TOAST.

| | | |
|-------------|--|---------|
| <u>I.</u> | Αιμορραγικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια | 20% |
| <u>Iα.</u> | Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες | 12% |
| <u>Iβ.</u> | Υπαραχνοειδείς αιμορραγίες | 8% |
| <u>II.</u> | Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά επεισόδια | 80% |
| <u>IIα.</u> | Αθηροθρομβωτικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια | 15%-25% |
| <u>IIβ.</u> | Καρδιοεμβολικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια | 20%-30% |
| <u>IIγ.</u> | Κενοχωριώδη έμφρακτα | 10%-20% |
| <u>IIδ.</u> | Έμφρακτα λοιπών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών | 2%-7% |
| <u>IIε.</u> | Έμφρακτα αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (κρυπτογενή) | 15%-25% |

- Αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ (νόσος μεγάλων αγγείων): τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα θα πρέπει να συνηγορούν υπέρ σημαντικού βαθμού στένωσης (> 50%) ή απόφραξης μιας μεγάλης αρτηρίας ή κάποιου φλοιικού της κλάδου, πιθανότατα λόγω αθηροσκλήρωσης. Η απεικόνιση με duplex ή αγγειογραφία θα πρέπει να αποκαλύπτει στένωση μεγαλύτερη από 50% της αντίστοιχης με την ισχαιμική βλάβη ενδοκράνιας ή εξωκράνιας αρτηρίας. Απαραίτητος είναι και ο αποκλεισμός πηγών καρδιογενούς εμβολής, με τις κατάλληλες διαγνωστικές μελέτες (20).

- Καρδιοεμβολικά ΑΕΕ: αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς με αρτηριακές αποφράξεις λόγω πιθανών εμβόλων που προέρχονται από την καρδιά. Τουλάχιστον μία καρδιακή πηγή εμβολισμού πρέπει να εντοπίζεται για να είναι πιθανή η διάγνωση ενός καρδιοεμβολικού ΑΕΕ. Απαραίτητο είναι να αποκλειστούν πιθανές πηγές εμβολισμού ή θρόμβωσης λόγω αθηροσκλήρωσης μεγάλων αγγείων (20).
- Κενοχωριώδη έμφρακτά: ο ασθενής θα πρέπει να έχει ένα από τα παραδοσιακά κλινικά σύνδρομα, που εμφανίζονται σε κενοχωριώδη έμφρακτα και δεν θα πρέπει να υπάρχουν ενδείξεις δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού φλοιού. Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή υπέρτασης υποστηρίζει την κλινική διάγνωση. Ο ασθενής θα πρέπει επίσης να έχει μια φυσιολογική απεικόνιση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή να φέρει μια αντίστοιχη με την κλινική εικόνα στελεχιαία ή υποφλοιώδη ημισφαιρική βλάβη με διάμετρο μικρότερη από 1.5 εκατοστά. Πιθανές πηγές για καρδιακή εμβολή θα πρέπει να αποκλειστούν, όπως και η αξιολόγηση των μεγάλων εξωκράνιων αρτηριών δε θα πρέπει να αναδεικνύει στένωση μεγαλύτερη από 50% στην ομόπλευρη αρτηρία (20).
- Έμφρακτα λοιπών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών: αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς με σπάνιες αιτίες στις οποίες αποδίδεται το ΑΕΕ, όπως μη-αθηροσκληρωτικές αγγειοπάθειες, υπερπηκτικές καταστάσεις ή αιματολογικές διαταραχές. Ειδικές εξετάσεις αίματος ή μέθοδοι απεικόνισης των αγγείων του εγκεφάλου θα πρέπει να αποκαλύψουν μία από αυτές τις ασυνήθιστες αιτίες του εγκεφαλικού επεισοδίου. Καρδιακές πηγές εμβολής και σοβαρού βαθμού αθηροσκλήρωσης των μεγάλων αγγείων θα πρέπει να αποκλείονται (20).
- Έμφρακτο αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ): Σε αρκετές περιπτώσεις η αιτία του εγκεφαλικού επεισοδίου δεν μπορεί να προσδιοριστεί με βεβαιότητα. Σε μερικούς ασθενείς παρά την εκτενή διερεύνηση δεν μπορεί να διαπιστωθεί τελικώς κάποια πιθανή αιτιολογία για το επεισόδιο. Σε άλλους, δεν διαπιστώνεται κάποιο αίτιο, καθώς η αξιολόγηση τους δεν ήταν πλήρης, αλλά

ημιτελής και βιαστική. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει επίσης ασθενείς με δύο ή περισσότερες πιθανές αιτίες για το εγκεφαλικό επεισόδιο, έτσι ώστε η τελική διάγνωση να είναι αδύνατη. Στο επόμενο κεφάλαιο της παρούσας διατριβής αναπτύσσονται αναλυτικά οι διαφορετικοί ορισμοί και διαγνωστικοί αλγόριθμοι, που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με κρυπτογενή AEE, καθώς επίσης παρέχονται και άλλα στοιχεία που αφορούν την επιδημιολογία και τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με κρυπτογενή AEE (20).

1.4 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Αδιευκρίνιστης Αιτιολογίας: Ορισμοί, συστήματα ταξινόμησης, διαγνωστική προσέγγιση, επιδημιολογικά δεδομένα

Ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) θεωρείται ως κρυπτογενές, όταν η αιτία του δεν έχει σαφώς εντοπιστεί. Συνεπώς, η θεώρηση ενός ΑΕΕ ως κρυπτογενούς εξαρτάται άμεσα από την έκταση και την ποιότητα της αιτιολογικής διερεύνησης, καθώς και την τρέχουσα γνώση, που υπάρχει σχετικά με τους μηχανισμούς οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική ισχαιμία (21).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση TOAST (Πίνακας 2), ένα ΑΕΕ μπορεί να χαρακτηριστεί ως κρυπτογενές σε κάθε μια από τις τρεις πιθανές καταστάσεις: ελλιπής αρνητική διερεύνηση, περισσότερες από μία πιθανές αιτίες ή απουσία ενός καθορισμένου αιτίου μετά από μια εκτεταμένη διερεύνηση. Στο διαγνωστικό αλγόριθμο των κριτηρίων TOAST συμπεριλαμβάνεται η απεικόνιση του εγκεφάλου (αξονική/ μαγνητική τομογραφία), η καρδιακή απεικόνιση (διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία), η απεικόνιση με υπέρηχο duplex των εξωκράνιων αρτηριών, η αρτηριογραφία, και οι εργαστηριακές εξετάσεις για ανίχνευση πιθανών προθρομβωτικών καταστάσεων (20).

Στην αιτιολογική ταξινόμηση ASCO που δημοσιεύθηκε το 2009 οι ασθενείς αξιολογούνται για τέσσερις προκαθορισμένους φαινότυπους: αθηροσκλήρωση (A), νόσος των μικρών αγγείων (S), καρδιακή νόσο (C) και άλλες αιτίες (O) (22). Στην ταξινόμηση αυτή τρεις βαθμοί αιτιώδους συνάφειας μεταξύ του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της κάθε μίας από τις παραπάνω κατηγορίες εξετάζονται χωριστά και ο κάθε ασθενής λαμβάνει για κάθε μια κατηγορία μια βαθμολογία από το 0-9, ανάλογα με το βαθμό συνάφειας και την πληρότητα της διερεύνησης σε κάθε φαινότυπο (Συμπληρωματικός Πίνακας I, Παράρτημα). Ένας μεγαλύτερος αριθμός συμπληρωματικών εξετάσεων λαμβάνονται υπόψη στην ανεύρεση της αιτιολογίας του ΑΕΕ, συμπεριλαμβανομένων του Duplex αγγείων τραχήλου, του διακρανιακού υπερηχογράφηματος ή της αξονικής αγγειογραφίας, της μαγνητικής ή αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου, του ηλεκτροκαρδιογράφηματος, του διαθωρακικού και

διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογράφηματος. Στην επικαιροποιημένη έκδοση της ταξινόμησης ASCO, που ονομάζεται πλέον ASCOD, έχει προστεθεί ένα "D" για τη λέξη "Διαχωρισμός", αναγνωρίζοντας ότι ο διαχωρισμός των αγγείων είναι ένα πολύ συχνό αίτιο ΑΕΕ σε νέους ασθενείς (23). Όταν η αιτία είναι εντελώς άγνωστη, τότε όλοι οι προκαθορισμένοι φαινότυποι A-S-C-O-D λαμβάνουν την τιμή μηδέν.

Στην κατάταξη Causative Classification of Stroke System (CCS) τα ΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας υποδιαιρούνται σε πέντε υποομάδες (24): άγνωστος μηχανισμός, κρυπτογενής εμβολή, άλλες κρυπτογενείς αιτίες, ελλιπής αξιολόγηση και αταξινόμητα (Πίνακας 3). Και οι δύο παραπάνω ταξινομήσεις (CCS και ASCOD) καταχωρούν λιγότερα ΑΕΕ ως αδιευκρίνιστης αιτιολογίας σε σύγκριση με την κατάταξη TOAST.

Πίνακας 3. Κατάταξη των ΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, σύμφωνα με την κατάταξη Causative Classification of Stroke System (CCS)

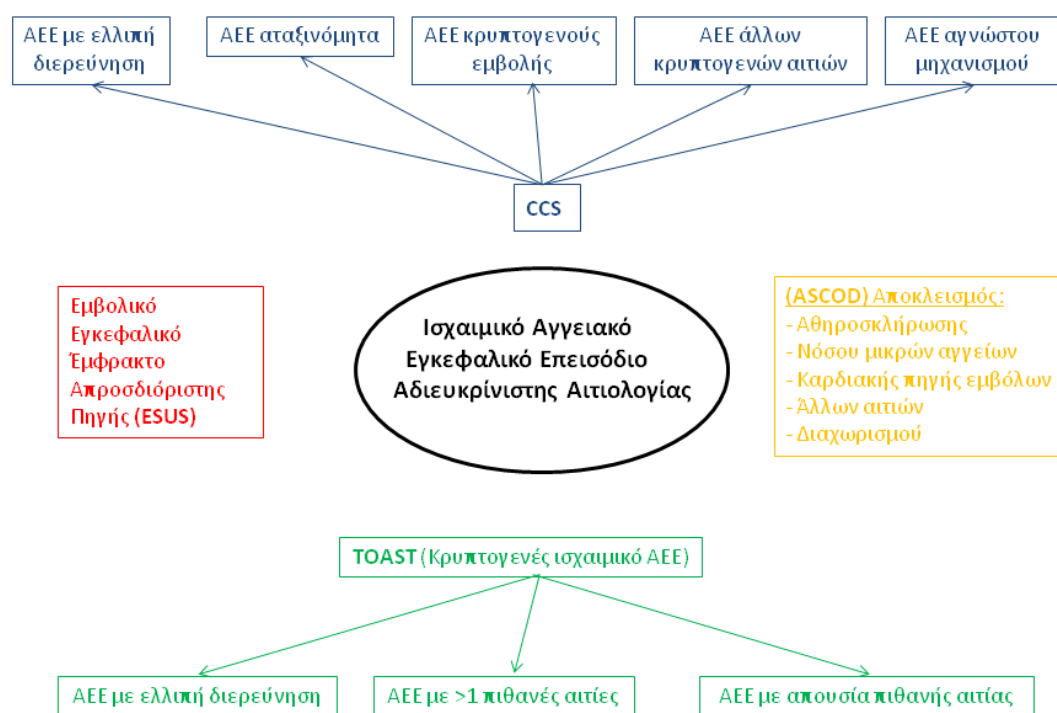
| Υποομάδες | Κριτήρια ένταξης |
|---------------------------|--|
| 1. Άγνωστος μηχανισμός | <ul style="list-style-type: none"> - αγγειογραφικά στοιχεία απότομης διακοπής της κυκλοφορίας συμβατά με θρόμβο αίματος μέσα σε ενδοκράνια αγγεία, τα οποία έχουν φυσιολογική αγγειογραφική απεικόνιση - Απεικονιστική απόδειξη πλήρους επανακαναλοποίησης της προηγούμενης πλήρους αποφραγμένης αρτηρίας - Παρουσία πολλαπλών οξέων ισχαιμικών, τα οποία σχετίζονται στενά στο χρόνο μεταξύ τους, χωρίς να ανιχνεύονται ανωμαλίες στα σχετικά αγγεία |
| 2. Κρυπτογενής εμβολισμός | |
| 3. Άλλα κρυπτογενή | <ul style="list-style-type: none"> - Όσα δεν πληρούν τα κριτήρια για κρυπτογενή εμβολισμό |
| 4. Ελλιπής αξιολόγηση | <ul style="list-style-type: none"> - Η απουσία των διαγνωστικών εξετάσεων, που σύμφωνα με την απόφαση του θεράποντος ιατρού η παρουσία τους θα ήταν απαραίτητη για να αποκαλύψει την υποκείμενη αιτιολογία. |
| 5. Αταξινόμητα | <ul style="list-style-type: none"> - Η παρουσία παραπάνω του ενός εμφανούς μηχανισμού για τους οποίους να υπάρχει είτε πιθανή απόδειξη για τον καθένα ή καμία πιθανή απόδειξη να είναι σε θέση να δημιουργήσει μια ενιαία αιτία |

Πιο πρόσφατα, το 2014, ο όρος Εμβολικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Απροσδιόριστης Πηγής (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) εισήχθη για να περιγράψει μη-κενοχωριώδη αγγειακά εγκεφαλικά έμφρακτα, που δεν οφείλονται σε εγγύς αρτηριακή στένωση ή σε αναγνωρισμένες καρδιοεμβολικές πηγές. Οι ασθενείς χρειάζεται να έχουν ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα και παρακολούθηση με Holter (τουλάχιστον για 24 ώρες) προς αποκλεισμό κολπικής μαρμαρυγής, διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα προς αποκλεισμό ύπαρξης ενδοκοιλιακού θρόμβου και φυσιολογική απεικόνιση των αγγείων του τραχήλου και του εγκεφάλου (Πίνακας 4). Σπάνιες αιτίες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ΑΕΕ πρέπει επίσης να είναι απύσες (25). Η ταξινόμηση αυτή θεωρεί ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια, που μέχρι τώρα θεωρούνταν ως κρυπτογενή, είναι κυρίως εμβολικά (Εικόνα 2).

Πίνακας 4. Κριτήρια για τον ορισμό ενός ΑΕΕ ως Εμβολικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Απροσδιόριστης Πηγής (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) και σύγκριση αυτών με τα αντίστοιχα κριτήρια TOAST για χαρακτηρισμό ενός ΑΕΕ ως κρυπτογενούς.

| Εμβολικό Εγκεφαλικό Έμφρακτο Απροσδιόριστης Πηγής | Κρυπτογενές Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο |
|--|--|
| <u>Διαγνωστικά Κριτήρια</u> | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Μη-κενοχωριώδες έμφρακτο στην απεικόνιση του εγκεφάλου - <50% στένωση των αρτηριών εγγύς του εμφράκτου - Δεν υπάρχει μείζων παράγοντας καρδιοεμβολισμού | <ul style="list-style-type: none"> - Δεν υπάρχει στένωση >50% ή απόφραξη που να σχετίζεται με μη-κενοχωριώδες έμφρακτο στην απεικόνιση - Δεν αναγνωρίζεται κλινικό σύνδρομο κενοχωριώδους εμφράκτου, εάν η απεικόνιση δεν δείχνει έμφρακτο ή αναγνωρίζεται μικρό (<1,5 εκατοστά) υποφλοιώδες έμφρακτο - Δεν υπάρχει μείζων ή μέτριου κινδύνου παράγοντας καρδιοεμβολισμού |
| <u>Απαραίτητες διαγνωστικές εξετάσεις</u> | |
| Αξονική/μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ηλεκτροκαρδιογράφημα, Holter ρυθμού για >24 ώρες, απεικόνιση των εξωκράνιων και ενδοκράνιων αρτηριών, που τροφοδοτούν την περιοχή της ισχαιμίας | Αξονική/μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, απεικόνιση των εξωκράνιων και ενδοκράνιων αρτηριών, που τροφοδοτούν την περιοχή της ισχαιμίας, αναζήτηση υπερπηκτικών καταστάσεων |

Εικόνα 2. Ορισμοί και ταξινομήσεις των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων Αδιευκρίνιστης Αιτιολογίας, σύμφωνα με τα διαφορετικά συστήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί



Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ πρέπει να υποβάλλονται σε μια σειρά επιπλέον εξετάσεων για να βρεθεί τελικά η αιτία της ισχαιμίας. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, η μακροχρόνια ΗΚΓ καταγραφή (Holter 24h), η MR- ή CT-αγγειογραφία της αορτής, ο διακρανιακός υπέρηχος, η MR-αγγειογραφία των ενδοεγκεφαλικών αγγείων, και οι εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών για ανεύρεση υπερπηκτικότητας (26).

Πίνακας 5. Διαγνωστικές εξετάσεις στη διερεύνηση ενός Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου Αδιευκρίνιστης Αιτιολογίας

Εξετάσεις με αποδεδειγμένη χρησιμότητα

1. Διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα
2. Μακροχρόνια ΗΚΓ καταγραφή (Holter 24h)
3. CT-ή MR-αγγειογραφία της αορτής και των θωρακικών της κλάδων
4. Διακρανιακό υπερηχογράφημα
5. Υπέρηχογράφημα φλεβών, MR-φλεβογραφία κάτω άκρων
6. Δοκιμασίες αρτηριακής υπερπηκτικότητας (αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης, λιποπρωτεΐνη A, υπερομοκυστεΐναιμία)
7. Τοξικολογικές εξετάσεις
8. α-γαλακτοσιδάση (GLA γενετική)

Εξετάσεις με αμφισβητήσιμη χρησιμότητα

1. 3D-MRI
2. Πολλαπλών κατευθύνσεων 3D-MRI για χαρτογράφηση των ταχυτήτων ροής
3. FDG-PET
4. MRI καρδιάς
5. Ενδοκαρδιακή υπερηχοκαρδιογραφία
6. Φλεβική υπερπηκτικότητα (αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ανεπάρκειες της πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης III, ανεπάρκεια συμπαράγοντα II, μεταλλάξεις του γονιδίου της προθρομβίνης, ανωμαλίες του ινωδολυτικού συστήματος, πολυμορφισμοί του παράγοντα XIII, υπερομοκυστεΐναιμία)
7. Άλλες βιολογικές δοκιμασίες

- Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα εντοπίζει ανατομικές ανωμαλίες περίπου στους μισούς ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Το διοισοφάγειο

υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί επίσης να αποκαλύψει σπάνιες εμβολικές πηγές και να αλλάξει τη θεραπεία σε περίπου ένα τρίτο των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (27). Εκταταμένες πληροφορίες σχετικά με τη συμβολή του διουσοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στη διερεύνηση και αντιμετώπιση των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ παρέχονται στα επιμέρους κεφάλαια του Ειδικού μέρους της παρούσας διατριβής.

- Μακροχρόνια ΗΚΓ καταγραφή συστήνεται ιδιαίτερα στη διερεύνηση ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ, που αναφέρουν επεισόδια αισθήματος παλμών, όταν η απεικόνιση στην MRI υποδεικνύει εμβολογόνο αιτία ή όταν υπάρχει διεύρυνση του αριστερού κόλπου στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Όσο μεγαλύτερη είναι η περίοδος κατά την οποία καταγράφεται ένα ΗΚΓ, τόσο πιο πιθανό είναι μια σχετική διαταραχή ρυθμού να ανιχνευθεί. Μακροχρόνια καταγραφή ΗΚΓ μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Μακροχρόνια ΗΚΓ εγγραφή μπορεί να πραγματοποιηθεί με 24h-, 48h-, 7d-Holter, τηλεμετρία, συσκευές εγγραφής, που επιτρέπουν μέχρι 30 μέρες ΗΚΓ παρακολούθηση ή και loop-recorders, που επιτρέπουν ΗΚΓ εγγραφή έως 2 έτη (26).
- MR- ή CT-αγγειογραφία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία αορτικής πλάκας ή αορτικού διαχωρισμού (26).
- Το διακρανιακό υπερηχογράφημα Doppler είναι μια επιπλέον μη επεμβατική, ασφαλής και φτηνή μέθοδος αξιολόγησης των ενδοκρανίων αγγείων, που μπορεί αξιόπιστα να προσδιορίσει ενδοκρανίες στενώσεις, να αξιολογήσει την παράπλευρη αγγείωση και να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ενός ανοικτού ωοειδούς τρήματος (28).
- Υπερηχογράφημα Doppler ή MR-φλεβογραφία των κάτω άκρων χρειάζεται να πραγματοποιηθεί, όταν υπάρχουν ενδείξεις παράδοξης εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Ένα πρόβλημα με τις εξετάσεις αυτές είναι ότι οι κινητοί

θρόμβοι μπορεί να έχουν εξαφανιστεί κατά τη στιγμή της εξέτασης, και συνεπώς να μην ανιχνευθούν παθολογικά ενδοαυλικά στοιχεία (26).

- Ο αριθμός των θρομβοκυττάρων, το αντιπηκτικό του λύκου, και τα αντι-καρδιολιπινικά αντισώματα θα πρέπει να καθορίζονται, εάν υπάρχουν υποψίες σύνδρομου αντι-φωσφολιπιδικών αντισωμάτων (26).
- Ο προσδιορισμός του D-διμερούς μπορεί να είναι χρήσιμος, αν υπάρχουν υπόνοιες φλεβικής θρόμβωσης με παράδοξη εμβολή (26). Αυξημένα επίπεδα των D-διμερών (> 20 φορές των φυσιολογικών ορίων) μπορεί να υποδηλώνουν επίσης μια προθρομβωτική κατάσταση σχετιζόμενη με νεοπλασματική νόσο.
- Ο έλεγχος για θρομβοφιλία παραμένει αμφιβόλου αξίας στους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και για το λόγο αυτό δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη χρησιμότητα των εν λόγω εξετάσεων. Γενικά προτείνεται να εξατομικεύεται η απόφαση για τη διενέργεια θρομβοφιλικού ελέγχου σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ, σύμφωνα με τις θεραπευτικές συνέπειες που θα είχε ένας τέτοιος έλεγχος (26).
- Τοξικολογικές εξετάσεις για χρήση παράνομων ουσιών θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε όλους τους ασθενείς με ΑΕΕ για το οποίο δεν έχει ανευρεθεί αιτία (21).
- Τέλος, σε υποψία της νόσου Fabry τα ούρα θα πρέπει να διερευνώνται για αυξημένη πρωτεΐνη και να μετρώνται στον ορό τα επίπεδα της α-γαλακτοσιδάσης (26).

Οι τρέχουσες ευρωπαϊκές (29) και αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες (30) δεν παρέχουν κάποιες συγκεκριμένες συστάσεις όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ως εκ τούτου, οι συνήθεις συστάσεις για την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ισχύουν επίσης και για το κρυπτογενές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές θα δοκιμάσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δευτερογενούς πρόληψης με

νεώτερης γενιάς αντιπηκτικά σε ασθενείς με Εμβολικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Απροσδιόριστης Πηγής (ESUS). Η RE-SPECT ESUS συγκρίνει το dabigatran (150 ή 110 mg δύο φορές την ημέρα) με ασπιρίνη (100 mg μία φορά την ημέρα) (31), ενώ η NAVIGATE ESUS θα συγκρίνει το rivaroxaban (15 mg μια φορά την ημέρα) με 100 mg ασπιρίνης για τη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο Εμβολικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Απροσδιόριστης Πηγής (ESUS) (32).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Μεθοδολογία της αναδρομικής μελέτης για την ανεύρεση της συσχέτισης της ηλικίας και του φύλου με τον επιπολασμό των ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και με τις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης.

Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη όλων των εξετάσεων με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, που πραγματοποιήθηκαν σε ένα ηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο της Βορειοδυτικής Ελλάδας (εκτιμώμενος πληθυσμός της περιοχής: περίπου 700.000 κάτοικοι), κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 7 ετών (Ιούνιος 2007 - Σεπτέμβριος 2015), για να εντοπίσουμε όλους τους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ, που υποβλήθηκαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα κατά τη διάρκεια του παραπάνω χρονικού διαστήματος.

Όλες οι εξετάσεις με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) και της Αμερικάνικης Κοινότητας Υπερηχοκαρδιογραφίας (American Society of Echocardiography, ASE) (33). Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν μετά την αρχική εξέταση με διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία από τον ίδιο έμπειρο καρδιολόγο, ο οποίος διαθέτει EACVI διαπίστευση για την πραγματοποίηση υπερήχων τόσο στη διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία όσο και στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (Δημήτριος Πατσούρας). Τα κρυπτογενή ΑΕΕ ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια TOAST (20), και όλοι οι ασθενείς με ΑΕΕ που πληρούσαν τα διαγνωστικά αυτά κριτήρια είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα εντός δύο εβδομάδων περίοδο από την έναρξη του ΑΕΕ. Τα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό των ευρημάτων εξήχθησαν από τις εκθέσεις των εξετάσεων με διοισοφάγειο

υπερηχοκαρδιογράφημα. Ο πιθανός αντίκτυπος των εν λόγω ευρημάτων για την δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου αξιολογήθηκε ανεξάρτητα από τρεις νευρολόγους (Αριστείδης Χ. Κατσάνος, Γεώργιος Τσιβγούλης, Σωτήριος Γιαννόπουλος), με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας/ Αμερικάνικης Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (American Heart Association/ American Stroke Association) (30). Όλες οι προκύπτουσες διαφορές κατά την τελική παρουσίαση των αποτελεσμάτων επιλύθηκαν με συναίνεση.

Για να διερευνήσουμε την πιθανή επίδραση της ηλικίας και του φύλου τόσο στον επιπολασμό ανεύρεσης των ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, όσο και στον αντίκτυπο τους στις στρατηγικές της δευτερογενούς πρόληψης διενεργήσαμε επιπρόσθετες αναλύσεις υποομάδας σύμφωνα με το φύλο και μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (univariate linear regression) ανάλογα με την ηλικία των ασθενών.

Στατιστικές αναλύσεις

Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν με την αναφορά της μέσης τιμής \pm την αντίστοιχη σταθερή απόλιση (standard deviation, SD), ενώ οι μη συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως % ποσοστά. Οι στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των διαφόρων υποομάδων διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το t-test ή το χ^2 test, αναλόγως με τη μορφή των μεταβλητών. Οι μονοπαραγοντικές αναλύσεις διεξήχθησαν με τη χρήση γραμμικών μοντέλων παλινδρόμησης. Η στατιστική σημαντικότητα για όλες τις συγκρίσεις θεωρήθηκε να επιτυγχάνεται εφόσον οι τιμές του p που προέκυπταν από τις αντίστοιχες στατιστικές δοκιμές ήταν κάτω από 0.05. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού Stata έκδοση 13 (College Station, TX, StataCorp LP).

2.2 Μεθοδολογία της προοπτικής μελέτης για την αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας του διοισοφαγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος και της επίπτωσης του στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής

Πραγματοποιήσαμε μια προοπτική αξιολόγηση διαδοχικών ασθενών με ΑΕΕ, που ικανοποιούσαν τα ESUS διαγνωστικά κριτήρια (εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής) από τα τρία κέντρα τριτοβάθμια φροντίδας ασθενών με ΑΕΕ (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα, «Αττικών» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα, και Πανεπιστήμιο του Τενεσί, Μέμφις, Τενεσί, ΗΠΑ) κατά τη διάρκεια μιας δωδεκάμηνης περιόδου (Ιανουάριος 2014- Δεκέμβριος 2014).

Καταγράψαμε όλα τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την προσέλευση τους στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) των προαναφερθέντων ιδρυμάτων, καθώς και τις παραμέτρους έκβασης μετά το πέρας της νοσηλείας. Σε όλους τους ασθενείς πριν την είσοδο τους στα νευρολογικά τμήματα πραγματοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών και αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολοκληρωμένο νευρο-απεικονιστικό έλεγχο του παρεγχύματος και των αγγείων, συμπεριλαμβανομένης της αξονικής (CT) και/ή μαγνητικής τομογραφίας (MRI) εγκεφάλου, του υπερηχογράφηματος duplex των αγγείων του τραχήλου, του διακρανιακού Doppler και/ή της μαγνητική αγγειογραφίας (MRA)/ υπολογιστική αξονικής τομογραφίας αγγειογραφίας (CTA). Διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία πραγματοποιήθηκε από έμπειρο καρδιολόγο σε όλες τις περιπτώσεις. Όλοι οι ασθενείς επίσης υποβλήθηκαν σε 24-ωρη Holter ΗΚΓ παρακολούθηση. Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό στις ακόλουθες υποομάδες, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια TOAST (20): 1. ΑΕΕ από νόσο μεγάλων αγγείων, 2. ΑΕΕ από καρδιοεμβολισμό, 3. ΑΕΕ από νόσο των μικρών αγγείων, 4. ΑΕΕ από άλλη αιτία (πχ. διαχωριστικό ανεύρυσμα, παράδοξη εμβολή κτλ.) και 5. κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Επιδιώξαμε να υποδιαιρέσουμε περαιτέρω τους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ σε δύο υποομάδες, ανάλογα με τα

ESUS διαγνωστικά κριτήρια (25). Οι ασθενείς με AEE που πληρούσαν τα ESUS διαγνωστικά κριτήρια προγραμματίστηκαν να υποβληθούν σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα για την εκτίμηση τόσο της διαγνωστική απόδοσης όσο και του αντίκτυπο των πορισμάτων του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Στατιστικές αναλύσεις

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή τους \pm τη σταθερή απόκλιση σε περιπτώσεις κανονικής κατανομής και με τη διάμεση τιμή τους και το αντίστοιχο διατεταρτημοριακό εύρος σε περιπτώσεις ασύμμετρων κατανομών. Η προσαρμοσμένη μέθοδος του Wald (adjusted Wald method), η οποία παρέχει τη βέλτιστη προσέγγιση όταν τα δείγματα είναι μικρότερα από 150 παρατηρήσεις, χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των 95%ΔΕ όλων των ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μεταξύ των ασθενών. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού Stata έκδοσης 13 (College Station, TX, StataCorp LP).

2.3 Μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης για τη διαγνωστική ακρίβεια του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση υιοθετήσαμε τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (34) και η συγγραφή της πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) (35). Επιλέξαμε τις υποψήφιες μελέτες παρατήρησης των ασθενών με κρυπτογενή ισχαιμικά ΑΕΕ ή παροδικά ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια (ΠΠΕ) που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μέσα από τη βιβλιογραφική αναζήτηση των διαδικτυακών βάσεων δεδομένων MEDLINE και SCOPUS. Ο συνδυασμός των ακολούθων "λέξεων-κλειδιών" χρησιμοποιήθηκε σε αμφότερες τις αναζητήσεις των βάσεων δεδομένων: "transesophageal echocardiography", "cryptogenic", "ischemic stroke", "transient ischemic attack", and "cerebral ischemia". Ο πλήρης αλγόριθμος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε στη βιβλιογραφική αναζήτηση της βάσης δεδομένων MEDLINE παρατίθεται παρακάτω:

```
((("transoesophageal echocardiography"[All Fields] OR "echocardiography, transesophageal"[MeSH Terms] OR ("echocardiography"[All Fields] AND "transesophageal"[All Fields]) OR "transesophageal echocardiography"[All Fields] OR ("transesophageal"[All Fields] AND "echocardiography"[All Fields])) OR TEE[All Fields]) AND cryptogenic[All Fields] AND (("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]) OR ("transient ischaemic attack"[All Fields] OR "ischemic attack, transient"[MeSH Terms] OR ("ischemic"[All Fields] AND "attack"[All Fields] AND "transient"[All Fields]) OR "transient ischemic attack"[All Fields] OR ("transient"[All Fields] AND "ischemic"[All Fields] AND "attack"[All Fields])))
```


Στη βιβλιογραφική αναζήτηση δεν επιβλήθηκαν γλωσσικοί ή άλλοι περιορισμοί. Η τελευταία βιβλιογραφική έρευνα διεξήχθη στις 4 Ιανουαρίου του 2015. Οι λίστες αναφορών όλων των άρθρων που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και των σχετικών άρθρων ανασκόπησης εξετάστηκαν ανεξάρτητα για τον εντοπισμό μελετών που μπορεί να μην είχαν ανευρεθεί από την αρχική αναζήτηση των βάσεων δεδομένων. Όλες οι μελέτες και οι λίστες των βιβλιογραφικών αναφορών εκτιμήθηκαν ανεξάρτητα από τρεις ερευνητές (Αριστείδης Χ. Κατσάνος, Σωτήριος Γιαννόπουλος και Γεώργιος Τσιβγούλης). Συμπεριλάβαμε όλες τις υποψήφιες μελέτες παρατήρησης που αναφέρθηκαν σε ευρήματα ενδεικτικά καρδιογενούς/αορτογενούς εμβολής σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα των ασθενών με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία. Οι μελέτες που αποκλείστηκαν από την περαιτέρω αξιολόγηση ήταν εκθέσεις μεμονωμένων ασθενών, σειρές περιστατικών, αναδρομικές μελέτες κοόρτης ή μελέτες που αξιολόγησαν ασθενείς με μη κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ.

Σε κάθε μελέτη που πληρούσε τα κριτήρια ένταξης χρησιμοποιήσαμε ένα προκαθορισμένο σύστημα αξιολόγησης 7-σημείων για την ανεύρεση συστηματικών σφαλμάτων (biases) (36). Για κάθε στοιχείο της αξιολόγησης ο αντίστοιχος κίνδυνος συστηματικού σφάλματος κατηγοριοποιήθηκε ως χαμηλός, υψηλός ή ασαφής, σύμφωνα με τις προτάσεις των Higgins και συν. (37). Ο ποιοτικός έλεγχος και η ταυτοποίηση των συστηματικών σφαλμάτων έγινε από δύο ανεξάρτητους κριτές (Αριστείδης Χ. Κατσάνος, Γεώργιος Τσιβγούλης) και όλες οι προκύπτουσες διαφορές μεταξύ των δύο κριτών επιλύθηκαν τελικώς με συναίνεση.

Τα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό των αναφερθέντων ευρημάτων σε κάθε μελέτη εξήχθησαν ανεξάρτητα από τους τρεις συγγραφείς, οι οποίοι πραγματοποίησαν τη βιβλιογραφική έρευνα (Αριστείδης Χ. Κατσάνος, Σωτήριος Γιαννόπουλος, Γεώργιος Τσιβγούλης). Μετά τη συνολική ανάλυση όλων των μελετών που ανέφεραν ποσοστά για το ίδιο εύρημα στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα διχοτομήσαμε τις ανακτημένες προοπτικές μελέτες κοόρτης, σύμφωνα με την αναφερόμενη μέση ηλικία των

ασθενών, σε δύο υποομάδες: την υποομάδα "νέων" ασθενών (μέση ηλικία μικρότερη ή ίση των 50 ετών) και την υποομάδα των "μεγάλων" ασθενών (μέση ηλικία άνω των 50 ετών). Επίσης πραγματοποιήσαμε μια εξ'ανδρομής (post-hoc) ανάλυση σχετικά με την επικράτηση της εμφάνισης ανεύρυσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΑ) σε ασθενείς με κρυπτογενή ισχαιμία και ανοικτό ωοειδές τρήμα (ΑΩΤ), σε σύγκριση με τον επιπολασμό ανεύρεσης του ΜΚΑ σε μη επιλεγμένους ασθενείς με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία που υπεβλήθησαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Τέλος, πραγματοποιήσαμε αναλύσεις μετα-παλινδρόμησης (meta-regression) στις μελέτες που ανέφεραν το ποσοστό των αρρένων ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ/ΠΠΕ για να αξιολογήσουμε μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των δύο φύλων και της επικράτησης των διαφόρων ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η μονοπαραγοντική ανάλυση μετα-παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το random-effects model (Method of Moments).

Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε την επικαιροποιημένη φαινοτυπική ταξινόμηση ASCOD για τον εντοπισμό καρδιαγγειακών παθήσεων με υψηλό κίνδυνο καρδιοεμβολισμού (Συμπληρωματικός Πίνακας I, Παράρτημα). Κατά συνέπεια, μόνο η παρουσία του θρόμβου στις αριστερές κοιλότητες ή παρουσία ενδοκαρδιακής μάζας θεωρήθηκαν ως δυνητικές αιτιολογίες εμβολισμού σύμφωνα με την ταξινόμηση ASCOD, ενώ η παρουσία αορτικών πλακών ≥ 4 mm χωρίς κινητή βλάβη, καθώς και η συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ, θεωρήθηκαν ότι είχαν αβέβαιο σύνδεσμο με την εγκεφαλική ισχαιμία. Τέλος, η μεμονωμένη ανεύρεση ΑΩΤ (ανεξάρτητα από το μέγεθός του), σύμφωνα με την κατάταξη ASCOD, θεωρήθηκε για να έχει πολύ μικρή αιτιώδη συνάφεια με το επεισόδιο εγκεφαλικής ισχαιμίας (23).

Τέλος, εντοπίσαμε τα επιμέρους κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη για τον ορισμό της κρυπτογενούς εγκεφαλικής ισχαιμίας. Δεδομένου ότι στην πλειοψηφία των μελετών χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση TOAST (20), ο ορισμός της κρυπτογενούς ισχαιμίας διχοτομήθηκε σε δύο μεγάλες ομάδες: μελέτες που χρησιμοποίησαν τα κριτήρια TOAST και μελέτες που χρησιμοποίησαν άλλα-εναλλακτικά κριτήρια.

Στατιστικές αναλύσεις

Υπολογίσαμε τον επιπολασμό των ευρημάτων σε κάθε μελέτη διαιρώντας τον αριθμό των γεγονότων (αριθμός των ασθενών με ένα συγκεκριμένο εύρημα στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα) με το συνολικό αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Το μοντέλο των DerSimonian Laird (random-effects model) χρησιμοποιήθηκε στη συνολική ανάλυση, ενώ το μοντέλο των μικτών επιδράσεων (mixed effects model) χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του επιπολασμού αρχικώς σε κάθε υποομάδα και εν συνεχεία των συνολικών εκτιμήσεων. Σύμφωνα με το mixed effects model χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο των DerSimonian Laird (random effects model) για να συνδυάσουμε τα δεδομένα από τις μελέτες σε κάθε υποομάδα και τη μέθοδο των Mantel-Haenszel (fixed effects model) για να συνδυάσουμε τα συγκεντρωτικά δεδομένα των υποομάδων και ακολούθως να εκτιμήσουμε το συνολικό αποτέλεσμα. Υποθέσαμε ότι η διακύμανση μεταξύ των μελετών (τ^2) είναι η ίδια σε όλες τις υποομάδες. Το τ^2 αρχικά υπολογίστηκε από τις μελέτες των υποομάδων και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε στους υπολογισμούς σε όλες τις υποομάδες. Στην post-hoc ανάλυση, υπολογίσαμε το λόγο κινδύνου (Risk Ratio, RR) σε κάθε μελέτη διαιρώντας τον αριθμό των ευρημάτων (ασθενείς με ΜΚΑ) με το συνολικό αριθμό των ασθενών σε κάθε ομάδα. Το αντίστοιχο Z-τεστ διεξήχθη για κάθε συγκεντρωτικό RR και τιμές p κάτω του 0.05 θεωρήθηκαν ότι αντιπροσωπεύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε με τον υπολογισμό των παραμέτρων Cochran Q και I^2 . Για την ποιοτική ερμηνεία της ετερογένειας, σύμφωνα με το Cochrane Handbook, οι τιμές I^2 τουλάχιστον 50% θεωρήθηκαν να αντιπροσωπεύουν σημαντική ετερογένεια, ενώ οι τιμές τουλάχιστον 75% σοβαρή ετερογένεια (38). Πραγματοποιήσαμε επιπλέον αναλύσεις υπο-ομάδων χρησιμοποιώντας το είδος των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό του κρυπτογενούς ΑΕΕ/ΠΠΕ ως πιθανή πηγή της ετερογένειας. Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) εκτιμήθηκε

στην συνολική ανάλυση με το μεγαλύτερο αριθμό των μελετών τόσο με την επιθεώρηση του αντίστοιχου funnel plot όσο και με τη στατιστική δοκιμή του Egger (Egger's test) (39). Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ενός ολοκληρωμένου λογισμικού μετα-ανάλυσης (Comprehensive Meta-analysis Version 2 software, Borenstein M, L Hedges, Higgins J, Rothstein H Biostat, Englewood NJ, 2005).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης για την ανεύρεση της συσχέτισης της ηλικίας και του φύλου με τον επιπολασμό των ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και με την επίπτωσή τους στις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης.

Από τις 518 εξετάσεις με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, ταυτοποιήθηκαν 88 ασθενείς (17%) με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα [μέση ηλικία 58.9 ± 13.2 έτη, 59.5% άνδρες].

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα σε 57 ασθενείς (64.8% του πληθυσμού της μελέτης), ενώ πολλαπλά ευρήματα ήταν παρόντα σε 20 ασθενείς (22.7%). Η ανεύρεση ανοικτού ωοειδούς τρήματος (ΑΩΤ) και μεσοκολπικού ανευρύσματος (ΜΚΑ) ταυτοποιήθηκε σε 30 (30.6%) και 20 ασθενείς (22.7%), αντιστοίχως. ΑΩΤ με ταυτόχρονη παρουσία ΜΚΑ αναφέρθηκε σε 15 ασθενείς (17%), ενώ σε 11 ασθενείς (12.5%) τα ΑΩΤ χαρακτηρίστηκαν ως "μεγάλα" κατά τον ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Ένας ασθενής διαγνώστηκε με ενδοπνευμονική δεξιοαριστερή διαφυγή κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, τόσο λόγω της καθυστερημένης εμφάνισης των μικροφουσαλίδων στον αριστερό κόλπο (>5 καρδιακούς κύκλους) όσο και λόγω της άμεσης απεικόνισης των μικροφουσαλίδων στις πνευμονικές φλέβες. Αθηρωμάτωση στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο ήταν παρούσα σε 23 ασθενείς (26.1%), ενώ η ύπαρξη σύνθετης αθηρωμάτωσης (πλάκες >4mm, εξελκωμένες πλάκες, πλάκες με υπερκείμενους θρόμβους) διαγνώστηκε σε 13 εξετάσεις (14.7%). Ένας ασθενής επίσης διαγνώστηκε με διαχωρισμό του αορτικού τόξου, η οποία επίσης δεν ανιχνεύθηκε κατά την αρχική εξέταση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Ενδοκαρδιακοί όγκοι (μυξώματα) αποκαλύφθηκαν σε 2 ασθενείς (2.3%). Η παρουσία των θρόμβων στον αριστερό κόλπο και στις προσθετικές

καρδιακές βαλβίδες (μία προσθετική μιτροειδούς βαλβίδας, μία προσθετική αορτική βαλβίδα) καταγράφηκε σε 3 (3.4%) και 2 ασθενείς (2.3%) αντίστοιχα. Αυθόρμητη ηχοαντίθεση κατά τη διάρκεια της εξέτασης του διοισοφάγιου υπερηχοκαρδιογραφήματος παρουσιάστηκε σε 3 (3.4%) περιπτώσεις.

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο που υπεβλήθησαν σε εξέταση με διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα και επιτολασμός των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων/ αλλαγών στη θεραπευτική αγωγή.

| | |
|---|------------|
| Συνολικός αριθμός ασθενών | 88 (17%) |
| <u>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</u> | |
| Ηλικία (έτη) | 58.9±13.2 |
| Άνδρες (n, %) | 52 (59.5%) |
| <u>Αναφορά ευρημάτων (n, %)</u> | 57 (64.8%) |
| Πολλαπλά ευρήματα | 20 (22.7%) |
| ΑΩΤ | 30 (30.6%) |
| Μεγάλο ΑΩΤ | 11 (12.5%) |
| ΜΚΑ | 20 (22.7%) |
| ΑΩΤ+ΜΚΑ | 15 (17%) |
| Αθηρωμάτωση αορτής | 23 (26.1%) |
| Σύνθετη αθηρωμάτωση αορτής | 13 (14.7%) |
| Ενδοκαρδιακοί όγκοι | 2 (2.3%) |
| Θρόμβωση αριστερού κόλπου | 3 (3.4%) |
| Αυτόματη ηχοαντίθεση | 3 (3.4%) |
| Θρόμβοι στις βαλβίδες | 2 (2.3%) |
| <u>Αλλαγές στη θεραπευτική αντιμετώπιση</u> | 8 (9.1%) |
| Έναρξη αντιπηκτικής αγωγής (n, %) | 5 (5.7%) |
| Χειρουργική/ ενδαγγειακή επέμβαση (n, %) | 3 (3.4%) |

n: αριθμός ασθενών, ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τμήμα, ΜΚΑ: μεσοκολπικό ανεύρυσμα

Με βάση αποκλειστικά τα προαναφερθέντα ευρήματα και σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (30), η θεραπευτική αντιμετώπιση θα ήταν πολύ πιθανό να τροποποιηθεί τελικώς σε 8 ασθενείς (9.1%). Πιο συγκεκριμένα, η αντιπηκτική αγωγή θα

μπορούσε να ξεκινήσει σε 5 ασθενείς (5.7%), λόγω της παρουσίας κολπικών/βαλβιδικών θρόμβων, ενώ οι 2 ασθενείς με τους ενδοκαρδιακούς όγκους θα μπορούσαν να παραπεμφθούν για χειρουργική αντιμετώπιση. Τέλος, ο ασθενής με τον διαχωρισμό του αορτικού τόξου θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί είτε με χειρουργική ή με διαδερμική αγγειακή αποκατάσταση (Πίνακας 6).

Η ανάλυση των υποομάδων δεν αποκάλυψε διαφορές μεταξύ των δύο φύλων τόσο στον επιπολασμό των διαφόρων ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, όσο και στις επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων στη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Ανάλυση υπο-ομάδας για την επίδραση του φύλου στον επιπολασμό των διαφορετικών ευρημάτων/θεραπευτικών αλλαγών στην δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

| Μεταβλητή | Άνδρες | Γυναίκες | p |
|--------------------------|-----------|-----------|-------|
| Ηλικία (έτη) | 58.8±10.8 | 59.0±16.2 | 0.948 |
| ΤΕΕ εύρημα (%) | 64.1% | 65.7% | 0.881 |
| ΑΩΤ (%) | 28.6% | 32.1% | 0.727 |
| Μεγάλο ΑΩΤ (%) | 15.1% | 8.5% | 0.365 |
| ΜΚΑ (%) | 24.5% | 20% | 0.620 |
| ΑΩΤ+ΜΚΑ (%) | 22.6% | 11.4% | 0.182 |
| Αθηρωμάτωση (%) | 24.5% | 28.6% | 0.672 |
| Σύνθετη αθηρωμάτωση (%) | 13.2% | 17.1% | 0.611 |
| Αλλαγές στη θεραπεία (%) | 9.6% | 8.5% | 0.869 |

ΤΕΕ: διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τρήμα, ΜΚΑ: μεσοκολπικό ανεύρυσμα

Οι αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης αποκάλυψαν μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της ηλικίας με την επικράτηση της ανεύρεσης τόσο ΑΩΤ ($p=0.03$) όσο και ΜΚΑ ($p=0.04$) στις εξετάσεις με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, καθώς και μια θετική συσχέτιση της αύξησης της ηλικίας με υψηλότερη πιθανότητα παρουσίας αθηρωμάτωσης ($p=0.01$) και

σύνθετης αθηρωμάτωσης αορτής ($p=0.04$) στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (Πίνακας 8).

Τα ευρήματά μας συνεπώς δείχνουν ότι περισσότερο από το ήμισυ των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έχουν παθολογικά ευρήματα στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η ηλικία, αλλά όχι το φύλο, βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων από τα ευρήματα αυτά, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης μεσοκοιλιακών ανωμαλιών και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Βρήκαμε επίσης ότι η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε έναν από τους έντεκα ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβάλλονται σε έρευνα με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, χωρίς σημαντικές διαφορές ανάλογα με το φύλο και την ηλικία.

Πίνακας 8. Μονοπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμηση για την επίδραση της ηλικίας α) στον επιπολασμό των διαφορετικών υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων β) στη δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

| Μεταβλητή | β-συντελεστής (95%ΔΕ) | p |
|--|-----------------------|-------|
| ΤΕΕ εύρημα | -0.01 (-0.04, 0.02) | 0.617 |
| ΑΩΤ | -0.04 (-0.08, -0.01) | 0.033 |
| Μεγάλο ΑΩΤ | -0.04 (-0.08, 0.01) | 0.137 |
| ΜΚΑ | -0.04 (-0.08, -0.02) | 0.042 |
| ΑΩΤ+ΜΚΑ | -0.02(-0.06, 0.02) | 0.303 |
| Αθηρωμάτωση | 0.06 (0.01, 0.10) | 0.012 |
| Σύνθετη αθηρωμάτωση | 0.05 (0.01, 0.11) | 0.046 |
| Αλλαγές στη θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης | 0.03 (-0.27, 0.09) | 0.284 |

95% ΔΕ: 95% διάστημα εμπιστοσύνης, ΤΕΕ: διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τρήμα, ΜΚΑ: μεσοκοιλιακό ανεύρυσμα

3.2 Αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης για την αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος και της επίπτωσης του στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής

Συνολικά 1.134 ασθενείς με ΑΕΕ εισήχθησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στα τρία συμμετέχοντα κέντρα. Ταυτοποιήσαμε 186 ασθενείς (16%) με κρυπτογενές ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ η διάγνωση των ESUS επιβεβαιώθηκε σε 68 περιπτώσεις (6% των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ & 37% των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ). Συνολικά 61 ασθενείς με ESUS υποβλήθηκαν σε έρευνα με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (90%), ενώ στους υπόλοιπους 7 ασθενείς δεν εκτελέστηκε η διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας λόγω πρόωρου θανάτου (n = 1), μη συμμόρφωσης (n = 4) ή άρνησης του ασθενούς να υποβληθεί σε αυτή την επεμβατική εξέταση (n = 2). Ο πληθυσμός λοιπόν της μελέτης μας αποτελούνταν από 61 ασθενείς με ESUS [μέση ηλικία=44±12 έτη, 49% άνδρες, διάμεση τιμή NIHSS κατά την εισαγωγή=5 με διατεταρτημοριακό εύρος 3-8]. Όλα τα διαθέσιμα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης μας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα σε 52% (95%ΔΕ από την προσαρμοσμένη μέθοδο Wald: 40%-65%) του πληθυσμού της μελέτης. ΑΩΤ και ΜΚΑ εντοπίστηκαν στο 28% (95%ΔΕ: 18%-40%) και 13% (95% ΔΕ: 7%-24%) αντίστοιχα των ασθενών. ΑΩΤ με ταυτόχρονη συνύπαρξη ΜΚΑ αναφέρθηκε σε 4 ασθενείς (6%, 95%ΔΕ: 2%-16%). Η παρουσία βαλβιδικών εκβλαστήσεων τεκμηριώθηκε σε 2 περιπτώσεις (3%, 95%ΔΕ: 0%-12%), ενώ η ύπαρξη θρόμβου στον αριστερό κόλπο ανιχνεύθηκε σε έναν ασθενή (2%, 95%ΔΕ: 0% -9%). Σύνθετη αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου και ινοελαστώματα διαγνώστηκαν σε 6% (95%ΔΕ: 2% -16%) και 2% (95% ΔΕ: 0% - 9%) των ασθενών αντίστοιχα. Δεν ανιχνεύθηκαν ενδοκαρδιακοί όγκοι (μυξώματα) και κοιλιακές διαφραγματικές ανωμαλίες σε κανένα από τους ασθενείς (Πίνακας 10).

Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά των ασθενών με εμβολικό εγκεφαλικό έμφρακτο αδιευκρίνιστης πηγής που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

| Κλινικά χαρακτηριστικά (n=61) | |
|--------------------------------------|--|
| Ηλικία (έτη) | 44.3±11.5 |
| Ανδρες (%) | 49.2% |
| Φυλή (%) | Καυκάσιοι=68.3% Άφρο-Αμερικανοί=30.0% Ασιάτες=1.7% |
| Υπέρταση (%) | 32.8% |
| Υπερχοληστερολαιμία (%) | 29.5% |
| Σακχαρώδης Διαβήτης (%) | 9.4% |
| Κολπική μαρμαρυγή/ πτερυγισμός (%) | 0% |
| Καρδιακή ανεπάρκεια (%) | 4.9% |
| Κάπνισμα (%) | 47.2% |
| Ιστορικό στεφανιαίας νόσου (%) | 3.7% |
| Λήψη αντιαιμοπεταλιακών (%) | 21.3% |
| Λήψη αντιπηκτικών (%) | 0% |
| ΣΑΠ στην εισαγωγή (mmHg) | 147±29 |
| ΔΑΠ στην εισαγωγή (mmHg) | 86±18 |
| Τιμή γλυκόζης στην εισαγωγή (mg/dL) | 92 (86-104) |
| Τιμή LDL στην εισαγωγή (mg/dL) | 107 (77-158) |
| Περιοχή του ΑΕΕ (%) | Αριστερό ημισφαίριο=34% Δεξιό ημισφαίριο=36% Οπίσθια κυκλοφορία=10% Πολλαπλά έμφρακτα=20% |
| Ενδοφλέβια θρομβόλυση (%) | 9.8% |
| NIHSS στην εισαγωγή | 5 (3-8) |
| NIHSS στην έξοδο | 3 (1-5) |
| mRS στην έξοδο | 1 (0-2) |

n: αριθμός των ασθενών, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, LDL: low density lipoprotein, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Scale

Τα Ευρήματα του διωισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος επηρέασαν τη θεραπευτική αντιμετώπιση (έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής, χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής

θεραπείας και σύγκλιση του ΑΩΤ) σε 10 ασθενείς (16%, 95%ΔΕ: 9%-28%). Πιο συγκεκριμένα, έγινε έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε 5 ασθενείς, ενώ η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας τεκμηριώθηκε από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτικά. Τέλος, τρεις άλλοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαδικασία σύγκλισης του ΑΩΤ λόγω της παρουσίας μεγάλης δεξιο-αριστερής διαφυγής κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και προηγούμενο ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων κρυπτογενούς εγκεφαλικής ισχαιμίας (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Αναφερόμενα ευρήματα στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και η επίδραση τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής.

| Ευρήματα στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα | |
|---|---------------------------------|
| Διάταση του αριστερού κόλπου | 4 (6.5%, 95%ΔΕ: 2.1%-16.1%)* |
| Θρόμβος στον αριστερό κόλπο | 1 (1.6%, 95%ΔΕ: 0%-9.5%)* |
| Εκβλαστήσεις | 2 (3.2%, 95%ΔΕ: 0%-11.8%)* |
| ΑΩΤ | 17 (27.8%, 95%ΔΕ: 18.1%-40.2%)* |
| ΜΚΑ | 8 (13.1%, 95%ΔΕ: 6.5%-24.1%)* |
| ΑΩΤ+ΜΚΑ | 4 (6.5%, 95%ΔΕ: 2.1%-16.1%)* |
| Ενδοκαρδιακοί όγκοι | 0 (0%, 95%ΔΕ: 0%-5.1%)* |
| Ανωμαλίες του κοιλιακού διαφράγματος | 0 (0%, 95%ΔΕ: 0%-5.1%)* |
| Ινοελάστωμα | 1 (1.6%, 95%ΔΕ: 0%-9.5%)* |
| Σύνθετη αθηρωμάτωση αορτικού τόξου | 4 (6.5%, 95%ΔΕ: 2.1%-16.1%)* |
| Αλλαγές στη θεραπευτική αντιμετώπιση | |
| Αντιπηκτική θεραπεία | 5** (8.2%, 95%ΔΕ: 3.2%-18.2%)* |
| Σύγκλιση του ΑΩΤ | 3 (4.9%, 95%ΔΕ: 1.1%-14%)* |
| Ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή | 2 (3.2%, 95%ΔΕ: 0%-11.8%)* |

*Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με την προσαρμοσμένη μέθοδο του Wald (adjusted Wald method) ** ΑΩΤ & συνυπάρχουσα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (n=3), θρόμβωση του αριστερού κόλπου (n=1), ινοελάστωμα (n=1).

ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τρήμα, ΜΚΑ: μεσοκοιλιακό ανεύρυσμα

Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με ESUS έχουν παθολογικά ευρήματα στην εξέταση με διεισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η διάγνωση αυτών των πηγών αορτογενούς ή/και καρδιογενούς εμβολής από το διεισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είχε διαλάθει κατά την αρχική εξέταση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Η ανεύρεση αυτών των ευρημάτων μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής περίπου σε έναν από τους επτά ασθενείς με ESUS.

3.3 Αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης για τη διαγνωστική ακρίβεια του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Επιλογή μελετών και χαρακτηριστικά μελετών

Η βιβλιογραφική αναζήτηση δεδομένων στη βάση MEDLINE απέδωσε 259 αποτελέσματα, ενώ η αναζήτηση στη βάση δεδομένων SCOPUS 99 αποτελέσματα. Περιλάβαμε επίσης δεδομένα από μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη από την ομάδα μας, η οποία αξιολόγησε τον κίνδυνο υποτροπής σε συνεχόμενους ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ και ΑΩΤ (40). Εξαιρουμένων των 112 μελετών που βρέθηκαν και στις δύο βάσεις δεδομένων (διπλές αναφορές), οι υπόλοιπες 246 μελέτες εξετάστηκαν ως προς τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Παρέμειναν 48 δυνητικά επιλέξιμες μελέτες για τη μετα-ανάλυση μετά την ενδελεχή ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων όλων των μελετών. Μετά την ανάκτηση του πλήρους κείμενου των προαναφερθέντων 48 μελετών, 13 μελέτες αποκλείστηκαν επειδή ήταν αναδρομικές μελέτες, περιελάμβαναν μεικτό πληθυσμό (και όχι μόνο ΑΕΕ/ΠΠΕ ασθενείς) ή μη ταξινομημένα ΑΕΕ. Οι υπόλοιπες 34 μελέτες (Πίνακας 6) και τα διαθέσιμα δεδομένα από την μελέτη κοόρτης μας, με σύνολο 5772 ασθενείς (μέση ηλικία 53.6 έτη, 56.9% άνδρες), περιελήφθησαν τόσο στην ποιοτική και ποσοτική ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που περιλήφθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 11 (27, 40-73).

Ποιοτική αξιολόγηση των μελετών

Ο κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων (biases) στις μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση συνοψίζεται στην Εικόνα 3. Στο 68.6% των μελετών αναφέρεται ότι εντάχθηκαν διαδοχικοί ασθενείς, στο 5.7% των μελετών εντάχθηκαν μη διαδοχικοί ασθενείς, ενώ στο υπόλοιπο 25.7% δεν αναφέρονται πληροφορίες σχετικά με την διαδοχικότητα των συμμετεχόντων στη μελέτη. Στο 11.4% των μελετών δεδομένα για τον τόπο και το χρόνο πραγματοποίησης των μελετών δεν αναφέρονται σαφώς. Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών

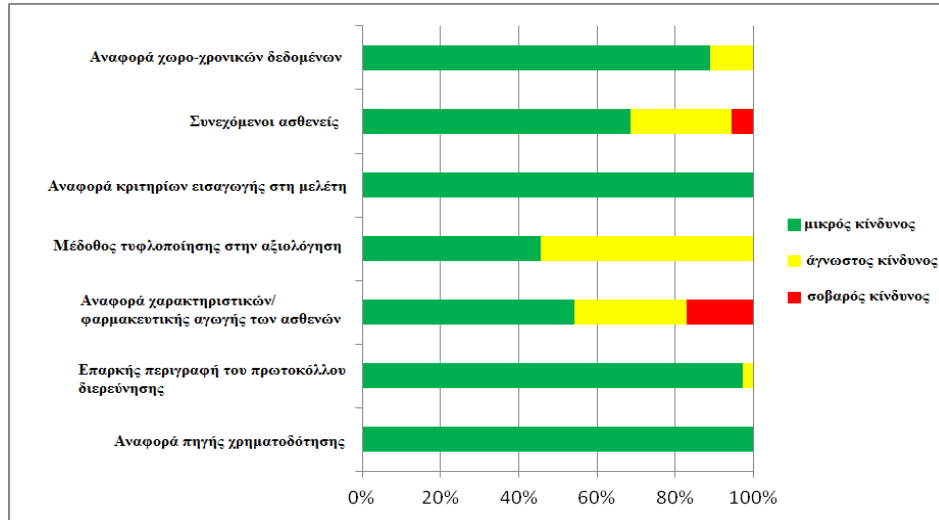
αναφέρθηκαν επαρκώς σε όλες τις μελέτες. Τα χαρακτηριστικά και η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών δεν αναφέρθηκαν στο 28.6% και το 17.1% των μελετών, αντίστοιχα. Το πρωτόκολλο της εξέταση παρουσιάστηκε επαρκώς σε όλες τις μελέτες, εκτός από μία. Η παρουσία τυφλής αξιολόγησης (blinding) στο πρωτόκολλο απεικόνισης αναφέρθηκε στις μισές περίπου μελέτες (45.7%). Τέλος, όλες οι μελέτες ανέφεραν ότι δεν έλαβαν καμία χρηματοδότηση ή ανέφεραν υποστήριξη από μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς.

Πίνακας 11. Προοπτικές μελέτες παρατήρησης ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που υπεβλήθησαν σε διαγνωστική διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

| Συγγραφέας | Χρονιά | Αρ. Ασθενών | Ηλικία (έτη) | Άνδρες | ΑΥ | ΣΔ | Κάπνισμα | ΔΣΛ | Κατάταξη κρυπτογενούς ισχαιμίας με τα κριτήρια TOAST |
|-------------------------------|--------|-------------|--------------|--------|-------|-------|----------|-------|--|
| Belvis et al [41] | 2007 | 104 | 55.1 ±12.7 | 60.6% | - | - | - | - | Όχι |
| Cabanes et al [42] | 1993 | 64 | 39.3 ±9.1 | 64.1% | 17.2% | 7.8% | 50% | 20.3% | Όχι |
| Castellanos et al [43] | 2001 | 49 | 60.6 | 63.3% | 28.6% | 6.1% | 24.5% | - | Όχι |
| Chatzikonstantinou et al [44] | 2012 | 64 | 60± 13 | 73.4% | 75% | 21.9% | - | 46.9% | Ναι |
| Censori et al [45] | 1998 | 43 | 63.4 ±10.9 | 62.8% | 39.5% | 11.6% | 44.2% | 16.3% | Ναι |
| CODICIA [46] | 2008 | 295 | - | - | 34.8% | 11.7% | 31.9% | - | Ναι |
| Cujec et al [47] | 1999 | 90 | 41.4 | 53.3% | 22.2% | 11.1% | 42.2% | 31.1% | Όχι |
| de Bruijn et al [48] | 2006 | 231 | - | - | - | - | - | - | Όχι |
| Devuyt et al [49] | 1997 | 37 | 46 ±12.0 | 62.1% | - | - | - | - | Όχι |
| Di Legge et al [50] | 2011 | 129 | 58.7 | 61.2% | 46.5% | 15.5% | 43.4% | 22.5% | Ναι |
| Di Tullio et al [51] | 1993 | 49 | - | - | - | - | - | - | Ναι |
| Force et al [52] | 2008 | 62 | 67.6 ±8.2 | 66.1% | 53.2% | 16.1% | 11.3% | 57.6% | Όχι |
| Gonzalez-Alujas et al [53] | 2011 | 134 | 46.4 ±14.2 | 56% | 23% | 9% | 43% | 26% | Όχι |
| Gu et al [54] | 2011 | 229 | 53.5 | 44.1% | 51% | 29% | 37% | 32% | Ναι |
| Hamilton-Craig et al [55] | 2011 | 25 | 50 ±13 | 60% | 24% | 20% | 20% | 44% | Ναι |
| Harloff et al [27] | 2006 | 212 | 58.2 ±13.9 | 59% | 60.8% | 19.8% | 31.1% | 35.8% | Ναι |
| Handke et al [56] | 2007 | 227 | 58.2 ±13.9 | 58.6% | 63% | 21.1% | 30% | 35.7% | Ναι |
| Horner et al [57] | 2013 | 188 | 42.3 ±9.7 | 51.6% | - | - | - | - | Όχι |
| Jones et al [58] | 1994 | 71 | - | - | - | - | - | - | Όχι |
| Klotzsch et al [59] | 1994 | 40 | - | - | - | - | - | - | Όχι |
| Knebel et al [60] | 2002 | 702 | 57.1 ±15.7 | 54.1% | 39.5% | 13% | 26% | 35.5% | Όχι |
| Lamy et al [61] | 2001 | 581 | 42.5 | 57.5% | 15.5% | 4.1% | 47.8% | 17.5% | Ναι |
| Mattioli et al [62] | 2003 | 245 | 65.7±21 | 68.6% | 31.8% | - | - | - | Όχι |
| Messa et al [63] | 2010 | 238 | 43.25 | 50.9% | 23.9% | 9% | 37.9% | 21.4% | Ναι |
| Nighoghossian et al [64] | 1996 | 79 | - | - | 19.8% | 16.7% | 38.6% | 30.2% | Όχι |
| PICSS [65] | 2009 | 214 | - | - | - | - | - | - | Ναι |
| Rodes-Cabau et al [66] | 2009 | 100 | 45 ±8.0 | 56% | 25% | 8% | 29% | 44% | Όχι |
| Rodriguez et al [67] | 2003 | 258 | - | - | 61% | 28% | 29% | - | Ναι |
| Serena et al [68] | 1998 | 44 | - | - | 49.3% | 23.9% | 52.6% | 18.7% | Ναι |
| Sipola et al [69] | 2013 | 140 | 60 ±10 | 68% | 59% | 14% | 27% | 39% | Όχι |
| Steiner et al [70] | 1998 | 42 | - | - | - | - | - | - | Όχι |
| Tsivgoulis et al [40] | 2010 | 101 | 47±12 | 60.3% | - | - | - | - | Ναι |
| van Camp et al [71] | 1993 | 29 | 55 ±12 | 55.1% | - | - | - | - | Όχι |
| Yaghoubi et al [72] | 2011 | 405 | 64.5 | 52.1% | - | - | - | - | Ναι |
| Zahuranec et al [73] | 2012 | 20 | 51 [40-63.5] | 60% | 40% | 15% | 5% | - | Ναι |

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΔΣΛ: δυσλιπιδαιμία

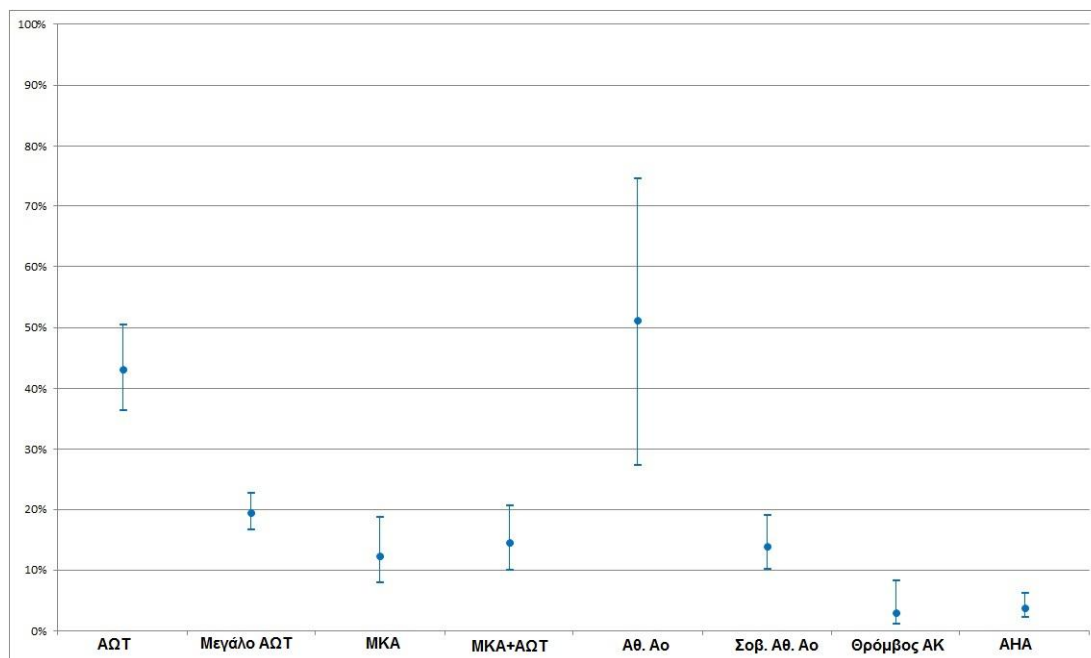
Εικόνα 3. Ποιοτική ανάλυση των μελετών που περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.



Συνολικές αναλύσεις και αναλύσεις υποομάδων

Τα αποτελέσματα των συνολικών αναλύσεων και των αναλύσεων υποομάδων συνοψίζονται στις Εικόνες 4&5. Το πιο κοινό εύρημα στην εξέταση με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν η αθηρωμάτωση στην ανιούσα αορτή ή/και στο αορτικό τόξο [51.2% (27.4% -74.5%)], ακολουθούμενο από την παρουσία ΑΩΤ [43.2% (36.3% -50.4%)]. Μεγάλες αορτικές πλάκες (>4mm), με ή χωρίς την παρουσία έξελκωσης ή ευκίνητου θρόμβου, και μεγάλα ΑΩΤ ανευρέθηκαν στο 14% (10.2% -18.9%) και 19.5% (16.6% - 22.8%) των εξετάσεων, αντιστοίχως. Η παρουσία ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος ανακαλύφθηκε σε 12.3% (7.9% -18.7%) των εξετάσεων με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ σε συνδυασμό με ΑΩΤ βρέθηκε στο 14.5% (9.9% -20.6%). Θρόμβος στον αριστερό κόλπο [3.0% (1.1% -8.3%)] και αυτόματη ηχοαντίθεση [3.8% (2.3% -6.2%)] δεν διαπιστώθηκαν συχνά κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων ήταν εξαιρετικά σπάνια [0.2% (0% -0.7%)]. Τέλος, δεν βρέθηκε καμία αναφορά για την παρουσία του ανευρύσματος της αριστερής κοιλίας κατά την εξέταση με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ ενδοκαρδίτιδα εντοπίστηκε μόνο σε έναν ασθενή.

Εικόνα 4. Τα συχνότερα ευρήματα που αναφέρονται στις διάφορες μελέτες παρατήρησης ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/ παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που υποβάλλονται σε εξέταση με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

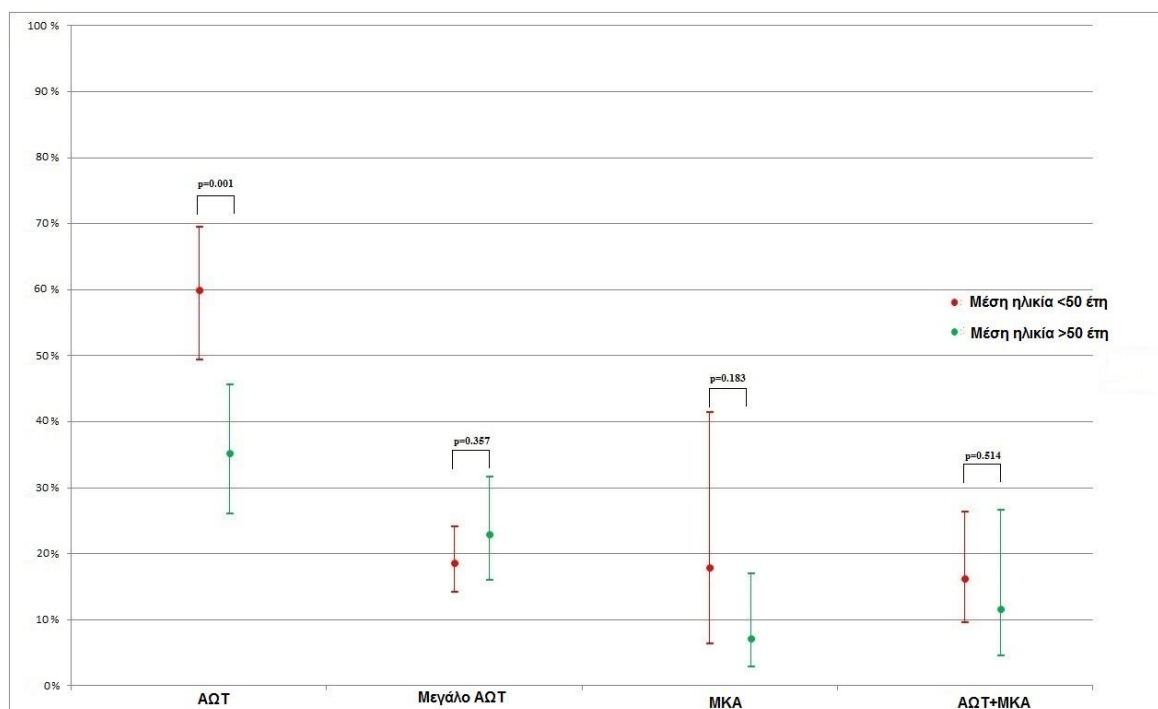


ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τρήμα, ΜΚΑ: μεσοκολπικό ανεύρυσμα, Αθ. Αο: αθηρωμάτωση ανιούσας αορτής/αορτικού τόξου, Σοβ. Αθ. Αο: σοβαρού βαθμού αθηρωμάτωση ανιούσας αορτής/αορτικού τόξου, ΑΚ: αριστερός κόλπος, ΑΗΑ: αυτόματη ηχω-αντίθεση.

Μετά τη διχοτόμηση των διαθέσιμων μελετών, χρησιμοποιώντας τη μέση ηλικία των 50 ετών ως όριο, η παρουσία ΑΩΤ βρέθηκε να είναι σημαντικά ($p=0.001$) πιο διαδεδομένη στους νεότερους ασθενείς [59.9% (49.4% -69.5%)] σε σύγκριση με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας [35.2% (26.1%-45.6%)]. Η ανεύρεση όμως των μεγάλων ΑΩΤ δε φάνηκε να συσχετίστηκε με την ηλικία των ασθενών [18.6% (14.1% -24.1%) σε νεότερους έναντι 22.9% (16.0% -31.6%) σε ηλικιωμένα άτομα]. Επίσης, παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός της ανίχνευσης ΜΚΑ σε νεαρούς ασθενείς [17.9% (6.3%-41.4%)] ήταν περισσότερο από δύο φορές υψηλότερος αυτού των ηλικιωμένων ασθενών [7.2% (2.8% -17.0%)], η διαφορά αυτή δε βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.183$). Τέλος, ο επιπολασμός της συνύπαρξης

ΑΩΤ και ΜΚΑ δε φάνηκε να διαφέρει ($p=0.514$) στην ανάλυση των υποομάδων μεταξύ των νεότερων [16.3% (9.6%-26.3%)] και μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών [11.6% (4.5%-26.6%)].

Εικόνα 5. Αναλύσεις υποομάδων (στρωματοποιημένες ανά ηλικία) ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/ παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που υποβάλλονται σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.



ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τρήμα, ΜΚΑ: μεσοκοιλιακό ανεύρυσμα

Στις αναλύσεις μετα-παλινδρόμησης, μόνο ο επιπολασμός της ανεύρωσης ΜΚΑ βρέθηκε να σχετίζεται με το φύλο, καθώς στις περιληφθείσες μελέτες το ποσοστό των ανδρών στους οποίους ανιχνεύθηκε ΜΚΑ κατά τη διάρκεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αναφέρθηκε να είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο των γυναικών (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Αναλύσεις μετα-παλινδρόμησης του ποσοστού των ανδρών σε σχέση με τα ευρήματα των ασθενών με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

| Εύρημα στοΤΕΕ | Αρ. μελετών | Σημείο πρόβλεψης (95% ΔΕ) | p-value |
|----------------------|--------------------|----------------------------------|----------------|
| ΑΩΤ | 18 | 0.04 (-0.07,0.09) | 0.847 |
| Μεγάλο ΑΩΤ | 5 | 0.02 (-0.06, 0.11) | 0.543 |
| ΜΚΑ | 8 | 0.09 (0.03, 0.02) | 0.001 |
| ΑΩΤ+ΜΚΑ | 9 | 0.05 (-0.08, 0.18) | 0.474 |
| Σοβ. Αθ. Αο | 8 | -0.01 (-0.06, 0.04) | 0.806 |
| Θρόμβος ΑΚ | 7 | -0.01 (-0.09, 0.06) | 0.769 |
| ΑΗΑ | 6 | -0.01 (-0.17, 0.14) | 0.847 |

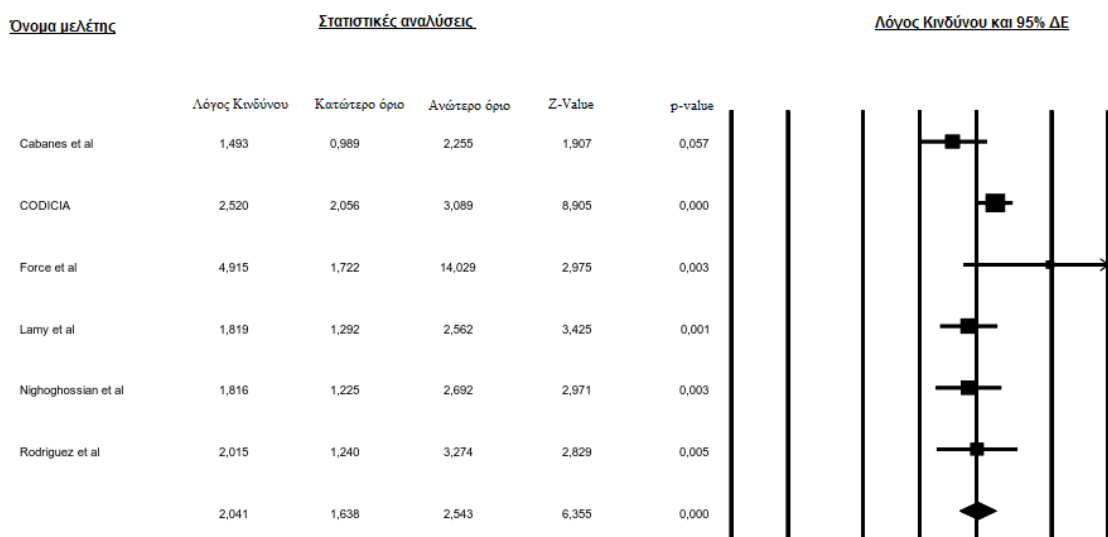
ΤΕΕ: διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τρήμα, ΜΚΑ: μεσοκολπικό ανεύρυσμα, Σοβ. Αθ. Αο: σοβαρού βαθμού αθηρωμάτωση ανιούσας αορτής/αορτικού τόξου, ΑΚ: αριστερός κόλπος, ΑΗΑ: αυτόματη ηχωαντίθεση.

Τέλος, σε μια μεταγενέστερη ανάλυση η ανεύρεση ΜΚΑ βρέθηκε να είναι σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς που φέρουν ταυτόχρονα ΑΩΤ [31.3% (22.4%-41.7%)] σε σύγκριση με όλο τον πληθυσμό των ασθενών [12.2% (7.7%-19.0%)] που υποβάλλονται σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (λόγος κινδύνου =2.04, 95% ΔΕ: 1.63-2.54, $p<0.001$; Εικόνα 6).

Η μελέτη μας έδειξε ότι η εξέταση ρουτίνας με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία συνήθως εντοπίζει παθολογίες στην καρδιά ή το αορτικό τόξο. Ωστόσο, η εμφάνιση των καρδιακών παθήσεων που θεωρούνται ότι σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εκδήλωση του ισχαιμικού ΑΕΕ (ενδοκαρδιακοί θρόμβοι και όγκοι) είναι σπάνια. Επιπλέον, τα διαγνωστικά ευρήματα του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΠΕ βρέθηκαν να ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των μελετών, και η παρατήρηση αυτή δε φαίνεται να οφείλεται

στον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε για το κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και κατά συνέπεια πιθανώς να σχετίζεται με την εμπειρία του υπερηχοκαρδιογραφιστή. Τέλος, η εμφάνιση του ΑΩΤ φαίνεται να είναι το μοναδικό εύρημα το οποίο συσχετίζεται με την με τη νεαρότερη ηλικία των ασθενών με κρυπτογενή ΑΕΕ/ΠΠΕ.

Εικόνα 6. Σύγκριση του επιπολασμού ανεύρεσης ΜΚΑ μεταξύ των ασθενών με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία και συνυπάρχον ανοικτό ωοειδές τρήμα και ασθενών με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία χωρίς ενδείξεις για παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος.



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Αθηρωματικές αλλοιώσεις στην ανιούσα αορτή και στο αορτικό τόξο σε ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Παθοφυσιολογία-ιστολογική ταξινόμηση αθηρωματικών πλακών

Οι αορτικές πλάκες είναι μια εκδήλωση γενικευμένης αθηροσκλήρωσης, κατά την οποία υπάρχει προοδευτική συσσώρευση χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων στον έσω και μέσο χιτώνα της αορτής με δευτερογενή εμφάνιση φλεγμονής και επαναλαμβανόμενες εναποθέσεις ινώδους ιστού, που καταλήγουν τελικώς σε διαβρώσεις της επιφάνειας του αυλού και στην εμφάνιση συχνά κινητών θρόμβων που προεξέχουν μέσα στον αυλό της αορτής (74).

Οι αορτικές πλάκες μπορούν να οδηγήσουν σε δύο τύπους εμβολισμού: θρομβοεμβολισμό και αθηροεμβολισμό (με έμβολα από κρυστάλλους χοληστερόλης). Τα έμβολα θρόμβων είναι σχετικά μεγάλα και έχουν την τάση να αποφράσσουν μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες, με αποτέλεσμα να προκαλούν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), παροδικά ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΠΙΕ), νεφρικά έμφρακτα ή και άλλες μορφές περιφερικής θρομβοεμβολής. Τα έμβολα χοληστερίνης είναι σχετικά λεπτά και τείνουν να αποφράσσουν τις μικρές αρτηρίες και αρτηριόλια, με αποτέλεσμα να προκαλούν διαλείπουσα χωλότητα των κάτω άκρων, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, εντερική ισχαιμία, εγκεφαλική ισχαιμία, κλπ. (74). Σύμφωνα με την Αμερικάνικη καρδιολογική εταιρία, η αθηρωματική πλάκα εξελίσσεται μέσα από έξι στάδια (75) (Πίνακας 13).

Απεικονιστικά μέσα για τη διερεύνηση των αθηρωματικών αλλοιώσεων στην αορτή

Το υπερηχογράφημα, η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι τα κύρια μέσα για την απεικόνιση των αθηρωματικών πλακών στην αορτή (76). Ο ρόλος των

άλλων τεχνικών απεικόνισης (π.χ. αορτογραφία, αγγειοσκοπία, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων [PET]) είναι περιορισμένος.

Πίνακας 13. Ιστοπαθολογική ταξινόμηση των αθηρωσκληρωτικών αλλοιώσεων

| Αρχικές αλλοιώσεις (παιδική ηλικία και αρχική ενήλικη ζωή) | | | Μεταγενέστερες αλλοιώσεις (ενήλικη ζωή και μέση ηλικία) | | |
|--|---|---------------------------------------|---|---|--|
| Στάδιο I | Στάδιο II | Στάδιο III | Στάδιο IV | Στάδιο V | Στάδιο VI |
| Αρχική αλλοίωση | Λιπώδεις γραμμώσεις | Ενδιάμεση αλλοίωση | Αθηρωματική βλάβη | Ινωδο-αθηρωματική βλάβη | Σύνθετη αθηρωματική βλάβη |
| Μικρές ποσότητες ενδοκυττάρων εναποθέσεων λιπιδίων | Μεγαλύτερες ποσότητες ενδοκυττάρων εναποθέσεων λιπιδίων | Μικρές αθροίσεις εξωκυττάρων λιπιδίων | Εξωκυττάρια παρουσία λιπιδαιμικού πυρήνα | Λιπιδαιμικός πυρήνας μαζί με την παρουσία ινώδους ιστού | Βλάβες στην επιφάνεια της βλάβης (εξέλκωση, αιμορραγία, θρόμβος) |
| <i>Συνήθως χωρίς κλινική σημειολογία</i> | | | <i>Με ή χωρίς κλινική σημειολογία</i> | | |

Παρά το γεγονός ότι τμήματα της ανιούσας αορτής, του αορτικού τόξου, της κατιούσας θωρακικής αορτής και της εγγύς κοιλιακής αορτής μπορούν να απεικονιστούν με διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία, η αθηρωματική πλάκα, δεν μπορεί να αξιολογηθεί πλήρως με αυτή την τεχνική. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι ιστορικά η κύρια υπερηχοκαρδιογραφική μέθοδος για την οπτικοποίηση των αθηροσκληρωτικών πλάκων στην θωρακική αορτή και παραμένει μέχρι και σήμερα η εξέταση εκλογής (77, 78).

Στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα οι αορτικές πλάκες μπορούν να ταξινομηθούν σε ήπιας, μέτριας και σοβαρής βαρύτητας. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται στο πάχος της πλάκας και στην εμφάνιση της επιφάνειας του αυλού της. Ήπιας βαρύτητας πλάκες έχουν τυπικά πάχος από 1.0 mm ή λιγότερο. Πλάκες μέτριας βαρύτητας συνήθως ορίζονται

αυτές που έχουν πάχος από 1.1mm έως 3.9mm. Σοβαρής βαρύτητας πλάκες συχνά ορίζονται ως αυτές που έχουν ένα πάχος ίσο ή μεγαλύτερο από 4mm (79). Οι πλάκες αναφέρονται ως σύνθετες όταν φέρουν εξελκώσεις ή κινητά στοιχεία (τα οποία αντιπροσωπεύουν προσκολλημένους θρόμβους) στον αυλό της επιφάνειάς τους. Ήπιας, μέτριας και σοβαρής βαρύτητας πλάκες αντιστοιχούν ως επί το πλείστον στα ιστολογικά στάδια IV (αθηρώμα) και V (αθήρωμα με ινώδη στοιχεία). Οι σύνθετες πλάκες, από την άλλη πλευρά, αντιστοιχούν στο ιστολογικό στάδιο VI.

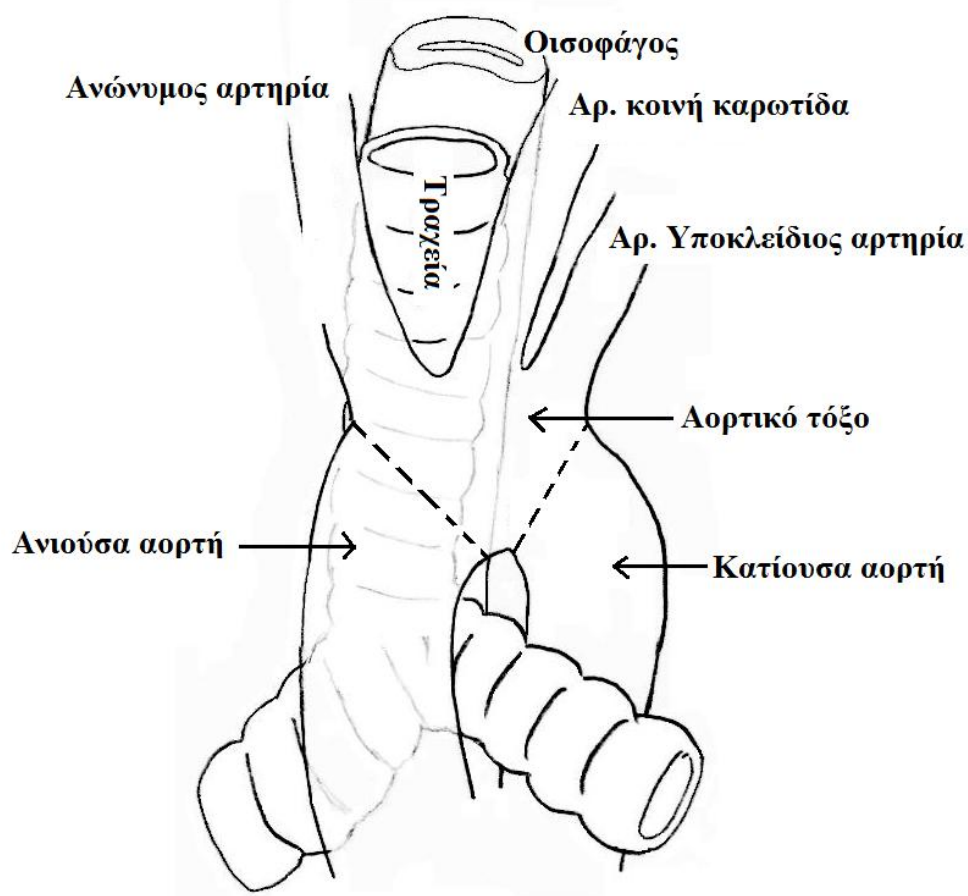
Ένα σύστημα κατάταξης 5 βαθμίδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη των αθηρωματικών αλλοιώσεων της αορτής (80) στην εξέταση με διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, και το οποίο παρουσιάζεται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14. Σύστημα κατάταξης της βαρύτητας των αθηρωματικών αλλοιώσεων που ανευρίσκονται στην αορτή κατά την εξέταση με διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα:

| Στάδιο βαρύτητας | Απεικονιστικό εύρημα |
|------------------|--|
| I | κανονική αορτή (χωρίς αθηρωματικές αλλοιώσεις) |
| II | επίπεδη πάχυνση του έσω χιτώνα |
| III | προεξέχον αθήρωμα στον αυλό της αορτής <5 mm |
| IV | προεξέχοντα αθήρωμα στον αυλο της αορτής >5 mm |
| V | παρουσία αθηρώματος με ένα κινητό θρόμβο |

Οι αθηρωματικές πλάκες της αορτής μπορούν επίσης να απεικονιστούν με CT και MR αγγειογραφία. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των μεθόδων αυτών σε σχέση με το διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έγκειται στην ικανότητά τους να απεικονίσουν όλους τους αορτικούς κλάδους, την κοιλιακή αορτή, και το τμήμα του αορτικού τόξου γύρω από την ανώνυμη αρτηρία (βραχιονοκεφαλικό στέλεχος) που είναι τυφλό σημείο στην εξέταση με διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, λόγω της παρεμβολής της τραχείας μεταξύ της αορτής και της κεφαλής του υπερήχου στον οισοφάγο (Εικόνα 7).

Εικόνα 7. Ανατομία της αορτής και των σημαντικότερων παρακείμενων δομών



Σε μια αναδρομική ανάλυση 250 ασθενών που υπεβλήθησαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και αξονική αγγειογραφία (CTA), η εξέταση με CTA βρέθηκε να έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για την παρουσία αθηρωμάτωσης του αορτικού τόξου (81). Ομοίως, σε μια προοπτική μελέτη 64 ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο η CTA βρέθηκε να είναι περισσότερο ευαίσθητη για την ταυτοποίηση της αθηρωμάτωσης σε όλα τα τμήματα της αορτής, σε σύγκριση με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (44). Η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) εμφανίζεται επίσης ως μια ελκυστική μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης -και χωρίς έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία- για την εξέταση των πιθανών παθολογικών καταστάσεων της αορτής και στον κατ' επέκταση χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας (82, 83). Το σημαντικότερο μειονέκτημα τόσο της

αξονικής όσο και της μαγνητικής αγγειογραφίας είναι τα παράσιτα λόγω κίνησης (motion artifact) στα πλαίσια μη καλής συνεργασίας του ασθενούς κατά την εξέταση.

Η κλινική σημασία των αθηρωματικών πλακών

Η κλινική παρουσίαση της αορτογενούς εμβολής εξαρτάται από τη θέση της εμβολογόνου πλάκας στην αορτή, από τον τύπο του εμβόλου (θρόμβος ή αθήρωμα), και το αρτηριακό στέλεχος το οποίο αποφράσσει. Εμβολή στην αρτηριακή κυκλοφορία των κάτω άκρων μπορεί να προκύψει από οποιοδήποτε τμήμα της αορτής. Οι πλάκες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο μπορούν να οδηγήσουν σε εμβολή στις στεφανιαίες αρτηρίες, στις εγκεφαλικές αρτηρίες, και τις αρτηρίες των άνω άκρων (74).

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις (ΑΕΕ και ΠΠΕ) είναι από τις πιο σημαντικές κλινικές πτυχές της αορτογενούς εμβολής. Σε δύο πρόσφατες σειρές διαδοχικών ασθενών με ΑΕΕ, ο επιπολασμός της ανεύρεσης αθηρωμάτων στην αορτή βρέθηκε να είναι από 21% έως 27%, και να βρίσκεται στα ίδια περίπου επίπεδα με τους αντίστοιχους επιπολασμούς της ανεύρεσης καρωτιδικής νόσου (10% έως 13%) και κολπικής μαρμαρυγής (18% έως 30%) στον ίδιο πληθυσμό (79, 84). Δεν αποτελεί έκπληξη ότι η παρουσία αθηρωμάτωσης στην αορτή σχετίζεται με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, καθώς αθηρωματικές βλάβες στην αορτή ανευρίσκονται πιο συχνά στους ηλικιωμένους (85), σε ασθενείς με υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία (86) και σε καπνιστές (87).

Μια σημαντική νεκροτομική μελέτη που εξέτασε 500 ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες νευρολογικές ασθένειες διαπίστωσε μεγάλη διαφορά στην εξεύρεση εξελκωμένων αθηρωματικών πλακών στο αορτικό τόξο ανάμεσα στους ασθενείς με ΑΕΕ (26%) και στους υπόλοιπους νευρολογικούς ασθενείς (5%). Επιπλέον, η ανεύρεση πλακών στο αορτικό τόξο φάνηκε να είναι περισσότερο συχνή σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (61%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ άλλης γνωστής αιτίας (22%) (88). Τα διαθέσιμα στοιχεία από τη βιβλιογραφία (νεκροτομικές μελέτες, σειρές ασθενών, προοπτικές και αναδρομικές κοόρτες ασθενών, μελέτες παρατήρησης) στο σύνολο τους

καταδεικνύουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ισχαιμικού ΑΕΕ και της ύπαρξης σοβαρών αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου, και κυρίως αυτών που βρίσκονται κοντά στην έκφυση της αριστερής υποκλείδιας αρτηρίας. Η προαναφερθείσα συσχέτιση είναι επίσης ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας, η οποία υποστηρίζει περαιτέρω την άποψη της αιτιότητας. Η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας φαίνεται επίσης να είναι ένας ισχυρός δείκτης κινδύνου εμβολής, καθώς ο κίνδυνος αυτός εμφανίζεται ιδιαίτερα υψηλός στις πιο παχιές πλάκες, στην παρουσία ευκίνητων συστατικών, και ενδεχομένως στην παρουσία εξέλκωσης και υποηχογένειας στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (89).

Το πάχος της αθηρωματικής πλάκας στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο εγκεφαλικής ισχαιμίας. Για πλάκες αορτικού τόξου <1 mm δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ (αναλογία κινδύνου=1.0), ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για πλάκες πάχους μεταξύ 1 και 3.9 mm (αναλογία κινδύνου=3.9) και πολλαπλάσια αύξηση του κινδύνου για πλάκες με πάχος μεγαλύτερο από ή ίσο με 4 mm (αναλογία κινδύνου=13.8) (79). Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 334 ασθενών με ΑΕΕ άνω των 60 ετών για 2 έως 4 έτη η απουσία επασβέστωσης βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο σε ασθενείς με πλάκες >4mm. Μάλιστα, η έλλειψη επασβέστωσης βρέθηκε να συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμβολισμού ανεξάρτητα από τα άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά της πλάκας (90). Στην ίδια μελέτη η παρουσία εξέλκωσης δεν φάνηκε να αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με πλάκες >4 mm (ο σχετικός κίνδυνος ήταν 4.3 στα άτομα με παρουσία εξέλκωσης και 5.7 σε αυτούς χωρίς εξέλκωση) (90).

Ο βαθμός των αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου συνεπώς φαίνεται πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΠΠΕ. Σε μία μελέτη παρακολούθησης 1231 ασθενών με ΑΕΕ ή ΠΠΕ, που υπεβλήθησαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ανευρέθηκε σημαντική διαφορά στην αύξηση του ετήσιου κινδύνου υποτροπής ενός νέου ΑΕΕ ανάμεσα στους

ασθενείς χωρίς (2.2%), με μέτριου (4.1%) ή με σοβαρού βαθμού (6.6%) αθηρωμάτωσης του αορτικού τόξου (91). Ο κίνδυνος υποτροπής και θανάτου φάνηκε μάλιστα σε μια παρόμοια μελέτη να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και στην παρουσία σοβαρού βαθμού αθηρωματικών αλλοιώσεων, παρά τη θεραπεία με βαρφαρίνη ή ασπιρίνη (65). Αντιθέτως, σε 2 διαφορετικές πληθυσμιακές μελέτες η τυχαία ανίχνευση αθηρωματικών πλακών στο αορτικό τόξο ή στην εγγύς κατιούσα αορτή (92), καθώς και η παρουσία σοβαρού βαθμού αλλοιώσεων δε φάνηκαν να αυξάνουν από μόνες τους τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων ή πρωτοεμφανιζόμενου ΑΕΕ/ΠΠΕ (93).

Οι αθηρωματικές πλάκες στην αορτή ως δείκτης γενικευμένης αθηροσκλήρωσης

Αν και η ύπαρξη συνεπώς αθηρωμάτωσης στην ανιούσα αορτή ή/και στο αορτικό τόξο είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ και περιφερική εμβολή, δεν αποτελεί έκπληξη ότι οι ασθενείς με σημαντικό βαθμό αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων εμφανίζουν επίσης πιο συχνά αθηροσκλήρωση του αορτικού τόξου από εκείνους που δεν έχουν σημαντικό βαθμό καρωτιδικής νόσου. Ως εκ τούτου σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και σημαντικό βαθμό στένωσης των καρωτίδων είναι σημαντικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο της προέλευσης του εμβόλου από την αορτή με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε περίπτωση που η νευρολογική εκδήλωση είναι ετερόπλευρη στη στένωση καρωτίδας (94), καθώς οι αθηρωματικές αλλοιώσεις της αορτής φαίνεται να είναι συχνές σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας και ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους με ταυτόχρονη παρουσία καρωτιδικής, ενδοκράνιας ή/και στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης (95).

Η παρουσία αθηρωματική πλάκας στην αορτή κατά την διοισοφαγική υπερηχοκαρδιογραφία έχει συσχετιστεί τόσο με την ταυτόχρονη ύπαρξη στεφανιαίας νόσου στο ίδιο ασθενή (96), όσο και με την παρουσία σημαντικών στενώσεων στην στεφανιαία αγγειογραφία (97). Μάλιστα, η έλλειψη αορτική αθηρωμάτωσης στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει δείχθει να είναι προγνωστική της απουσίας στεφανιαίας νόσου (98). Συνεπώς, η ανεύρεση αθηρωματικής πλάκας στην αορτή κατά την εξέταση με

διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι σημαντική όχι μόνο ως μια πιθανή εμβολική εστία, αλλά επίσης και ως ένας σημαντικός δείκτης γενικευμένης αθηρωμάτωσης (99).

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή αθηρωμάτωση της αορτής δεν είναι ακόμη γνωστή. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (30) η χρήση των αναστολέων της HMG-CoA (στατίνες) στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να είναι λογική, καθώς έχει διαπιστωθεί πως οι αορτικές πλάκες που υφίστανται θρόμβωση περιέχουν περίσσεια λιπιδίων (100), και συνεπώς μέσω της μείωσης των λιπιδίων οι στατίνες μπορούν να σταθεροποιήσουν τις αθηρωματικές πλάκες και να βοηθήσουν στην πρόληψη ενός ΑΕΕ. Οι στατίνες έχουν επίσης βρεθεί ότι μειώνουν την παραγωγή θρομβίνης από τα αιμοπετάλια, και η οποία φαίνεται να είναι αυξημένη στους υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (101). Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, που είχε στόχο να αξιολογήσει την επίδραση της χορήγησης ροσουβαστατίνης στην αλλαγή των αθηρωματικών πλακών που βρίσκονται στην αορτή ασθενών με ΑΕΕ, υποδεικνύουν ότι όντως η θεραπεία με 5 mg ροσουβαστατίνης για 6 μήνες προκαλεί σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας στην αορτή σε συνδυασμό με σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης (102).

Επειδή οι θρόμβοι έχει τεκμηριωθεί ότι αναπτύσσονται στην αθηρωματική πλάκα και στη συνέχεια από τη θέση αυτή εμβολίζουν άλλα αγγεία, η υπόθεση ότι η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη μπορεί να αποδειχτεί ωφέλιμη σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται λογική. Παρά ταύτα η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη έναντι της αντιαιμοπεταλιακής αγωγή ακόμη δεν έχει αποδειχθεί, και συνεπώς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (30) προτείνεται η έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ/ΠΠΕ στους ασθενείς με αθηρωματικές αλλοιώσεις στην αορτή. Μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που είχε ως στόχο τον έλεγχο της ανωτερότητας του συνδυασμού ασπιρίνης (75 έως 150 mg/ημέρα) και κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα) σε σύγκριση με τη θεραπεία με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ/ΠΠΕ ή περιφερική

εμβολή και παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην θωρακική αορτή >4 mm, χωρίς τον εντοπισμό άλλων πηγών εμβόλων, τερματίστηκε πρόωρα λόγω έλλειψης εμφάνισης σημαντικών διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων (103).

Η ενδαρτηρεκτομή του αορτικού τόξου έχει περιγραφεί σε μερικούς νέους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό υποτροπιάζουσων εμβόλων, παρά την αντιπηκτική αγωγή (104-106). Ωστόσο, κατέστη σαφές από μεγαλύτερες σειρές ασθενών (107) ότι μια τέτοια επέμβαση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο διεγχειρητικών ΑΕΕ, και ότι η διαδικασία αυτή δε θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτική βάση (30).

4.2 Η παρουσία σύνθετων αθηρωματικών αλλοιώσεων στην κατιούσα θωρακική αορτή και ο κίνδυνος παλίνδρομου εμβολισμού σε ασθενείς με κρυπτογενή ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Οι αθηρωματικές πλάκες που βρίσκονται στην κατιούσα θωρακική αορτή συχνά παραβλέπονται κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, και συνεπώς μπορεί να αγνοηθεί η ύπαρξη πιθανού μηχανισμού εγκεφαλικής εμβολής μέσω ανάδρομης αιματικής ροής στην αορτή (108-110).

Ανάστροφη ροή από την κατιούσα αορτή έχει βρεθεί να είναι συχνή τόσο σε ασθενείς με καθορισμένο ή κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (110), καθώς και σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη αρτηριακή υπέρταση. Η παλινδρόμηση της ροής στην κατιούσα αορτή βρέθηκε να αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας, με τη μείωση του καρδιακού ρυθμού, με τη μείωση της ευενδοτότητας του αγγείου και με την παρουσία σύνθετων πλακών, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν περαιτέρω την ευενδοτότητα της αορτής (111, 112). Παραδόξως, η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας δε βρέθηκε να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για αυξημένη παλίνδρομη ροή (112, 113).

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, ο εμβολισμός από σύνθετες αθηρωματικές πλάκες που βρίσκονται στο εγγύς τμήμα της κατιούσας αορτής σε όλες τις αρτηριακές κατανομές των εγκεφαλικών αγγείων είναι θεωρητικά δυνατόν να συμβεί κατά την πρόιμη διαστολική φάση, και συνεπώς θα μπορούσε να προσφέρει μία εναλλακτική πηγή εμβόλων που θα έπρεπε να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (114). Ωστόσο, σε μια μικρή, προοπτική, πληθυσμιακή μελέτη ούτε η παρουσία σύνθετων ούτε μικρών αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή φάνηκαν να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ. Επιπλέον, τα άτομα με μεγάλες πλάκες στην κατιούσα αορτή βρέθηκαν να έχουν υψηλότερο επιπολασμό υπέρτασης, διαβήτη και υπερχοληστεριναιμίας, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έφεραν αθηρωματικές πλάκες (92). Τα μόνα διαθέσιμα στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με την πιθανή συσχέτιση

των σύνθετων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή με υποτροπιάζοντα ΑΕΕ ήταν η περίπτωση μίας γυναίκας 69 ετών που εμφάνισε επαναλαμβανόμενα ΑΕΕ οπίσθιας κυκλοφορίας και τα οποία αποδόθηκαν σε μία μεγάλη, σύνθετη και εξελκωμένη αθηρωματική αλλοίωση στο εγγύς τμήμα της κατιούσας αορτής (108).

Πολύ ενδιαφέροντα όμως πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από μελέτες με μαγνητική τομογραφία (MRI) τριών (3D) και τεσσάρων διαστάσεων (4D) ανέδειξαν ότι έμβολα από σύνθετες πλάκες στην κατιούσα αορτή έφθαναν στην αριστερή υποκλείδια αρτηρία και την κοινή καρωτίδα στο 67% και 25% των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν. Επιπλέον, η παλίνδρομη εμβολή από την κατιούσα αορτή θεωρήθηκε ως η μόνη πιθανή εξήγηση για την εμφάνιση εμβολισμού στον αμφιβληστροειδή ή στο εγκεφαλικό παρέγχυμα στο 24% των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (110).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα, πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των διαθέσιμων μελετών παρατήρησης για να αξιολογήσουμε την πιθανή συσχέτιση της παρουσίας αθηρωμάτωσης στην κατιούσα θωρακική αορτή με την εμφάνιση ΑΕΕ. Προσπαθήσαμε, επίσης, να εκτιμήσουμε τον επιπολασμό των σύνθετων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή σε ασθενείς με αταξινόμητο ισχαιμικό ΑΕΕ, κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ καθώς και σε μη επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών που υποβάλλονται σε εξέταση με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα για διάφορες ενδείξεις. Στην κατηγορία "μη ταξινομημένα" ισχαιμικά ΑΕΕ συμπεριλάβαμε όλους αυτούς τους ασθενείς που αναφέρθηκαν να έχουν ένα ισχαιμικό ΑΕΕ, το οποίο δε μπορούσε να ταξινομηθεί σε κάποια από τις κατηγορίες των κριτηρίων TOAST (20). Τέλος, πραγματοποιήσαμε μια post-hoc ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και αγγειακών παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ, αταξινόμητο ισχαιμικό ΑΕΕ και των μη επιλεγμένων ασθενών. Οι αθηρωματικές πλάκες στην κατιούσα αορτή ορίστηκαν ως σύνθετες αν ήταν προεξέχουσες (με πάχος >4mm), εξελκωμένες ή έφεραν κινητά στοιχεία.

Η βιβλιογραφική μας αναζήτηση ανέδειξε 11 μελέτες (Πίνακας 15), στις οποίες συμπεριλαμβάνονται συνολικά 4.000 ασθενείς με μέση ηλικία τα 65 έτη και μικρή επικράτηση των ανδρών (55%) (44, 54, 79, 85, 92, 115-120). Ο επιπολασμός της εμφάνισης σύνθετων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή στις μελέτες αυτές βρέθηκε να κυμαίνεται μεταξύ 2% και 32%.

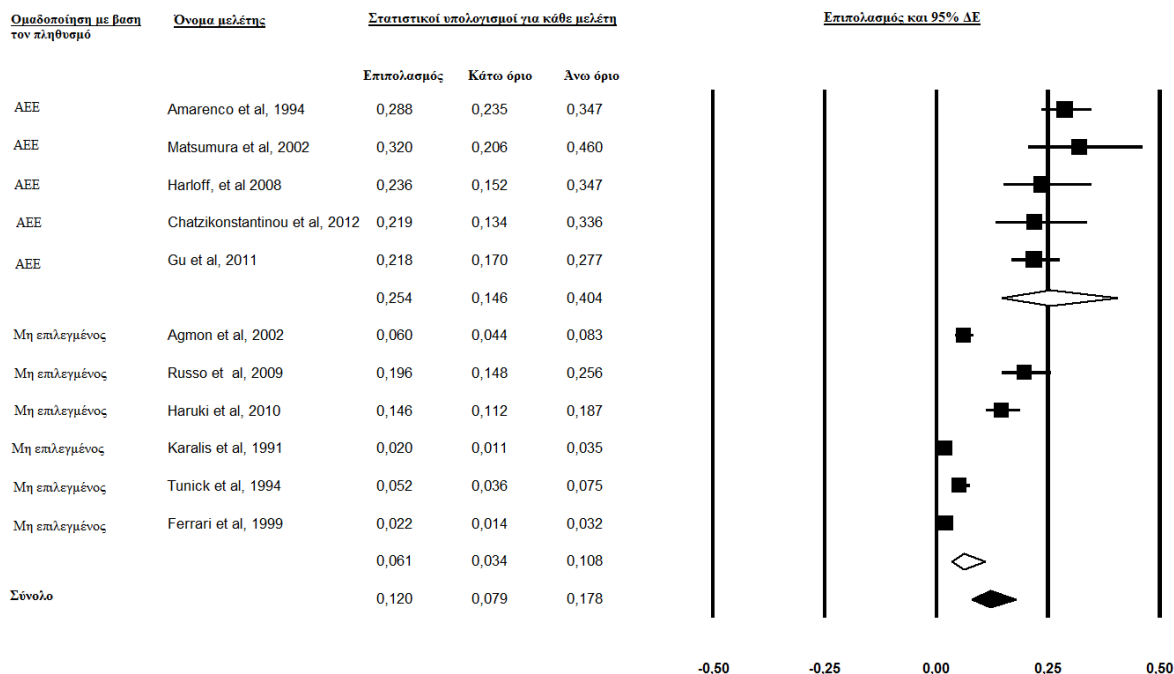
Πίνακας 15. Προόπτικες μελέτες παρατήρησης ασθενών που αναφέρουν τον επιπολασμό εύρεσης σύνθετων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή.

| Μελέτη | Χρονιά | Χώρα | Πληθυσμός | A/A | Μέθοδος απεικόνισης | Συνολικές πλάκες | Σύνθετες πλάκες |
|--|--------|----------|----------------|-------|---------------------|------------------|-----------------|
| Amarenco et al ⁷⁹ | 1994 | Γαλλία | AEE | 250 | TEE | 250 | 72 |
| Chatzikonstantinou et al ⁴⁴ | 2012 | Γερμανία | κAEE | 64 | TEE/CTA | 20 | 14 |
| Gu et al ⁵⁴ | 2011 | ΗΠΑ | κAEE | 229 | TEE | - | 50 |
| Harloff et al ¹¹⁵ | 2008 | Γερμανία | AEE | 74 | TEE/MRI | 27 | 17 |
| Matsumura et al ¹¹⁶ | 2002 | Ιαπωνία | AEE | 50 | TEE | - | 16 |
| Agmon et al ¹¹⁷ | 2002 | ΗΠΑ | Μη επιλεγμένος | 581 | TEE | 261 | 35 |
| Ferrari et al ¹¹⁸ | 1999 | Γαλλία | Μη επιλεγμένος | 1,116 | TEE | 46 | 24 |
| Haruki et al ¹¹⁹ | 2010 | Ιαπωνία | Μη επιλεγμένος | 350 | TEE | 170 | 51 |
| Karalis et al ¹²⁰ | 1991 | ΗΠΑ | Μη επιλεγμένος | 556 | TEE | 36 | 11 |
| Russo et al ⁹² | 2009 | ΗΠΑ | Μη επιλεγμένος | 209 | TEE | 126 | 41 |
| Tunick et al ⁸⁵ | 1994 | ΗΠΑ | Μη επιλεγμένος | 521 | TEE | - | 27 |

A/A= αριθμός ασθενών, AEE= αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κAEE= κρυπτογενές ισχαιμικό AEE, TEE= διισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, CTA= αξονική τομογραφία αγγειογραφία, MRI= μαγνητική τομογραφία

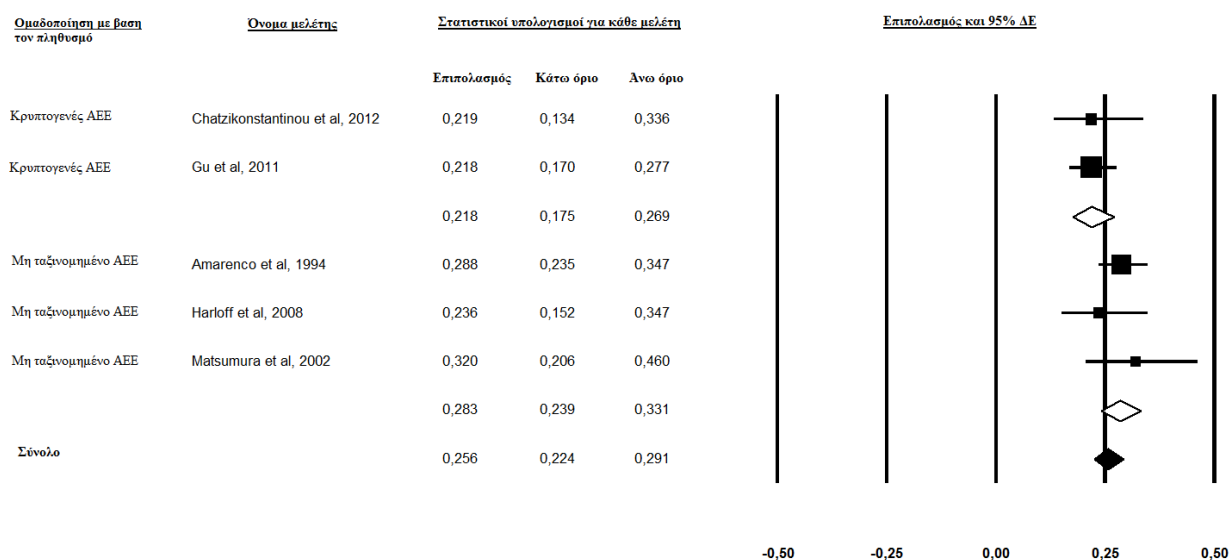
Ο μέσος επιπολασμός όλων των μελετών υπολογίστηκε στο 12% (95%ΔΕ: 8%-18%) με ενδείξεις υψηλού επιπέδου ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους αναφερόμενων επιπολασμών στις μελέτες ($I^2=96.4\%$, $p<0.001$). Στην ανάλυση υποομάδας, η παρουσία αθηρωματικών αλλοιώσεων στην κατιούσα αορτή βρέθηκε να είναι πιο διαδεδομένη ($p=0.001$) σε ασθενείς με ΑΕΕ (25.4%, 95%ΔΕ: 14.6%-40.4%) σε σύγκριση με τους μη επιλεγμένους ασθενείς (6.1%, 95%ΔΕ: 3.4%-10%) στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Επίσης, η παρατηρούμενη ανομοιογένεια στις μελέτες των μη επιλεγμένων ασθενών βρέθηκε να είναι υψηλότερη ($I^2=96.17\%$, $p<0,001$), σε σύγκριση με την αντίστοιχη ετερογένεια που ανιχνεύθηκε στις μελέτες οι οποίες αξιολογούσαν ασθενείς με ΑΕΕ ($I^2 =15.26\%$, $p=0.317$, Εικόνα 8).

Εικόνα 8. Επιπολασμός ανεύρεσης σύνθετων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα



Στην ακόλουθη ανάλυση υποομάδας των 5 μελετών που περιελάμβαναν 667 ασθενείς με ΑΕΕ δεν φάνηκε να υπάρχει σημαντική διαφορά ($p=0.059$) στον επιπολασμό της ανεύρεσης σύνθετων αθηρωματικών αλλοιώσεων στην κατιούσα αορτή μεταξύ των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (22%, 95%ΔΕ=18%-27%) και εκείνων με μη ταξινομημένο ΑΕΕ (28%, 95%ΔΕ: 24%-33%). Στην παραπάνω ανάλυση δεν ανιχνεύθηκε η ύπαρξης σοβαρής ετερογένειας μεταξύ των επιπολασμών που αναφέρθηκαν από τις διαφορετικές μελέτες ($I^2=15.26\%$, $p=0.317$, Εικόνα 9).

Εικόνα 9. Επιπολασμός της ανεύρεσης σύνθετων αθηρωματικών αλλοιώσεων στην κατιούσα αορτή σε ασθενείς με εγκεφαλική ισχαιμία που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα



Οι post-hoc αναλύσεις υποομάδων αποκάλυψαν μη σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά και στους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου μεταξύ ασθενών με κρυπτογενές και αταξινομητο ισχαιμικό ΑΕΕ (Πίνακας 16). Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι, οι ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έτειναν ($p=0.213$) να είναι νεότεροι (μέσος όρος ηλικίας 57 χρόνια) από ότι οι ασθενείς με μη ταξινομημένο ΑΕΕ (μέση ηλικία 67 χρόνων).

Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η ανεύρεση σύνθετων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα θωρακική αορτή είναι περίπου τέσσερις φορές συχνότερη σε ασθενείς με

ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα για διάφορους άλλους λόγους. Μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ, εκείνοι με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έτειναν να έχουν χαμηλότερο επιπολασμό ανεύρεσης αθηρωματικών πλακών σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη ταξινομημένο ΑΕΕ. Στις επακόλουθες αναλύσεις υποομάδων, οι ασθενείς με κρυπτογενή και αταξινόμητα ΑΕΕ δε φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά σε δημογραφικά χαρακτηριστικά και σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 16. Συγκεντρωτικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και βασικά χαρακτηριστικά ασθενών σε όλες τις μελέτες που αναφέρουν ανεύρεση σοβαρών αθηρωματικών πλακών κατιούσας αορτής σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μη ταξινομημένο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που υπόκεινται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

| Βασικά χαρακτηριστικά- παράγοντες κινδύνου | Κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ | Αταξινόμητο ισχαιμικό ΑΕΕ | p values | Συνολικά ΑΕΕ | Μη επιλεγμένοι ασθενείς | p values |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------------|-----------------|
| Ηλικία (έτη) | 56.7 (44.3-69.1) | 66.8 (56.7-76.9) | p=0.213* | 62.8 (56.3-69.3) | 68.5(60.3-76.8) | p=0.285* |
| Ανδρες (%) | 58.5 (36.6-77.5) | 56.7 (38.6-73.2) | p=0.902* | 55.8 (47.6-63.3) | 54.6 (45.3-63.5) | p=0.848* |
| Υπέρταση (%) | 70.1 (49.6-84.8) | 59.5 (41.8-75.0) | p=0.663* | 64.2 (54.5-72.9) | 64.4 (57.0-71.1) | p=0.951* |
| Υπερχοληστερολαιμία (%) | 37.2 (24.8-51.5) | 27.7 (18.7-38.9) | p=0.269* | 31.4 (22.7-41.7) | 37.6 (23.9-53.5) | p=0.496* |
| Σακχαρώδης διαβήτης (%) | 30.9 (20.5-43.6) | 20.1 (13.5-28.9) | p=0.123* | 24.4 (15.9-34.5) | 14.7 (8.5-24.4) | p=0.143* |
| Κάπνισμα (%) | 38.0 (31.6-44.8) | 38.7 (33.6-44.0) | p=0.873 | 36.4 (21.1-55.5) | 34.1 (18-54.9) | p=0.862* |

*ευρήματα σημαντικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών

Κατά συνέπεια, η παρουσία σύνθετων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή μπορεί να αποτελεί δείκτη γενικευμένης αθηρωμάτωσης και υψηλού αγγειακού κινδύνου, αλλά δε μπορεί να συσχετιστεί -σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα- αιτιολογικά με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κρυπτογενούς ισχαιμικό ΑΕΕ. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, ο μηχανισμός παλίνδρομης εγκεφαλικής εμβολής από αθήρωματική βλάβη της κατιούσας αορτής εξακολουθεί να παραμένει υποθετικός, και συνεπώς μόνο η απεικόνιση αθηρωματικής πλάκας στην κατιούσα αορτή στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ή στη

CTA/MRA θα πρέπει να θεωρείται ως ένα επιπλέον και όχι οριστικό εύρημα στη διερεύνηση των ασθενών με ΑΕΕ.

4.3 Αιτιολογική συσχέτιση και κλινική σημασία της εύρεσης ανοικτού ωοειδούς τρήματος και ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε ασθενείς με κρυπτογενές Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Το ωοειδές τρήμα είναι μια φυσιολογική ανατομική δομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας που συνήθως κλείνει μετά τη γέννηση, λόγω της σύντηξης των δύο εμβρυολογικών τμημάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το πρωτογενές διάφραγμα και το δευτερογενές διάφραγμα. Ωστόσο, σε πολλά άτομα μια μικρή επικοινωνία επιμένει στην ενήλικη ζωή, και η οποία αναφέρεται ως ανοικτό ωοειδές τρήμα (ΑΩΤ). Η συχνότητα του ΑΩΤ στον πληθυσμό έχει αναφερθεί κατά 15%-35% σε νεκροτομικές μελέτες και φαίνεται να μειώνεται με την ηλικία (121-123). Μελέτες *in vivo* που έχουν χρησιμοποιήσει τη διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία έχουν αναφέρει επιπολασμό ανεύρεσης ΑΩΤ στον πληθυσμό παρόμοια με εκείνη των νεκροτομικών μελετών (24,3%) (124), με τον επιπολασμό της ανεύρεσης των ΑΩΤ να έχει περιγραφεί παρόμοιος στις διαφορετικές φυλετικές-εθνικές ομάδες (67). Σε μία άλλη πληθυσμιακή μελέτη 2113 ασθενών το οικογενειακό ιστορικό για ΑΩΤ και το άρρεν φύλο εμφανίστηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την ύπαρξη δεξιο-αριστερής διαφυγής (125).

Οι τεχνικές για τη διάγνωση ενός ανοικτού ωοειδούς τρήματος

Το ΑΩΤ είναι ουσιαστικά ένας λειτουργικός αγωγός που βρίσκεται στο χώρο της συμβολής του πρωτογενούς με το δευτερογενές διάφραγμα, και ο οποίος ανοίγει όταν η πίεση στον δεξιό κόλπο υπερβαίνει την αντίστοιχη πίεση στον αριστερό κόλπο. Ως εκ τούτου, οι διαγνωστικές τεχνικές για την ανίχνευση του ΑΩΤ βασίζονται είτε στην άμεση οπτικοποίηση του ανοίγματος ή του λειτουργικού αποτελέσματός της (δεξιά προς αριστερά διαφυγή) (126). Η αξιολόγηση γίνεται συνήθως σε κατάσταση ηρεμίας και κατά τη διάρκεια δοκιμασιών, οι οποίες αυξάνουν την πίεση στους δεξιούς καρδιακούς θαλάμους (δοκιμασία

Valsalva) και οι οποίες μπορούν να αποκαλύψουν μια διαφυγή που δεν είναι ορατή κάτω από συνθήκες ηρεμίας (126).

Το μεσοκολπικό ανεύρυσμα (ΜΚΑ) είναι μία προεξοχή ενός τμήματος του μεσοκολπικού διαφράγματος προς τον έναν από τους δύο κόλπους. Μια προεξοχή τουλάχιστον 10 mm θεωρείται διαγνωστική ύπαρξης ΜΚΑ (124, 127). Ο επιπολασμός της ύπαρξης ΜΚΑ στον πληθυσμό φαίνεται να είναι χαμηλός (περίπου 1%-4%) (128), και όταν είναι παρών φαίνεται να συνυπάρχει με ΑΩΤ σε πάνω από το 60% των περιπτώσεων (129-131).

Οι διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για την ανίχνευση του ΑΩΤ είναι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, και η διακρανιακή υπερηχογραφία, που εκτελούνται με ταυτόχρονη έγχυση σκιαγραφικού ή φυσαλίδων αέρα για να αναδείξουν την πιθανή ύπαρξη δεξιο-αριστερής διαφυγής. Υπάρχουν επίσης αναφορές από 2 μελέτες με αρκετά ικανοποιητικά αποτελέσματα για πρωτόκολλα ανίχνευσης ΑΩΤ με τη βοήθεια αξονικής τομογραφίας και ταυτόχρονης έγχυσης σκιαστικής ουσίας (132, 133).

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα θεωρείται προς το παρόν η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΑΩΤ, λόγω της υψηλότερης διαγνωστικής του ακρίβειας έναντι των άλλων μεθόδων (126). Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει επίσης την άμεση οπτικοποίηση του ανοίγματος ενός ΑΩΤ στους περισσότερους ασθενείς, και ως εκ τούτου την άμεση μέτρηση του διαχωρισμού μεταξύ του πρωτογενούς και δευτερογενούς διαφράγματος σαν δείκτη μεγέθους του ΑΩΤ. Επίσης, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των πνευμονικών φλεβών, με αποτέλεσμα μια πιο ακριβή διάκριση μεταξύ ενός ΑΩΤ και μιας ενδοπνευμονικής διαφυγής (126). Φαίνεται ότι η μέτρηση σε δύο διαστάσεις του μεγέθους του ΑΩΤ στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι πιο ακριβής από την τεχνική που χρησιμοποιείται παραδοσιακά με την έγχυση σκιαστικού μέσου, και η οποία φάνηκε να είναι επαρκής μόνο όταν το σκιαστικό μέσο εγχέονταν μέσω της μηριαίας φλέβας (134). Το διοισοφάγειο

υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί επίσης να προσδιορίσει την παρουσία ενός ΜΚΑ με μεγάλη ακρίβεια.

Παρόλα αυτά, μια μετα-ανάλυση για τη διαγνωστική ακρίβεια του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στην ανίχνευση των ΑΩΤ χρησιμοποιώντας δεδομένα από αυτοψίες, καρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις ή/και επεμβάσεις καθετηριασμού υπολόγισε τη σταθμισμένη ευαισθησία 89.2% (95%ΔΕ: 81.1%–94.7%) και ειδικότητα 91.4% (95%ΔΕ: 82.3%–96.8%) του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος, καταλήγοντας ότι ακόμα και με τη μέθοδο εκλογής του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος ορισμένα ΑΩΤ μπορεί είτε να χαθούν είτε να διαγνωστούν λανθασμένα (135). Υπάρχει επίσης ανάγκη για τυποποίηση τόσο της ταυτοποίησης όσο και της ποσοτικοποίησης ενός ΑΩΤ, η οποία προς το παρόν δεν υπάρχει (136). Στη Γαλλική μελέτη PFO-ASA, η παρουσία ενός ΑΩΤ ορίστηκε όταν τουλάχιστον τρεις φυσαλίδες εμφανιζόταν στον αριστερό κόλπο. Η επικοινωνία μέσω του ΑΩΤ ορίστηκε να είναι μικρή αν 3-9 φυσαλίδες εμφανιζόταν στον αριστερό κόλπο, μέτρια στην παρουσία 10-30 φυσαλίδων, και μεγάλη εάν υπήρχαν περισσότερες από 30 φυσαλίδες (137). Σε αυτή τη μελέτη οι υπερηχογραφιστές διαφώνησαν σχετικά με την παρουσία ΑΩΤ στο 13.9% των ασθενών και στο βαθμό της επικοινωνίας σε 26.6% . Στη μελέτη PICSS ένα ΑΩΤ θεωρήθηκε να είναι παρών, εφόσον >1 φυσαλίδα εμφανιζόταν στον αριστερό κόλπο, ενώ για τον χαρακτηρισμό της ύπαρξης μεγάλου βαθμού επικοινωνίας ορίστηκε η παρουσία στον αριστερό κόλπο άνω των 10 φυσαλίδων (138). Επίσης, εκτός από τον αριθμό των φυσαλίδων η απόσταση ανάμεσα στο πρωτογενές και δευτερογενές διάφραγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το χαρακτηρισμό του μεγέθους ενός ΑΩΤ, θεωρώντας ένα ΑΩΤ ως μεγάλο όταν η προαναφερθείσα απόσταση είναι ίση ή μεγαλύτερη των 4mm (139).

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί επίσης να ανιχνεύσει ένα ΑΩΤ, με μικρότερη όμως ευαισθησία από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (129, 130). Παρά το γεγονός ότι η απλή διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία έχει χαμηλή ευαισθησία (46%) και εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα (99%) (140) για την ανίχνευση ΑΩΤ, η διαθωρακική

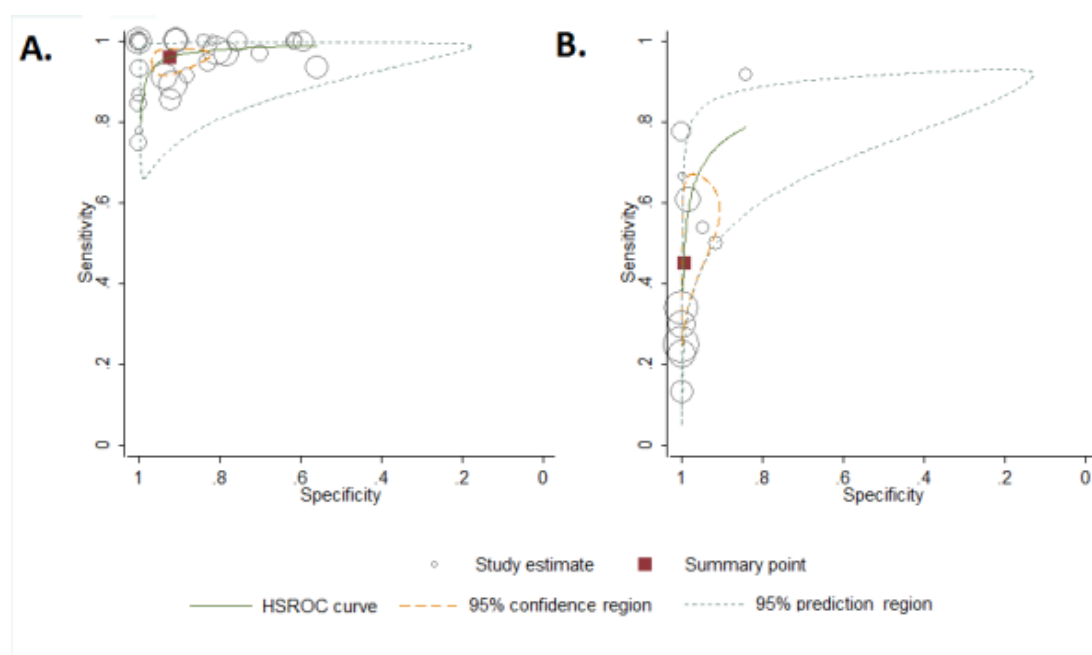
υπερηχοκαρδιογραφία με δεύτερη αρμονική απεικόνιση φαίνεται να έχει υψηλή ευαισθησία (91%) και ειδικότητα (93%), που την καθιστά χρήσιμη εξέταση διαλογής για την ανίχνευση ΑΩΤ (141). Το διακρανιακό Doppler είναι μια αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδος με εξαιρετική διαγνωστική ακρίβεια, που την καθιστά όχι μόνο ικανή μέθοδο διαλογής για την ανίχνευση δεξιο-αριστερών διαφυγών αλλά και εξέταση που πραγματοποιείται στην πορεία διαλογής των υποψήφιων προς σύγκλιση ασθενών (142). Το διακρανιακό Doppler θεωρείται επίσης να είναι η προτιμότερη τεχνική για τον εντοπισμό της υπολειμματικής διαφυγής μετά από επέμβαση σύγκλισης του ΑΩΤ (143, 144). Σε κάθε μια από τις παραπάνω μεθόδους απεικόνισης, η επιτέλεση επαρκούς χειρισμού Valsalva θεωρείται καθοριστικής σημασίας για την ανίχνευση του ΑΩΤ (145).

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε με δεδομένα από 35 μελέτες οι οποίες περιελάμβαναν 3067 ασθενείς υπολογίσαμε ότι η συγκεντρωτική ευαισθησία και ειδικότητα του διακρανιακού Doppler ήταν 96.1% (95%ΔΕ: 93.0%-97.8%) και 92.4% (95%ΔΕ: 85.5%-96.1%), ενώ οι αντίστοιχες παράμετροι για το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν 45.1% (95%ΔΕ: 30.8–60.3%) και 99.6% (95%ΔΕ: 96.5–99.9%), σε σύγκριση με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (146). Η συνολική διαγνωστική αξία, αντικατοπτριζόμενη με την area under the summary receiver operating curve (AUC), βρέθηκε να είναι σημαντικά μεγαλύτερη ($p < 0.001$) στις μελέτες με διακρανιακό Doppler (AUC=0.98, 95%ΔΕ: 0.97-0.99) σε σύγκριση με τις μελέτες της διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας (AUC=0.86, 95%ΔΕ: 0.82-0.89, Εικόνα 10).

Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα

Η σχέση μεταξύ ΑΩΤ και κρυπτογενούς ΑΕΕ περιγράφηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με ηλικία μικρότερης των 55 (147) και 40 ετών (148). Ο υποτιθέμενος μηχανισμός ΑΕΕ είναι ο παράδοξος εμβολισμός στη συστηματική κυκλοφορία ενός θρόμβου που προέρχεται από την φλεβική κυκλοφορία, διαμέσου του ΑΩΤ. Παράδοξος εμβολισμός από θρόμβο που δημιουργείται στο ίδιο το ΑΩΤ παραμένει ένα υποθετικό παρά διαπιστωμένο σενάριο.

Εικόνα 10. Διαγράμματα των summary receiver operating curves της διαγνωστικής απόδοσης του (A) διακρανιακού Doppler και (B) του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος σε σύγκριση με τη μέθοδο εκλογής του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος.



Η συσχέτιση μεταξύ ΑΩΤ και κρυπτογενούς ΑΕΕ σε νεότερους ασθενείς επιβεβαιώθηκε σε πολλές μελέτες με διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (42, 56, 149-151). Συνολικά, οι νεότεροι ασθενείς με ΑΕΕ φαίνεται να έχουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ΑΩΤ έως και 4 φορές σε σύγκριση με ασθενείς ίδιου φύλου και ηλικίας που δεν εμφάνισαν ΑΕΕ (56). Η συσχέτιση μεταξύ ΑΕΕ και ΑΩΤ ήταν πιο αμφιλεγόμενη σε ηλικιωμένα άτομα, μέχρι πρόσφατα, όπου η προαναφερθείσα μελέτη με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα επιβεβαίωσε την ύπαρξή της σε μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα μετά από προσαρμογή ως προς άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ (56). Η δύναμη της συσχέτισης φάνηκε μάλιστα να είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε νεότερους ασθενείς (56). Συνδυασμένα αποτελέσματα από μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς υποδηλώνουν την ύπαρξη μιας αύξησης κατά 2-φορές στην εμφάνιση του ΑΩΤ σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Ως εκ τούτου, η συσχέτιση μεταξύ

του ΑΩΤ και του κρυπτογενούς ισχαιμικού ΑΕΕ φαίνεται να υπάρχει σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αν και βρίσκεται να είναι ισχυρότερη σε νεότερα άτομα.

Η ανεύρεση ΜΚΑ έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, καθώς η ανεύρεση ΜΚΑ βρέθηκε να είναι σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ από ότι σε ασθενείς μάρτυρες (15% έναντι 4%, $p<0.05$) (130). Ωστόσο, η συνύπαρξη ΑΩΤ είναι πολύ πιο συχνή σε ασθενείς με ΜΚΑ (60%-70% των περιπτώσεων), καθώς επίσης και το μέγεθος του ΑΩΤ τείνει να είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς αυτούς (131, 152), και ως εκ τούτου, ο σχετικός κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ μπορεί να αντανακλά τη συχνή συνύπαρξη ενός ΑΩΤ. Ωστόσο, η συνύπαρξη των δύο ανατομικών ανωμαλιών μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ από την ύπαρξη της κάθε μιας ανωμαλίας χωριστά. Σε μια μετα-ανάλυση, ο λόγος πιθανοτήτων για εμφάνιση ΑΕΕ ήταν 1.83 για ύπαρξη μόνο ΑΩΤ και 2.35 για την ύπαρξη μόνο ΜΚΑ, αλλά 4.96 για το συνδυασμό τους (153). Μάλιστα σε ασθενείς με ΑΕΕ ηλικίας κάτω των 55 που έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη, ο κίνδυνος υποτροπιάζοντος ΑΕΕ στην 4-ετία βρέθηκε να είναι σημαντικά υψηλότερος (15.2%) σε άτομα με συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ σε σχέση με εκείνους που έφεραν μόνο ΑΩΤ (2.3%) ή δεν είχαν ΑΩΤ (4.2%) (137). Επιπρόσθετα ασθενείς με ΑΩΤ και ΜΚΑ φάνηκε να φέρουν πιο συχνά πολλαπλές οξείες βλάβες του εγκεφάλου, ένα σήμα κατατεθέν εμβολικού μηχανισμού, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν μόνο ΑΩΤ (53% έναντι 17%, $p=0.01$) (154).

Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί ΑΕΕ από την ύπαρξη ΜΚΑ περιλαμβάνουν το σχηματισμό θρόμβου *in situ*, η οποία είναι μάλλον σπάνια (129), την προδιάθεση για την ανάπτυξη κολπικών αρρυθμιών, η οποία παραμένει αμφιλεγόμενη (155, 156), και τη δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου, που αποτελεί έναν πρόδρομο για σχηματισμό θρόμβου (157).

Τα ανωτέρω στοιχεία προέρχονται από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ως εκ τούτου, τα άτομα που είχαν ήδη υποστεί ΑΕΕ συγκρίθηκαν με παρόμοιους ασθενείς σε φύλο και ηλικία και ελεύθερο ιστορικό ΑΕΕ. Η προσέγγιση αυτή, αν και είναι αποτελεσματική, πάσχει από

τον εγγενή κίνδυνο της ελλιπούς αντιστοίχισης ασθενών και μαρτύρων όσον αφορά τις σχετικές μεταβλητές, και μπορεί επομένως να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα. Οι προοπτικές μελέτες δεν πάσχουν από αυτούς τους περιορισμούς, και δύο τέτοιες μελέτες εξέτασαν το ρόλο του ΑΩΤ στο γενικό πληθυσμό. Στη μελέτη SPARC ο επιπολασμός του ΑΩΤ στο γενικό πληθυσμό βρέθηκε να είναι 24.3% στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, και μέσα σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης περίπου 5 ετών η ύπαρξη ΑΩΤ δε βρέθηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ (αναλογία κινδύνου=1.46, 95%ΔΕ: 0.74–2.88) (124). Στη μελέτη NOMAS, που περιελάμβανε πληθυσμό από το Βόρειο Μανχάταν, η ανεύρεση του ΑΩΤ ήταν χαμηλότερη (14.9%), εύρημα που αντανάκλα τη μικρότερη ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή (127). Σε μια μέση παρακολούθηση σχεδόν 7 ετών, η ύπαρξη ΑΩΤ δε συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον κίνδυνο ΑΕΕ (αναλογία κινδύνου 1.64, 95%ΔΕ: 0.87–3.09). Ως εκ τούτου, οι δύο μελέτες, αν και πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς και χρησιμοποίησαν διαφορετικές διαγνωστικές εξετάσεις, είχαν παρόμοια αποτελέσματα και ανέφεραν μη σημαντική αύξηση του κινδύνου ΑΕΕ σε ασθενείς που φέρουν ΑΩΤ. Μάλιστα, η συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ στη μελέτη NOMAS, ενώ μια τέτοια συσχέτιση δεν ήταν διαθέσιμη στην μελέτη SPARC. Ομοίως, στη μελέτη SISIFO, η οποία ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική, και συγχρονική έρευνα που διενεργήθηκε σε διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ η ανεύρεση ΑΩΤ δε βρέθηκε από μόνη της να αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ (158). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 15 ανεξάρτητων μελετών, ο συγκεντρωτικός απόλυτος ρυθμός της υποτροπής του ΑΕΕ ή ΠΠΕ σε ασθενείς με ΡΦΟ ήταν 4.0 περιστατικά ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ: 3.0 – 5.1), ενώ το ποσοστό μόνο των υποτροπιάζοντων ΑΕΕ ήταν 1.6 περιστατικά ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ: 1.1-2.1) (159). Παρομοίως, στη δική μας μετα-ανάλυση (14 μελέτες, 4251 συνολικοί ασθενείς) βρήκαμε ότι οι ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και ΑΩΤ δε φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός υποτροπιάζοντος ΑΕΕ/ΠΠΕ

(λόγος κινδύνου=1.18, 95%ΔΕ: 0.78-1.79, p=0.43) σε σύγκριση με ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς ΑΩΤ. Ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής ΑΕΕ/ΠΠΕ φάνηκε να μην διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και ΑΩΤ (5.6%, 95% ΔΕ: 2.6%-8.5%) και σε εκείνους τους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ που δε φέρουν ΑΩΤ (5.0%, 95%ΔΕ: 2.1%-7.9%), ενώ ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπιάζοντος ΑΕΕ ήταν 2.0% (95%ΔΕ: 1.1%-2.8%) και 2.4% (95% ΔΕ: 1.6%-3.3%) αντίστοιχα στις προαναφερθείσες υποομάδες. (160).

Διαστρομάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΑΩΤ

Καθώς τα αποτελέσματα των προοπτικών πληθυσμιακών μελετών δεν επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων, φαίνεται λογική η σκέψη ότι υπάρχουν παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΩΤ, και μπορεί οι παράγοντες αυτοί να ανευρίσκονται συχνότερα στους ασθενείς με ΑΕΕ.

Το μέγεθος του ΑΩΤ, που ορίζεται ως ο διαχωρισμός μεταξύ του πρωτογενούς και δευτερογενούς διαφράγματος έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο ΑΕΕ σε πολλαπλές μελέτες (161, 162). Ο βαθμός διαφυγής μέσω του ΑΩΤ, που προκύπτει από την καταμέτρηση των μικροφουσαλίδων που διέρχονται στον αριστερό κόλπο, έχει επίσης συσχετιστεί με τον κίνδυνο ΑΕΕ, εύρημα το οποίο όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί σε πρόσφατες μελέτες (46), καθώς και στη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε πρόσφατα (160). Επίσης, η ύπαρξη ΜΚΑ ή υπερκινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος έχουν προταθεί ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για υποτροπή του ΑΕΕ (163). Τέλος, η μεγαλύτερη ενδοκαναλική πορεία του ΑΩΤ έχει επίσης συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου παράδοξης εμβολής (162).

Ο ρόλος της ύπαρξης ευμεγέθους ευσταχιακής βαλβίδας, που αποτελεί το υπόλοιπο της βαλβίδας η οποία κατευθύνει το αίμα από την κάτω κοίλη φλέβα στον ωοειδή βόθρο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ως συμπαραγοντα κινδύνου για ΑΕΕ είναι αμφιλεγόμενος (134, 162). Η παρουσία δικτύου Chiari (ένα δίκτυο το οποίο μοιάζει με ιστό νημάτων που συνδέει την ευσταχιακή βαλβίδα με τις άλλες κοιλιακές δομές) φαίνεται να είναι πιο συχνή σε

ασθενείς με ΑΩΤ, ΜΚΑ (131) και ανεξήγητη αρτηριακή εμβολή (164). Συνθήκες που αυξάνουν την πίεση του δεξιού κόλπου έχουν επίσης τη δυνατότητα να αυξήσουν το βαθμό της δεξιο-αριστερής διαφυγής μέσω του ΑΩΤ, και ως εκ τούτου την πιθανότητα παράδοξου εμβολισμού. Επίσης, οι ασθενείς με μόνιμη δεξιά προς τα αριστερά διαφυγή έχουν δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο παράδοξης εμβολής σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν μόνιμη δεξιο-αριστερή διαφυγή (165).

Η παρουσία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο παράδοξης εμβολής μέσω ΑΩΤ. Αυξημένος επιπολασμός της ανεύρεσης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και ΑΩΤ έχει αναφερθεί (164), αλλά έκτοτε δεν έχει επιβεβαιωθεί (166). Καταστάσεις υπερπηκτικότητας μπορούν επίσης να διευκολύνουν το σχηματισμό θρόμβων στο αγγειακό σύστημα, παρέχοντας το κατάλληλο υπόστρωμα για παράδοξη εμβολή. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου G20210A και του παράγοντα V Leiden έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και ΑΩΤ (167, 168). Η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης, συγκεκριμένα παρατηρήθηκε συχνότερα σε νεαρούς ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ σε σύγκριση με ασθενείς-μάρτυρες της ίδιας ηλικίας (10.3% έναντι 2.5%, $p=0.008$), και βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ πάνω από 4 φορές (169). Ο συνδυασμός ΑΩΤ και αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δε βρέθηκε να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ΑΕΕ σε μια πολυκεντρική μελέτη (170). Ιστορικό πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, τραύματος ή χρήσης αντισυλληπτικών από του στόματος μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη υπερπηκτικότητα και ακολούθως με μεγαλύτερη πιθανότητα για παράδοξο εμβολισμό (171). Τέλος, ασθενείς με ΑΩΤ και περισσότερα από ένα προηγούμενα ΑΕΕ θεωρούνται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (172).

Σε μια προσπάθεια απόδοσης της πιθανότητας ένα ισχαιμικό ΑΕΕ να σχετίζεται αιτιολογικά με τη συνύπαρξη ΑΩΤ έχει προταθεί ένας δείκτης 10-σημείων (Risk of Paradoxical Embolism - RoPE score). Σημεία που φάνηκε να σχετίζονται με την αιτιολογική -παρά τυχαία- παρουσία ενός ΑΩΤ ήταν η μικρή ηλικία του ασθενούς, η παρουσία ΑΕΕ του

φλοιού κατά τη νευροαπεικόνιση, και η απουσία παραγόντων κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, προηγούμενο ΑΕΕ/ΠΠΕ). Ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και μεγαλύτερο σκορ φαίνεται λοιπόν να είναι πιο πιθανό όχι μόνο να φέρουν ένα ΑΩΤ και αλλά το εύρημα αυτό να σχετίζεται και αιτιολογικά με το συμβάν. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με το υψηλότερο σκορ (υψηλότερη πιθανότητα το ΑΩΤ να σχετίζεται με το ΑΕΕ) ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν υποτροπή, ενώ αντίστοιχα τα άτομα με χαμηλό σκορ (που έχουν πιο παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ) βρέθηκε ότι είναι πιο πιθανό να έχουν μια υποτροπή στα 2 έτη από το πρώτο επεισόδιο (173). Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε σε μια προσπάθεια για την επικύρωση των προηγουμένως αναφερθέντων μορφολογικών χαρακτηριστικών που καθιστούν ένα ΑΩΤ ως "υψηλού κινδύνου". Παρά ταύτα κανένα από τα χαρακτηριστικά αυτά (μεγάλο μέγεθος, ευκίνητο μεσοκολπικό διάφραγμα, διαφυγή στην ηρεμία) δε βρέθηκαν να παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα των ΑΩΤ που φέρονται να σχετίζονται αιτιολογικά με το ΑΕΕ (βαθμολογία σκορ >6). Επίσης δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ειδικών χαρακτηριστικών της ηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης των ΑΩΤ με τα αντίστοιχα ευρήματα της νευροαπεικόνισης (174). Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν τη δυσκολία διάκρισης μεταξύ ενός ΑΩΤ που σχετίζεται αιτιολογικά με το ΑΕΕ και ενός ΑΩΤ που αποτελεί τυχαίο εύρημα (175), καθώς επίσης αναδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με διαφορετικούς μηχανισμούς πρόκλησης των ΑΕΕ (176, 177).

Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα

Μια μελέτη από το αρχείο ΑΕΕ της Λωζάνης όταν συνέκρινε τη λήψη ασπιρίνης με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ δεν κατέγραψε σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 θεραπειών μετά από μια περίοδο τριετούς παρακολούθησης (178). Η μελέτη του ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε ασθενείς με κρυπτογενή ισχαιμικό ΑΕΕ (PICSS) υπήρξε μελέτη υποπληθυσμού της μελέτης WARSS,

κατά την οποία διερευνήθηκαν με διουρογραφικό υπερηχοκαρδιογράφημα και τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ΑΕΕ να λάβουν είτε ασπιρίνη 325 mg ή βαρφαρίνη (179). Στην μελέτη PICSS, 630 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διουρογραφικό υπερηχοκαρδιογράφημα νωρίς μετά από την εγκατάσταση του ΑΕΕ. Σε πάνω από 2 χρόνια παρακολούθησης, καμία σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής του ΑΕΕ και θανάτου δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΑΩΤ (αναλογία κινδύνου= 0.96, 95%ΔΕ: 0.62–1.48) (180). Τέλος, σε μια πολύ πρόσφατη ανάλυση από 12 βάσεις δεδομένων, με 2385 συνολικά ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και ΑΩΤ που έλαβαν θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά επίσης δε βρέθηκε διαφορά ως προς τις 2 θεραπείες για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (181).

Παρόμοια αποτελέσματα είχαν προηγουμένως παρουσιαστεί και από άλλες δύο προοπτικές μελέτες κοόρτης. Στη μελέτη La Sapienza 86 ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη ή βαρφαρίνη, και τις δύο θεραπείες ή καμία θεραπεία (182). Αντίθετα, στη γαλλική μελέτη PFO/ASA 581 ασθενείς με ΑΕΕ ηλικίας κάτω των 55 έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη (137). Και στις 2 μελέτες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ετήσια ποσοστά υποτροπής ΑΕΕ ή θανάτου ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΑΩΤ (3.7% έναντι 4.5% στην μελέτη La Sapienza και 1.5% έναντι 1.8% στη μελέτη PFO/ASA). Η μελέτη PFO/ASA ανέφερε υψηλότερη ετήσια συχνότητα εκδήλωσης ΑΕΕ (3.7%) για τους ασθενείς με συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ, εισάγοντας τον προβληματισμό για το εάν η ασπιρίνη μπορεί να θεωρηθεί επαρκής προστασία σε αυτούς τους ασθενείς. Στη μελέτη PICSS ωστόσο, ο συνδυασμός ΑΩΤ και ΜΚΑ δε φάνηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (αναλογία κινδύνου=1.04, 95%ΔΕ: 0.51 – 2.12). Η διαπίστωση αυτή μάλιστα επιβεβαιώθηκε από την Ισπανική μελέτη CODICIA, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 200 ασθενείς με ΑΕΕ και ΑΩΤ υπό θεραπεία με βαρφαρίνη ή ασπιρίνη (46). Η παρουσία μάλιστα μεγάλου βαθμού δεξιο-αριστερής διαφυγής μέσω του ΑΩΤ δε βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ τόσο στην PICSS όσο και στην CODICIA (46). Το συμπέρασμα αυτό, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως,

επιβεβαιώθηκε και στη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε (160). Ενώ λοιπόν φαίνεται ότι η αντιθρομβωτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΩΤ, δεν υπάρχουν διαθέσιμα πειστικά στοιχεία για τη σχετική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βαρφαρίνη έναντι της ασπιρίνης, με τη μελέτη PICSS να μην δίνει βέβαιο προβάδισμα στην αντιπηκτική αγωγή έναντι της χρήσης αντιαιμοπεταλιακών.

Η χειρουργική σύγκλιση του ΑΩΤ εκτελούνταν αρχικά σε επιλεγμένους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ, αλλά έχει γίνει πλέον σπάνια η εκτέλεσή της μετά την εισαγωγή των συσκευών διαδερμικής σύγκλισης. Κατά το παρελθόν η σύγκλιση του ΑΩΤ μερικές φορές πραγματοποιούταν προφυλακτικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση ανοικτής καρδιάς για άλλες ενδείξεις, αλλά η πρακτική αυτή είναι πλέον υπό αμφισβήτηση. Μια μελέτη με περισσότερες από 13.000 καρδιακές επεμβάσεις έδειξε αύξηση κατά 2.5 φορές του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε ασθενείς που προχώρησαν σε χειρουργική σύγκλιση του ΑΩΤ σε σύγκριση με εκείνους που δεν προχώρησαν σε σύγκλιση (2.8% έναντι 1.2%, $p=0.04$). Μάλιστα η σύγκλιση του ΑΩΤ δεν έδειξε να παρέχει μακροπρόθεσμο όφελος επιβίωσης κατά τη μέση διάρκεια παρακολούθησης 5.6 ετών (183).

Η εισαγωγή των συσκευών διαδερμικής σύγκλισης προσέφερε μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική λύση για τη σύγκλιση ενός ΑΩΤ. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών που δημοσιεύθηκαν μέχρι το 2004, το συνδυασμένο ποσοστό υποτροπής ΑΕΕ, θάνατου, ή ΠΠΕ για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική σύγκλιση ΑΩΤ ήταν 2.95 περιστατικά/ 100 ανθρωπο-έτη (184). Καθώς οι συσκευές που χρησιμοποιούνται έχουν βελτιωθεί, η συχνότητα των υποτροπών και οι επιπλοκές από την εμφύτευση της συσκευής έχουν μειωθεί. Σε μια μετα-ανάλυση 1355 ασθενών, η εμφάνιση μειζόνων επιπλοκών, όπως ο θάνατος, οι μεγάλες αιμορραγίες, ο καρδιακός επιπωματισμός, και η θανατηφόρα πνευμονική εμβολή, αναφέρθηκε σε περίπου 1.5% των ασθενών (185). Άλλες επιπλοκές, όπως κολπικές αρρυθμίες, κατάγματα του βραχίονα της συσκευής, εμβολισμός, θρόμβωση, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, και σχηματισμός αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας

παρατηρήθηκαν στο 7.9% των επεμβάσεων (185). Σε μία πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη 430 ασθενών, περι-επεμβατικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 11.5% των ασθενών, με το 0.2% των οποίων να ορίζονται ως μείζονες (186). Η διαδερμική σύγκλειση με καθετήρα ενός ΑΩΤ μπορεί όμως να προκαλέσει μικροεμβολές στον εγκέφαλο. Παροδικά σήματα μικροεμβολών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σύγκλεισης ανιχνεύθηκαν με διακρανιακό υπερηχογράφημα σε 28 από τους 29 ασθενείς (187). Σε μια άλλη μελέτη, επανάληψη της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου μετά την επέμβαση διαδερμικής σύγκλεισης τεκμηρίωσε την εμφάνιση νέων μικροεμβολικών βλαβών σε 3 από τα 35 άτομα (8.6%) (188). Η εμφάνιση κοιλικής μαρμαρυγής είναι σχετικά συχνή μετά το κλείσιμο του ανοικτού ωοειδούς τρήματος, με ετήσια επίπτωση 2.5%, και η οποία δε φαίνεται να σχετίζεται με το μέγεθος ή τον τύπο της συσκευής (189).

Αυστηρά κριτήρια για την επιλογή των ασθενών που θα μπορούσαν να παραπεμφθούν για σύγκλειση του ΑΩΤ προς το παρόν απουσιάζουν. Με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία θα μπορούσε κάποιος να σκεφτεί τη σύγκλειση του ΑΩΤ σε έναν ασθενή που εμφανίζει 1. υποτροπές ΑΕΕ ενώ βρίσκεται ήδη σε θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά, 2. σχετικά νέο (κάτω των 60 ετών), 3. χωρίς την ύπαρξη των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καρδιακών παθήσεων ή νόσου των καρωτίδων, καθώς και στους 4. ασθενείς εκείνους στους οποίους ή αντιπηκτική θεραπεία αντενδείκνυται ή που δεν επιθυμούν να τη λάβουν (190).

Η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε τη διαδερμική σύγκλειση έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας ήταν η μελέτη CLOSURE I. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 60 ετών που είχαν υποστεί ΑΕΕ ή ΠΠΕ και βρέθηκαν να έχουν ΑΩΤ στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είτε σε σύγκλειση του ΑΩΤ είτε σε λήψη φαρμακευτικής αγωγής (την οποία αποφάσιζε ο θεράπων ιατρός) (191). Από τους 447 ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία προς σύγκλειση του ΑΩΤ με τη συσκευή STARFlex, μόνο οι 315 είχαν αποτελεσματική σύγκλειση (μη ύπαρξη ίχνους διαφυγής). Στην ομάδα της σύγκλεισης το 5.5% εμφάνισε νέο ΑΕΕ/ΠΠΕ έναντι του 6.8%

στην ομάδα της φαρμακευτική αγωγής, με αποτέλεσμα μια μη σημαντική αναλογία κινδύνου 0.78 (95%ΔΕ: 0.45–1.35) μεταξύ των δύο υπο-ομάδων. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε θανάτους ή στον αριθμό των σοβαρών παρενεργειών μεταξύ των υπο-ομάδων, αν και στην ομάδα της σύγκλεισης του ΑΩΤ παρατηρήθηκαν πιο συχνά αγγειακές επιπλοκές και εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής. Η μελέτη CLOSURE I δεν διαπίστωσε επίσης καμία σημαντική επίδραση της παρουσίας ΜΚΑ ή του βαθμού της διαφυγής στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Οι ερευνητές μάλιστα της μελέτης αυτής εντόπισαν ότι εναλλακτικές αιτιολογίες, παρά ο μηχανισμός της παράδοξης εμβολής, ήταν συχνά υπεύθυνες για τα υποτροπιάζοντα συμβάντα εντός της μελέτης CLOSURE I (192). Στη μελέτη PC Trial συμμετείχαν επίσης ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 204 ασθενείς σε σύγκλειση με τη συσκευή AMPLATZER, και στην ακόλουθη λήψη διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής για διάστημα έως 6 μήνες μετά τη σύγκλειση (193). Μόνο 148 ασθενείς είχαν επιτυχή εμφύτευση της συσκευής ενώ αποτελεσματική σύγκλειση επιτεύχθηκε σε 142 ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ΑΕΕ/ΠΠΕ, θανάτου, ή περιφερικής εμβολής παρουσιάστηκε σε 7 ασθενείς στην ομάδα σύγκλεισης και σε 11 ασθενείς στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας, με αποτέλεσμα μη στατιστικά σημαντική αναλογία κινδύνου 0.63 (95% ΔΕ: 0.24 – 1.62) μεταξύ των 2 ομάδων. Τέλος, η μελέτη RESPECT ήταν μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς μεταξύ 18 και 60 ετών, με ΑΩΤ και κρυπτογενή ισχαιμικά ΑΕΕ, αλλά όχι ΠΠΕ (194). Σε σύγκλειση με τη συσκευή AMPLATZER τυχαιοποιήθηκαν 499 ασθενείς, ενώ 481 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με αντιαμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά. Εννέα (1.8%) νέα ΑΕΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα σύγκλεισης και 16 (3.3%) ΑΕΕ στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας, με μια συνοδό μη στατιστικά σημαντική αναλογία κινδύνου 0.49 (95% ΔΕ: 0.22 – 1.11). Συνεπώς, οι παραπάνω τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν κατάφεραν να αποδείξουν την υπεροχή της σύγκλεισης του ΑΩΤ σε σύγκριση με τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή.

Οι υπάρχουσες μετα-αναλύσεις των προαναφερθέντων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολόγησαν τη διακαθετηριακή σύγκλιση του ΑΩΤ για τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ επιβεβαίωσαν ότι δεν υπάρχει όφελος σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία, ενώ υπάρχουν και πιθανοί κινδύνοι (195-199). Αρκετές μετα-αναλύσεις πάνω στο θέμα υπογραμμίζουν ως πρωταρχικά προβλήματα των παραπάνω κλινικών δοκιμών την έλλειψη επαρκούς τυφλοποίησης καθώς και τη μεροληψία στην επιλογή των ομάδων, καθώς επίσης επισημαίνουν τόσο τις σχετικά σύντομες περιόδους παρακολούθησης των ασθενών όσο και τα χαμηλά ποσοστά ΑΕΕ που προέκυψαν και στις 3 κλινικές δοκιμές (200, 201). Μια μετα-ανάλυση δικτύου μάλιστα επισημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα της σύγκλισης εξαρτάται από τη συσκευή που χρησιμοποιείται, με την συσκευή Amplatzer να αναδεικνύεται ανώτερη της φαρμακευτικής θεραπείας στην πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενή εμβολή (202).

Η μελέτη Gore REDUCE είναι μια εν εξελίξει κλινική δοκιμή φάσης 3 η οποία θα αξιολογήσει κατά πόσον η σύγκλιση με τη συσκευή GORE HELEX SEPTAL Occluder μαζί με την ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα συμβάλει στη μείωση της υποτροπής του ΑΕΕ σε σύγκριση με τη λήψη μόνο αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (203). Η DEFENSE-PFO είναι μια ακόμη σε εξέλιξη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, τα πρώτα αποτελέσματα της οποίας αναμένεται να ανακοινωθούν το 2017, και σκοπός της οποίας είναι να εκτιμήσει κατά πόσον η διαδερμική σύγκλιση του ΑΩΤ είναι ανώτερη από τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή στην πρόληψη του υποτροπιάζοντος ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και παρουσία ΑΩΤ «κνηλού κινδύνου» (ΑΩΤ μεγέθους $\geq 2\text{mm}$ ή παρουσία ΜΚΑ ή υπερκινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο διωσοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα) (204).

Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας και της Αμερικανικής Εταιρείας ΑΕΕ συνιστούν ότι σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΠΕ και ΑΩΤ χωρίς ενδείξεις για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν όφελος από τη σύγκλιση του ΑΩΤ

(Σύσταση κατηγορίας III, επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων A). Στην περίπτωση ΑΩΤ και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, η σύγκλιση θα μπορούσε να επιλεγθεί ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (Σύσταση κατηγορίας IIβ, Επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων Γ) (30). Συνεπώς, θα πρέπει κανείς να προσεγγίσει την ύπαρξη ΑΩΤ σε νέους ασθενείς με ΑΕΕ με ενδεδειγμένη αξιολόγηση για αποκλεισμό φλεβικής θρόμβωσης και, αν αυτή βρεθεί μπορεί να ξεκινήσει η θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, με τη επιλογή της σύγκλισης να προορίζεται για τους ασθενείς αυτούς στους οποίους η αντιπηκτική θεραπεία αντενδείκνυται. Προσοχή και σύνεση θα πρέπει συνεπώς να επικρατεί πριν από τη λήψη της απόφασης για σύγκλιση ακόμη σε περιπτώσεις μεγάλων ΑΩΤ ή υποτροπιάζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων, λόγω της έλλειψης επαρκών αποδεικτικών στοιχείων.

4.4 Η κλινική σημασία της ανεύρεσης ενδοκαρδιακών όγκων σε ασθενείς με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Ενδοκαρδιακό μύζωμα

Καρδιακό μύζωμα ανευρίσκεται στο 40% των καλοήθων όγκων της καρδιάς, με περίπου το 75%-90% αυτών να ανευρίσκονται στον αριστερό κόλπο (205). Αν και η πλειοψηφία τους είναι καλοήθεις όγκοι, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αιμοδυναμικές επιπλοκές, με αποτέλεσμα κυρίως την εμφάνιση συστηματικής εμβολής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στις αρτηρίες του αμφιβληστροειδούς, στα άνω και κάτω άκρα και στις στεφανιαίες αρτηρίες. Μεταξύ των επιπλοκών αυτών η πιο σοβαρή είναι η αγγειακή εγκεφαλική εμβολή (205).

Η εμφάνιση μυζώματος είναι σποραδική και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι πιο συχνή στη μέση ηλικία (30 έως 60 έτη) με μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης τα 43 έτη. Οι γυναίκες φαίνεται να είναι πιο ευάλωτες από τους άνδρες, με μια αναφερόμενη αναλογία ανδρών-γυναικών στη συχνότητα εμφάνισης 2:3. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τουλάχιστον το 7% των περιπτώσεων προσβολής είναι οικογενής. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ισλανδία υπολογίστηκε ότι η επίπτωση της ανεύρεσης μυζώματος ήταν 0.11 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (206). Έχει αναφερθεί επίσης ότι το μύζωμα μπορεί να εμφανιστεί ως αυτοσωματική κυρίαρχη νόσος, που προκαλείται από γονιδιακή μετάλλαξη στο μακρό σκέλος του 17 χρωμοσώματος (περιοχή 17q22-24) (207).

Περίπου το 10% των ασθενών με μύζωμα του κόλπου δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα. Σε ένα 30% των ασθενών με κολπικά μύζωματα παρουσιάζονται συστηματικά συμπτώματα, όπως κόπωση, πυρετός, αρθραλγία, ερύθημα και απώλεια βάρους. Μετατόπιση του μύζωματος κοντά στο στόμιο της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να οδηγήσει σε στένωση ή/και απόφραξη της μιτροειδούς, με συνοδό εμφάνιση σημαντικής δύσπνοιας και κολπικής μαρμαρυγής. Η αρτηριακή εμβολή παραμένει η κύρια κλινική εκδήλωση και εμφανίζεται στο 30%-40% των ασθενών, ειδικά σε εκείνους με παρουσία μυζώματος στον αριστερό κόλπο.

Πνευμονική εμβολή εμφανίζεται σε περίπου 10% των ασθενών, ενώ στο 83% των περιπτώσεων η αρτηριακή εμβολή συμβαίνει σε εγκεφαλικά αγγεία με το 41% των ασθενών να παρουσιάζουν ταυτόχρονα πολλαπλά εγκεφαλικά έμβολα. Η πρόσθια κυκλοφορία φαίνεται πιο συχνά να επηρεάζεται, και ειδικότερα η μέση εγκεφαλική αρτηρία (208).

Η εμφάνιση εμβολισμού της εγκεφαλικής κυκλοφορίας φαίνεται να σχετίζεται με τη δραστηριότητα του όγκου και την ευθραυστότητα του όγκου, παρά με το μέγεθος του. Θραύσματα όγκου μπορούν να εισέλθουν συνεπώς στη ροή του αίματος και να οδηγήσουν σε αρτηριακή εμβολή, επειδή οι πολυποδοειδείς σχηματισμοί του μύξωματος μπορεί εύκολα να αποπέσουν. Επίσης, ασθενείς με καρδιακό μύξωμα που παρουσιάζουν εμβολικές επιπλοκές είναι πιο πιθανό να έχουν ενδοκρανιακή αιμορραγία, ενδοκρανια ανευρύσματα, και εγκεφαλική μεταστατική νόσο (209). Η ηχοκαρδιογραφία είναι η πιο εύκολη και αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος για την ανεύρεση καρδιακού μύξωματος, με την ευαισθησία του διεισοφάγιου υπερηχοκαρδιογραφήματος να φτάνει το 100% (210).

Παρά το γεγονός ότι η βέλτιστη χρονική στιγμή για την αφαίρεση ενός μύξωματος του αριστερού κόλπου είναι αμφιλεγόμενη, η χειρουργική εκτομή θεωρείται ακόμα το κύριο μέσο της πρόληψης ΑΕΕ σε ασθενείς με μύξωμα (211, 212). Είναι πάντως ευρέως αποδεκτό ότι η χειρουργική θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μετά την διάγνωση του αριστερού κολπικού μύξωματος, ειδικά για τους ασθενείς με ιστορικό εμβολισμού και συγκοπτικού επεισοδίου. Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό υποτροπής επανεμφάνισης του μύξωματος είναι χαμηλό μετά τη χειρουργική εκτομή, με ένα ποσοστό κάτω από 5% σε σποραδικές περιπτώσεις, οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται ακόμη τακτική υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση τυχόν επανεμφάνισης ή υποτροπής (213).

Θηλώδες ινοελάστωμα

Το θηλώδες ινοελάστωμα είναι ο δεύτερος πιο συχνός πρωτοπαθής καρδιακός όγκος μετά το μύξωμα (7% του συνόλου των καρδιακών όγκων) και ο πιο κοινός όγκος των

βαλβίδων της καρδιάς (214, 215). Η πραγματική συχνότητά του είναι άγνωστη. Στη μεγαλύτερη ενιαία βάση δεδομένων που έχει δημοσιευτεί από την κλινική του Κλίβελαντ στο Οχάιο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 16 ετών, αναφέρεται ο εντοπισμός 162 περιπτώσεων σε μια βάση δεδομένων που περιελάμβανε τη μελέτη περισσότερων από 100.000 ηχοκαρδιογραφήματων. Σε αυτή τη σειρά, μόνο 8 ασθενείς έφεραν πολλαπλά ινοελαστώματα (216).

Παρά τη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης του, η παρουσία ινοελαστώματος είναι κλινικά σημαντική λόγω του ότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρά κλινικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων του ισχαιμικού ΑΕΕ, του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, της καρδιακής ανεπάρκειας, του αιφνίδιου θανάτου, της συγκοπής, της τύφλωσης, και της πνευμονικής εμβολής. Το ινοελάστωμα συχνά ανευρίσκεται τυχαία κατά την αυτοψία. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί με συμπτώματα στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (217).

Η ανεύρεση του είναι δύσκολη καθώς δεν έχει τυπικά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα, ενώ συχνά διαγιγνώσκεται με ηχοκαρδιογραφία ως σαφώς διαχωρισμένη, στενόμακρη, κινητή αλλοίωση, συνήθως εντοπιζόμενη στην αορτική (44%) ή στη μιτροειδή βαλβίδα (35%) (217). Σε αντίθεση με την ετερογενή ηχοκαρδιογραφική εμφάνιση του μύζωματος, το ινοελάστωμα εμφανίζεται συνήθως ως ομοιογενής όγκος, με την πλειοψηφία τους να είναι λιγότερο από 1 εκατοστό σε διάμετρο. Αν και η τυπική τοποθεσία του ινοελαστώματος είναι στην κολπική επιφάνεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων, μπορεί να ανευρεθεί σε κάθε ενδοκαρδιακή επιφάνεια, και συνηθέστερα στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες, (218, 219). Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα συχνά αποτυγχάνει να ανιχνεύσει την παρουσία ινοελαστώματος. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος για την ανεύρεση ινοελαστώματος ήταν 61.9%, ενώ η αντίστοιχη του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος βρέθηκε να είναι 76.6% (217). Ακόμη και όταν μη φυσιολογικές αλλοιώσεις εντοπιστούν στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, είναι συχνά δύσκολο να διαγνωστούν απευθείας ως ινοελαστώματα

(220). Σε αντίθεση, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα βοηθά στη διαφοροποίηση ενός ινοελαστώματος από άλλους ενδοκαρδιακούς όγκους, και ιδιαίτερα από το μυξώμα και τις εκβλαστήσεις της ενδοκαρδίτιδας (220).

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα συνεπώς λόγω της καλύτερης απεικονιστικής ανάλυσης που παρέχει μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση του ινοελαστώματος, να καθορίσει την ακριβή τοποθεσία του και να βοηθήσει στον αποκλεισμό άλλων αλλοιώσεων. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα χρησιμοποιείται επίσης διεγχειρητικά για την αξιολόγηση της λειτουργίας των βαλβίδων μετά την εκτομή του όγκου, καθώς και στην μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών μετά την εκτομή (221). Πρόσφατα, η 3-D μαγνητική ηχοκαρδιογραφία και η σπειροειδής αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην καλύτερη οριοθέτηση των ινοελαστωμάτων (222, 223), με την αξονική τομογραφία μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού να δείχνει συνήθως ένα έλλειμμα πλήρωσης στην αορτική ρίζα γειτονικά προς την έκφυση της στεφανιαίας αρτηρίας (222).

Η θεραπεία ενός συμπτωματικού ινοελαστώματος είναι η χειρουργική εκτομή για την πρόληψη μελλοντικών εμβολικών επεισοδίων (224, 225) με την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μέχρι την ημέρα της χειρουργικής εκτομής. Εναλλακτικά, η χορήγηση αντιπηκτικών εφόρου ζωής μπορεί να προσφερθεί στους ασθενείς με αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο (226), θεωρώντας ότι δεν ευθύνεται ο ίδιος ο όγκος, αλλά μάλλον οι θρόμβοι που σχηματίζονται στην επιφάνεια του για τα εμβολικά φαινόμενα που παρατηρούνται. Συνεπώς οι κίνδυνοι μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι των πιθανών οφελών από την εκτομή του όγκου, ιδίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και σε ασθενείς που στερούνται άλλων παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ (227). Όμως, στις περιπτώσεις εκείνες που ο όγκος είναι κινητός, μισχωτός, ή έχει διάμετρο >10mm οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί (220, 228).

4.5 Άλλα παθολογικά ευρήματα κατά την απεικόνιση του αριστερού κόλπου και η συσχέτιση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Διάταση του αριστερού κόλπου

Η διάταση του αριστερού κόλπου που αναδεικνύεται κατά τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο φαίνεται να είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αρκετά μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες έχει αναδειχθεί μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της προσθιοπίσθιας διάμετρου του αριστερού κόλπου και του κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής (229, 230). Μάλιστα, στη μελέτη Framingham Heart Study, κάθε αύξηση 5 χιλιοστών σε διάμετρο του αριστερού κόλπου βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής κατά 39% (229), ενώ η Cardiovascular Health Study έδειξε μια τετραπλάσια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής με κάθε αύξηση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου κατά 0.5 χιλιοστά (231).

Αν και η συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του μέγεθος του αριστερού κόλπου, της νέας εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής και της συνοδού αύξησης του κινδύνου για ΑΕΕ είναι προφανής, η σχέση μεταξύ του μεγέθους του αριστερού κόλπου και της εμφάνισης ΑΕΕ δε φαίνεται να περιλαμβάνει πάντοτε την κολπική μαρμαρυγή. Πρόσφατα, σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή η αύξηση του αριστερού κόλπου $>32\text{ml/m}^2$ αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ενός πρώτου ισχαιμικού ΑΕΕ. Μάλιστα υπάρχουν δεδομένα παρατήρησης που υποστηρίζουν ότι η διάταση του αριστερού κόλπου μπορεί να αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (232).

Στη Framingham Heart Study βρέθηκε επίσης ότι το μέγεθος του αριστερού κόλπου μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ σε άτομα χωρίς κολπική μαρμαρυγή και βαλβιδική νόσο (233). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης στη μελέτη ΑΕΕ από το Βόρειο Μανχάταν (μελέτη NOMASS) (234). Από την ίδια μελέτη προέκυψε επίσης ότι η ύπαρξη μέτριας έως σοβαρής διάτασης του αριστερού κόλπου είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης της υποτροπής καρδιοεμβολικού ή κρυπτογενούς ΑΕΕ, αναδεικνύοντας μάλιστα ότι η χρήση

των αντιπηκτικών θα μπορούσε πιθανά να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή διάταση του αριστερού κόλπου (235).

Αυτόματη ηχοαντίθεση

Αυτόματη ηχοαντίθεση ορίζεται ως το στροβιλώδες μοτίβο -σαν "καπνός"- που μπορεί να είναι ορατό κατά την εξέταση με διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (236, 237). Θεωρείται ότι αποτελεί το σημάδι μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ ερυθροκυττάρων και πρωτεϊνών του πλάσματος, ειδικότερα του ινωδογόνου (238). Η παρουσία της θεωρείται ότι σχετίζεται στενά με θρομβοεμβολικά επεισοδία και ενώ μπορεί να είναι ορατή και στην εξέταση με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, περιγράφεται πιο συχνά στις μελέτες που αναφέρουν τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος (239). Θεωρείται μάλιστα ότι αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και σχετίζεται άμεσα με τις συνθήκες που ευνοούν τη στάση του αίματος στον αριστερό κόλπο (240).

Η κολπική μαρμαρυγή, η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η διεύρυνση του αριστερού κόλπου, η μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αποτελούν οντότητες, οι οποίες συνδέοντα άμεσα με μειωμένη ταχύτητα ροής του αίματος και έχουν αναγνωριστεί ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση αυτόματης ηχοαντίθεσης κατά την υπερηχοκαρδιογραφία (236, 241). Η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης και θρόμβου στον αριστερό κόλπο ανιχνεύονται πιο συχνά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αντικατοπτρίζοντας τη διεύρυνση του αριστερού κόλπου και τη συνοδό στάση του αίματος (242). Μια προοπτική μελέτη 272 ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 17.5 μήνες κατέδειξε ότι η παρουσία αυτοματης ηχοαντίθεσης στον αριστερό κόλπο συσχετιζόταν τόσο με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ ή άλλων εμβολικών γεγονότων ($p=0.003$), όσο και με μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου ($p=0.02$) (243).

Μάλιστα η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης βρέθηκε να είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με την εμφάνιση θρόμβου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υποψία εμβολικού ΑΕΕ ανεξάρτητα από την συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής (244). Επίσης, σε μια αναδρομική ανάλυση της βάσης δεδομένων ενός τριτογενούς ηχοκαρδιογραφικού εργαστηρίου προέκυψε ότι οι ασθενείς στους οποίους ανευρέθηκε η ύπαρξη αυτόματης ηχοαντίθεσης στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ($p=0.04$) (239).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε γενικές γραμμές, η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα εκτελείται, όταν αναμένεται να προστεθούν σημαντικές πληροφορίες στα δεδομένα που προκύπτουν από τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία. Συνεπώς, μια μελέτη με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να προηγείται της μελέτης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, όσες φορές αυτό είναι δυνατόν.

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα δεν προσφέρει μόνο εικόνα υψηλότερης ανάλυση σε σύγκριση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, αλλά και τη δυνατότητα απόκτησης εικόνων από τις καρδιακές και αγγειακές περιοχές που δεν είναι συνήθως προσβάσιμες από τη διαθωρακική εξέταση. Ανεξάρτητα λοιπόν από τη συγκεκριμένη ένδειξη για την οποία πραγματοποιείται η εξέταση, μια ολοκληρωμένη μελέτη με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα πρέπει πάντοτε να εξετάζει το σύνολο των περιοχών της καρδιάς και όλα τα μεγάλα αγγεία που μπορούν να απεικονιστούν. Η ύπαρξη έμπειρων χειριστών είναι ουσιαστική για την επιτυχημένη πραγματοποίηση και ερμηνεία μιας εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.

Η ανεύρεση εμβολογόνων εστιών σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) για το οποίο δεν μπορεί να ανευρεθεί η εμβολογόνος εστία αποτελεί την πιο συχνή κλινική ένδειξη χρήσης του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα εντοπίζει ανατομικές ανωμαλίες περίπου στους μισούς ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Η ηλικία, αλλά όχι το φύλο, βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων από τα ευρήματα αυτά, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ανωμαλιών του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Επίσης, φαίνεται ότι η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε έναν από τους έντεκα ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ

που υποβάλλονται σε έρευνα με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, χωρίς σημαντικές διαφορές ανάλογα με το φύλο και την ηλικία.

Εκτός από τους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ, και οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με εμβολικό εγκεφαλικό έμφρακτο αδιευκρίνιστης πηγής (embolic stroke of undetermined source, ESUS) φαίνεται να έχουν παθολογικά ευρήματα στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η διάγνωση αυτών των πηγών αορτογενούς ή/και καρδιογενούς εμβολής από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να είχε διαλάθει κατά την αρχική υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Η ανεύρεση αυτών των ευρημάτων μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής σε έναν από τους επτά ασθενείς με ESUS.

Τα διαγνωστικά ευρήματα του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με ΑΕΕ φαίνονται όμως να ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των διάφορων μελετών, και η παρατήρηση αυτή δε φαίνεται να οφείλεται στον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε για το κρυπτογενές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στις διάφορες μελέτες. Συνεπώς, θα πρέπει να έχουμε κατά νου ότι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια εξέταση που εξαρτάται κατά πολύ από τον εξεταστή που την πραγματοποιεί, και συνεπώς υπάρχουν διαφορές στην εκπαίδευση και την εμπειρία των εξεταστών μπορεί να εκφράζονται σαν ετερογένεια στην αναφορά των ευρημάτων μεταξύ των μελετών.

Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η διερεύνηση πιθανών εμβολογόνων εστιών στους ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η πιο συχνή κλινική ένδειξη χρήσης του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος. Παρόλα αυτά υπάρχει έντονη αμφισβήτηση τόσο για τη διαγνωστική αξία του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος, όσο και για την επίδραση των ευρημάτων που προκύπτουν από την εξέταση αυτή στις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης.

Μεθοδολογία: Ένα σκέλος της παρούσας ερευνητικής μελέτης ήταν η διερεύνηση όλων των εξετάσεων με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα που πραγματοποιήθηκαν σε ένα ηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 7 ετών, για να εντοπίσουμε όλους τους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβλήθηκαν στην εξέταση αυτή, ώστε να εξετάσουμε την πιθανή επίδραση της ηλικίας και του φύλου τόσο στον επιπολασμό ανεύρεσης των ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, όσο και στον αντίκτυπό τους στις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης. Ένα δεύτερο σκέλος της ερευνητικής μελέτης ήταν η προοπτική αξιολόγηση διαδοχικών ασθενών με ΑΕΕ που ικανοποιούσαν τα ESUS διαγνωστικά κριτήρια (εμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα αδιευκρίνιστης πηγής) από τα τρία κέντρα τριτοβάθμιας φροντίδας ασθενών με ΑΕΕ για να εκτιμήσουμε τόσο τη διαγνωστική απόδοση όσο και τον αντίκτυπο των πορισμάτων του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στη θεραπευτική αντιμετώπιση τους. Τέλος, πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης ασθενών με κρυπτογενή ΑΕΕ ή παροδικών ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, για να υπολογισθεί ο συγκεντρωτικός επιπολασμός των ευρημάτων κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και η πιθανή επίδραση της ηλικίας και του φύλου στα ευρήματα αυτά.

Αποτελέσματα: Από τις 518 εξετάσεις με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα που ταυτοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της αναδρομικής μελέτης ταυτοποιήθηκαν 88 ασθενείς (17%) με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ [μέση ηλικία 58.9±13.2 έτη, 59.5% άνδρες], οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Περισσότερο από το ήμισυ των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (64.8%) βρέθηκαν να έχουν παθολογικά ευρήματα στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ στο 22.7% αυτών ανιχνεύθηκαν πολλαπλές βλάβες. Η ανεύρεση ανοικτού ωοειδούς τρήματος (ΑΩΤ) και μεσοκολπικού ανευρύσματος (ΜΚΑ) ταυτοποιήθηκε στο 30.6% και 22.7% των ασθενών, αντιστοίχως. ΑΩΤ με ταυτόχρονη παρουσία ΜΚΑ αναφέρθηκε στο 17% των ασθενών, ενώ στο 12.5% τα ΑΩΤ χαρακτηρίστηκαν ως "μεγάλα" κατά τον ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Αθηρωμάτωση στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο ήταν παρούσα στο 26.1% των εξετάσεων, ενώ η ύπαρξη σύνθετης αθηρωμάτωσης (πλάκες >4mm, εξελκωμένες πλάκες, πλάκες με υπερκείμενους θρόμβους) διαγνώστηκε στο 14.7%. Ενδοκαρδιακοί όγκοι (μυξώματα) αποκαλύφθηκαν σε 2 ασθενείς (2.3%). Η παρουσία των θρόμβων στον αριστερό κόλπο και στις προσθετικές καρδιακές βαλβίδες καταγράφηκε σε 3 (3.4%) και 2 ασθενείς (2.3%) αντίστοιχα. Αυθόρμητη ηχοαντίθεση κατά τη διάρκεια της εξέτασης του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος παρουσιάστηκε σε 3 (3.4%) περιπτώσεις. Η ηλικία, αλλά όχι το φύλο, βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων από τα ευρήματα αυτά, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ανωμαλιών του μεσοκολπικού διαφράγματος και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα φάνηκε να έχει αποφασιστικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ σε έναν από τους έντεκα ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό έμφρακτο που υποβάλλονται σε έρευνα με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, χωρίς σημαντικές διαφορές ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Παρομοίως, στην αξιολόγηση των 1.134 ασθενών με ΑΕΕ που εισήχθησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της προοπτικής μελέτης ανιχνεύθηκαν 61 ασθενείς με ESUS [μέση

ηλικία=44±12 έτη, 49% άνδρες, διάμεση τιμή NIHSS κατά την εισαγωγή=5 με διατεταρτημοριακό εύρος 3-8] που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα στο 52% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης από την προσαρμοσμένη μέθοδο Wald: 40%-65%) του πληθυσμού της μελέτης. ΑΩΤ και ΜΚΑ εντοπίστηκαν στο 28% (95%ΔΕ: 18%-40%) και 13% (95% ΔΕ: 7%-24%) αντίστοιχα των ασθενών. ΑΩΤ με ταυτόχρονη συνύπαρξη ΜΚΑ αναφέρθηκε σε 4 ασθενείς (6%, 95%ΔΕ: 2%-16%). Η παρουσία βαλβιδικών εκβλαστήσεων τεκμηριώθηκε σε 2 περιπτώσεις (3%, 95%ΔΕ: 0%-12%), ενώ η ύπαρξη θρόμβου στον αριστερό κόλπο ανιχνεύθηκε σε έναν ασθενή (2%, 95%ΔΕ: 0% -9%). Σύνθετη αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου και ινοελαστώματα διαγνώστηκαν σε 6% (95%ΔΕ: 2%-16%) και 2% (95% ΔΕ: 0%-9%) των ασθενών αντίστοιχα, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν ενδοκαρδιακοί όγκοι (μυξώματα) και κοιλιακές διαφραγματικές ανωμαλίες σε κανένα από τους παραπάνω ασθενείς. Η διάγνωση αυτών των πηγών αορτογενούς ή/και καρδιογενούς εμβολής από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είχε διαλάβει κατά την αρχική υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ η ανεύρεση αυτών των ευρημάτων φάνηκε να επηρεάζει καθοριστικά την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής σε έναν από τους επτά ασθενείς με ESUS. Τέλος, στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 35 προοπτικών μελετών κοόρτης (σύνολο 5772 ασθενείς, μέση ηλικία 53.6 έτη, 56.9% άνδρες) προέκυψε ότι η εξέταση ρουτίνας με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία συνήθως εντοπίζει παθολογίες στην καρδιά ή το αορτικό τόξο. Το πιο κοινό εύρημα στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν η αθηρωμάτωση στην ανιούσα αορτή ή/και στο αορτικό τόξο [51.2% (27.4% -74.5%)], ακολουθούμενο από την παρουσία ΑΩΤ [43.2% (36.3% -50.4%)]. Μεγάλες αορτικές πλάκες (>4mm), με ή χωρίς την παρουσία εξέλκωσης ή ευκίνητου θρόμβου, και μεγάλα ΑΩΤ ανευρέθηκαν στο 14% (10.2% -18.9%) και 19.5% (16.6% -22.8%) των εξετάσεων, αντιστοίχως. Η παρουσία ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος ανακαλύφθηκε σε 12.3% (7.9%-18.7%) των εξετάσεων με

διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ σε συνδυασμό με ΑΩΤ βρέθηκε στο 14.5% (9.9%-20.6%). Θρόμβος στον αριστερό κόλπο [3.0% (1.1%-8.3%)] και αυτόματη ηχοαντίθεση [3.8% (2.3%-6.2%)] δεν διαπιστώθηκαν συχνά κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων ήταν εξαιρετικά σπάνια [0.2% (0%-0.7%)]. Μετά τη διχοτόμηση των διαθέσιμων μελετών, χρησιμοποιώντας τη μέση ηλικία των 50 ετών ως όριο, η παρουσία ΑΩΤ βρέθηκε να είναι σημαντικά πιο διαδεδομένη στους νεότερους ασθενείς σε σύγκριση με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Στις αναλύσεις μετα-παλινδρόμησης μόνο ο επιπολασμός της ανεύρεσης ΜΚΑ βρέθηκε να σχετίζεται με το φύλο, καθώς στις περιληφθείσες μελέτες το ποσοστό των ανδρών στους οποίους ανιχνεύθηκε ΜΚΑ κατά τη διάρκεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αναφέρθηκε να είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο των γυναικών. Η ανεύρεση ΜΚΑ βρέθηκε να είναι σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς που φέρουν ταυτόχρονα ΑΩΤ σε σύγκριση με όλο τον πληθυσμό των ασθενών που υποβάλλονται σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (λόγος κινδύνου= 2.04, 95% ΔΕ: 1.63-2.54, $p<0.001$).

Συμπεράσματα: Η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΑΕΕ για το οποίο δεν ανευρέθη αιτία μετά την αρχική διερεύνηση ρουτίνας, γεγονός που φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη δευτερογενή πρόληψη. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα συνιστάται ότι όλοι οι ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας.

E. THE CONTRIBUTION OF TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY THE DIAGNOSTIC WORK-UP OF PATIENTS WITH STROKE

Aristeidis H. Katsanos

ABSTRACT (in English)

Introduction: In many cases, despite thorough investigation, the underlying cause of an ischemic stroke cannot be determined with certainty. The investigation of possible embolic sources in patients with cryptogenic stroke (CS) is the most common clinical indication for the use of transesophageal echocardiography (TEE). Nevertheless, there is increasing skepticism for both the diagnostic value of TEE, and the impact of the findings in secondary prevention strategies.

Methodology: One part of the present research project was a retrospective study of all TEE examinations performed in an echocardiography laboratory over a 7-year period to identify all patients with cryptogenic stroke (CS) referred to TEE examination. Our aim was to investigate the potential effect of age and gender in the prevalence of TEE findings and their impact on secondary stroke prevention. We also performed a prospective evaluation of consecutive stroke patients fulfilling the ESUS (embolic strokes of undetermined source) diagnostic criteria of three tertiary stroke care centers to determine both the diagnostic yield of TEE and its therapeutic impact in those patients. Finally, we conducted a systematic review and meta-analysis of observational studies including patients with CS or transient ischemic attack (TIA) that were investigated with TEE, to estimate the cumulative prevalence of TEE findings and the potential impact of both age and sex on these findings.

Results: Of the 518 TEE examinations that were performed during the period of the retrospective study we identified 88 CS patients (17%) who underwent investigation with TEE [mean age 58.9 ± 13.2 years, 59.5% males]. More than half (64.8%) were found to have abnormalities in TEE examination, while 22.7% presented multiple findings. Patent foramen

ovale (PFO) and atrial septal aneurysm (ASA) were identified in 30.6% and 22.7% of the patients, respectively. PFO with concomitant ASA was reported in 17% of the patients, while 12.5% of the PFOs were classified as "large". Atherosclerosis in the ascending aorta/ aortic arch was present in 26.1% of TEE examinations, while complex atheromatosis (plaques > 4mm, ulcerated plaques, plaques with superimposed thrombus) was diagnosed in 14.7%. Intracardiac tumors (myxomas) were revealed in 2 patients (2.3%). The presence of thrombi in the left atrium and prosthetic heart valves was recorded in 3 (3.4%) and 2 patients (2.3%), respectively. Spontaneous echo contrast during TEE examination was reported in 3 (3.4%) cases. Age, but not sex, was found to significantly affect the prevalence of some of these findings, with younger patients having a higher prevalence of atrial septal abnormalities and elderly patients presenting more frequently atherosclerotic lesions in the ascending aorta/ aortic arch. TEE examination was found to have a decisive impact on secondary stroke prevention in one out of eleven CS patients undergoing investigation with TEE, with no significant sex and age disparities. Similarly, in the prospective evaluation of 1,134 acute ischemic stroke patients admitted during the period of the prospective study we detected 61 ESUS patients [mean age=44±12 years, 49% male, median NIHSS on admission=5 with interquartile range 3-8] that were investigated with TEE. TEE examination revealed abnormal findings in 52% (95% Confidence Interval with the adjusted Wald method: 40% -65%) of them. PFO and ASA were detected in 28% (95% CI: 18%-40%) and 13% (95% CI: 7%-24%) of the patients, respectively. PFO and ASA concurrence was reported in 4 patients (6%, 95% CI: 2% -16%). Valvular vegetations were uncovered in 2 cases (3%, 95% CI: 0%-12%), while the presence of thrombus in the left atrium was detected in one patient (2%, 95% CI: 0%-9%). Complex aortic arch atheromas and fibroelastomas were diagnosed in 6% (95% CI: 2%-16%) and 2% (95% CI: 0%-9%) of the patients, respectively. The diagnosis of potential aortogenic/cardiogenic embolic sources detected by TEE was missed in the initial examination with transthoracic echocardiography, while their diagnosis had a decisive impact on the choice of the appropriate treatment in one out of seven ESUS patients. Finally, the

systematic review and meta-analysis of 35 prospective cohort studies (5,772 total patients, mean age 53.6 years, 56.9% males) showed that routine TEE in patients with CS usually detects pathologies in the heart or the aortic arch. The most common finding in TEE examinations was ascending aorta and/or aortic arch atherosclerosis [51.2% (27.4% -74.5%)], followed by PFO presence [43.2% (36.3% -50.4%)]. Complex aortic plaques (> 4mm), with or without the presence of ulcerations/ mobile thrombus, and large PFOs were found in 14% (10.2%-18.9%) and 19.5% (16.6% -22.8%) of the patients, respectively. The presence of ASA was found in 12.3% (7.9% -18.7%) of TEE examinations and combined with PFO was found in 14.5% (9.9%-20.6%). Left atrial thrombus [3.0% (1.1%-8.3%)] and spontaneous echo contrast [3.8% (2.3%-6.2%)] was not commonly detected during TEE examinations. Intracardiac tumor identification was extremely rare [0.2% (0%-0.7%)]. On the subgroup analysis, using the average age of 50 as a threshold, PFO presence was found to be significantly more prevalent in younger patients compared with older people. In meta-regression analyses only the prevalence of ASA was associated with sex disparities, as the percentage of men with reported ASA during TEE examinations was higher than that of women. The presence of ASA was also found to be significantly more frequent in patients with PFO concurrence, compared to the entire population of patients undergoing TEE examination (Risk Ratio= 2.04, 95% CI: 1.63-2.54, p<0.001).

Conclusions: According to the present investigation, TEE revealed abnormalities in a large proportion of stroke patients with no definite cause after the initial routine investigation, with findings that have a decisive impact on secondary stroke prevention. Thus, it is suggested that all cryptogenic stroke patients should undergo investigation with TEE, regardless of their gender or age.

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar RM. Esophageal echocardiography. *Circulation*. 1976;54(1):102-8.
2. Schluter M, Langenstein BA, Polster J, Kremer P, Souquet J, Engel S, et al. Transoesophageal cross-sectional echocardiography with a phased array transducer system. Technique and initial clinical results. *British heart journal*. 1982;48(1):67-72.
3. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. *The New England journal of medicine*. 1995;332(19):1268-79.
4. Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ. Critical appraisal of transesophageal echocardiography: limitations and pitfalls. *Critical care clinics*. 1996;12(2):235-51.
5. Leitman M, Peleg E, Rosenblat S, Sucher E, Wolf R, Sedanko S, Krakover R, Vered Z. Transesophageal Echocardiography-An Overview. *IMAJ*. 2000;3:198-206.
6. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2006;166(13):1350-6.
7. Alam M. Transesophageal echocardiography in critical care units: Henry Ford Hospital experience and review of the literature. *Progress in cardiovascular diseases*. 1996;38(4):315-28.
8. Yao J, Taams MA, Kasprzak JD, de Feijter PJ, ten Cate FJ, Van Herwerden LA, et al. Usefulness of three-dimensional transesophageal echocardiographic imaging for evaluating narrowing in the coronary arteries. *The American journal of cardiology*. 1999;84(1):41-5.
9. Cote G, Denault A. Transesophageal echocardiography-related complications. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2008;55(9):622-47.
10. Tsai SK. The role of transesophageal echocardiography in clinical use. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA*. 2013;76(12):661-72.

11. Flachskampf FA, Decoodt P, Fraser AG, Daniel WG, Roelandt JR, et al. Guidelines from the Working Group. Recommendations for performing transesophageal echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2001;2(1):8-21.
12. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(11):1115-27; quiz 220-1.
13. Peterson GE, Brickner ME, Reimold SC. Transesophageal echocardiography: clinical indications and applications. *Circulation*. 2003;107(19):2398-402.
14. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasestroke.pdf.
15. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
16. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(4):720-3.
17. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(6):2276-93.
18. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from

the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(7):2064-89.

19. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006;66(5):641-6.

20. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35-41.

21. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2015;22(4):618-23.

22. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27(5):502-8.

23. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular diseases*. 2013;36(1):1-5.

24. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology*. 2010;75(14):1277-84.

25. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology*. 2014;13(4):429-38.

26. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta neurologica Belgica*. 2010;110(2):135-47.

27. Harloff A, Handke M, Reinhard M, Geibel A, Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(3):859-64.
28. Amin H, Greer DM. Cryptogenic stroke-the appropriate diagnostic evaluation. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2014;16(1):280.
29. European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25(5):457-507.
30. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(7):2160-236.
31. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239120>
32. <http://www.phri.ca/research/stroke-cognition/navigateesus-111>.
33. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(7):557-76.
34. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1-34.
35. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. Jama*. 2000;283(15):2008-12.

36. Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis JT, Kyritsis AP, et al. Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(6):1764-70.
37. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
38. Deeks JJ HJ, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*
39. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315(7109):629-34.
40. Tsvigoulis G, Stamboulis E, Sharma VK, Heliopoulos I, Voumvourakis K, Teoh HL, et al. Safety of transcranial Doppler 'bubble study' for identification of right to left shunts: an international multicentre study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(11):1206-8.
41. Belvis R, Leta RG, Martinez-Domeno A, Planas F, Marti-Fabregas J, Carreras F, et al. Electrocardiographic findings in patients with cryptogenic ischemic stroke and patent foramen ovale. *Journal of electrocardiology*. 2007;40(2):168-71.
42. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(12):1865-73.
43. Castellanos M, Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Silva Y, Davalos A. Atherosclerotic aortic arch plaques in cryptogenic stroke: a microembolic signal monitoring study. *European neurology*. 2001;45(3):145-50.
44. Chatzikonstantinou A, Krissak R, Fluchter S, Artemis D, Schaefer A, Schoenberg SO, et al. CT angiography of the aorta is superior to transesophageal echocardiography for

determining stroke subtypes in patients with cryptogenic ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2012;33(4):322-8.

45. Censori B, Colombo F, Valsecchi MG, Clivati L, Zonca A, Camerlingo M, et al. Early transoesophageal echocardiography in cryptogenic and lacunar stroke and transient ischaemic attack. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998;64(5):624-7.

46. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(12):3131-6.

47. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *The Canadian journal of cardiology*. 1999;15(1):57-64.

48. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(10):2531-4.

49. Devuyt G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *European neurology*. 1997;38(1):21-5.

50. Di Legge S, Sallustio F, De Marchis E, Rossi C, Koch G, Diomedi M, et al. Short-Term and Two-Year Rate of Recurrent Cerebrovascular Events in Patients with Acute Cerebral Ischemia of Undetermined Aetiology, with and without a Patent Foramen Ovale. *ISRN neurology*. 2011;2011:959483.

51. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(7):1020-4.

52. Force M, Massabuau P, Larrue V. Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110(8):779-83.
53. Gonzalez-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, Rubiera M, Gomez-Bosch Z, Rodriguez-Palomares JF, et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(2):133-9.
54. Gu X, He Y, Li Z, Kontos MC, Paulsen WH, Arrowood JA, et al. Comparison of frequencies of patent foramen ovale and thoracic aortic atherosclerosis in patients with cryptogenic ischemic stroke undergoing transesophageal echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2011;108(12):1815-9.
55. Hamilton-Craig C, Sestito A, Natale L, Meduri A, Santangeli P, Infusino F, et al. Contrast transoesophageal echocardiography remains superior to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patent foramen ovale. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(3):222-7.
56. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2262-8.
57. Horner S, Niederkorn K, Gattringer T, Furtner M, Topakian R, Lang W, et al. Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *Journal of neurology*. 2013;260(1):260-7.
58. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *The American journal of cardiology*. 1994;74(6):596-9.

59. 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(9):1603-6.
60. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, Walde T, Dreger H, Raab V, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovascular ultrasound*. 2009;7:15.
61. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(3):706-11.
62. Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G, et al. The association between atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse in patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2003;4(9):602-6.
63. Mesa D, Ruiz M, Delgado M, Suarez de Lezo J, Pan M, Tejero I, et al. Prevalence of patent foramen ovale determined by transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic stroke aged 55 years or older. Same as younger patients? *Revista espanola de cardiologia*. 2010;63(3):315-22.
64. Nighoghossian N, Perinetti M, Barthelet M, Adeleine P, Trouillas P. Potential cardioembolic sources of stroke in patients less than 60 years of age. *European heart journal*. 1996;17(4):590-4.
65. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S, et al. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009;119(17):2376-82.
66. Rodes-Cabau J, Noel M, Marrero A, Rivest D, Mackey A, Houde C, et al. Atherosclerotic burden findings in young cryptogenic stroke patients with and without a patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(2):419-25.

67. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, et al. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(9):2097-102.
68. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(7):1322-8.
69. Sipola P, Hedman M, Onatsu J, Turpeinen A, Halinen M, Jakala P, et al. Computed tomography and echocardiography together reveal more high-risk findings than echocardiography alone in the diagnostics of stroke etiology. *Cerebrovascular diseases*. 2013;35(6):521-30.
70. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(5):944-8.
71. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandebossche JL. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *The American journal of cardiology*. 1993;71(7):596-8.
72. Yaghoubi E, Nemati R, Aghasadeghi K, Borhani Haghghi A. The diagnostic efficiency of transesophageal compared to transthoracic echocardiographic findings from 405 patients with ischemic stroke. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18(11):1486-9.
73. Zahuranec DB, Mueller GC, Bach DS, Stojanovska J, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Pilot study of cardiac magnetic resonance imaging for detection of embolic source after ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012;21(8):794-800.
74. Saric M, Kronzon I. Aortic atherosclerosis and embolic events. *Current cardiology reports*. 2012;14(3):342-9.

75. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
76. Saric M, Kronzon I. Cholesterol embolization syndrome. *Current opinion in cardiology*. 2011;26(6):472-9.
77. Rana BS, Monaghan MJ, Ring L, Shapiro LS, Nihoyannopoulos P. The pivotal role of echocardiography in cardiac sources of embolism. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(10):i25-31.
78. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(6):461-76.
79. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1994;331(22):1474-9.
80. Montgomery DH, Ververis JJ, McGorisk G, Frohwein S, Martin RP, Taylor WR. Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(1):95-101.
81. Barazangi N, Wintermark M, Lease K, Rao R, Smith W, Josephson SA. Comparison of computed tomography angiography and transesophageal echocardiography for evaluating aortic arch disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2011;20(5):436-42.

82. Takehara Y, Yamashita S, Sakahara H, Masui T, Isoda H. Magnetic resonance angiography of the aorta. *Annals of vascular diseases*. 2011;4(4):271-85.
83. Krinsky GA. Diagnostic imaging of aortic atherosclerosis and its complications. *Neuroimaging clinics of North America*. 2002;12(3):437-43.
84. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995;26(2):218-24.
85. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(5):1085-90.
86. Matsuzaki M, Ono S, Tomochika Y, Michishige H, Tanaka N, Okuda F, et al. Advances in transesophageal echocardiography for the evaluation of atherosclerotic lesions in thoracic aorta--the effects of hypertension, hypercholesterolemia, and aging on atherosclerotic lesions. *Japanese circulation journal*. 1992;56(6):592-602.
87. Inoue T, Oku K, Kimoto K, Takao M, Nomoto J, Handa K, et al. Relationship of cigarette smoking to the severity of coronary and thoracic aortic atherosclerosis. *Cardiology*. 1995;86(5):374-9.
88. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *The New England journal of medicine*. 1992;326(4):221-5.
89. Capmany RP, Ibanez MO, Pesquer XJ. Complex atheromatosis of the aortic arch in cerebral infarction. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):184-93.
90. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation*. 1997;96(11):3838-41.

91. Guidoux C, Mazighi M, Lavallee P, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, et al. Aortic arch atheroma in transient ischemic attack patients. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):124-8.
92. Russo C, Jin Z, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Atherosclerotic disease of the proximal aorta and the risk of vascular events in a population-based cohort: the Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(7):2313-8.
93. Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whisnant JP, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(5):1018-24.
94. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):545-54.
95. Chatzikonstantinou A, Ebert AD, Schoenberg SO, Hennerici MG, Henzler T. Atherosclerosis in intracranial, extracranial, and coronary arteries with aortic plaques in patients with ischemic stroke of undetermined etiology. *The International journal of neuroscience*. 2015;125(9):663-70.
96. Bansal RC, Pauls GL, Shankel SW. Blue digit syndrome: transesophageal echocardiographic identification of thoracic aortic plaque-related thrombi and successful outcome with warfarin. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1993;6(3 Pt 1):319-23.
97. Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(1):144-50.
98. Parthenakis F, Skalidis E, Simantirakis E, Kounali D, Vardas P, Nihoyannopoulos P. Absence of atherosclerotic lesions in the thoracic aorta indicates absence of significant

coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1996;77(12):1118-21 SERIALS SUBS JAF.

99. Mizuma A, Kijima C, Iijima K, Goto Y, Honma K, Yasuda T, et al. Relationship between atherosclerotic risk factors and aortic plaques in patients with first-ever ischaemic stroke. *Heart, lung & circulation*. 2014;23(10):930-5.

100. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *British heart journal*. 1993;69(5):377-81.

101. Aoki I, Aoki N, Kawano K, Shimoyama K, Maki A, Homori M, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(1):91-6.

102. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Miyamoto N, Shimada Y, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):476-82.

103. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(5):1248-57.

104. Tunick PA, Lackner H, Katz ES, Culliford AT, Giangola G, Kronzon I. Multiple emboli from a large aortic arch thrombus in a patient with thrombotic diathesis. *American heart journal*. 1992;124(1):239-41.

105. Tunick PA, Culliford AT, Lamparello PJ, Kronzon I. Atheromatosis of the aortic arch as an occult source of multiple systemic emboli. *Annals of internal medicine*. 1991;114(5):391-2.

106. Muehrcke DD, Grimm RA, Nissen SE, Cosgrove DM, 3rd. Recurrent cerebral vascular accidents are an indication for ascending aortic endarterectomy. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(5):1516-8.

107. Stern A, Tunick PA, Culliford AT, Lachmann J, Baumann FG, Kanchuger MS, et al. Protruding aortic arch atheromas: risk of stroke during heart surgery with and without aortic arch endarterectomy. *American heart journal*. 1999;138(4 Pt 1):746-52.
108. Chhabra L, Niroula R, Phadke J, Spodick DH. Retrograde embolism from the descending thoracic aorta causing stroke: an underappreciated clinical condition. *Indian heart journal*. 2013;65(3):319-22.
109. Tenenbaum A, Motro M, Shapira I, Feinberg MS, Schwammenthal E, Tanne D, et al. Retrograde embolism and atherosclerosis development in the human thoracic aorta: are the fluid dynamics explanations valid? *Medical hypotheses*. 2001;57(5):642-7.
110. Harloff A, Simon J, Brendecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, et al. Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(6):1145-50.
111. Hashimoto J, Ito S. Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta: potential implication for retrograde embolic stroke in hypertension. *Hypertension*. 2013;62(3):542-9.
112. Harloff A, Strecker C, Dudler P, Nussbaumer A, Frydrychowicz A, Olschewski M, et al. Retrograde embolism from the descending aorta: visualization by multidirectional 3D velocity mapping in cryptogenic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(4):1505-8.
113. Tenenbaum A, Motro M, Feinberg MS, Schwammenthal E, Stroh CI, Vered Z, et al. Retrograde flow in the thoracic aorta in patients with systemic emboli: a transesophageal echocardiographic evaluation of mobile plaque motion. *Chest*. 2000;118(6):1703-8.
114. Harloff A, Strecker C, Frydrychowicz AP, Dudler P, Hetzel A, Geibel A, et al. Plaques in the descending aorta: a new risk factor for stroke? Visualization of potential embolization pathways by 4D MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;26(6):1651-5.

115. Harloff A, Dudler P, Frydrychowicz A, Strecker C, Stroh AL, Geibel A, et al. Reliability of aortic MRI at 3 Tesla in patients with acute cryptogenic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(5):540-6.
116. Matsumura Y, Osaki Y, Fukui T, Yabe T, Yamasaki M, Hamashige N, et al. Protruding atherosclerotic aortic plaques and dyslipidaemia: correlation to subtypes of ischaemic stroke. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2002;3(1):8-12.
117. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Relation of coronary artery disease and cerebrovascular disease with atherosclerosis of the thoracic aorta in the general population. *The American journal of cardiology*. 2002;89(3):262-7.
118. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(5):1317-22.
119. Haruki N, Takeuchi M, Kaku K, Yoshitani H, Tamura M, Abe H, et al. Prevalence and clinical implication of complex atherosclerotic plaque in the descending thoracic aorta of Japanese patients assessed by transesophageal echocardiography. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74(12):2627-32.
120. Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor MF, Ross JJ, Jr., Mintz GS. Recognition and embolic potential of intraaortic atherosclerotic debris. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(1):73-8.
121. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1994;87(1):15-21.
122. Schroeckenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minnesota medicine*. 1972;55(1):11-3.

123. 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 Clinic proceedings*. 1984;59(1):17-20.
124. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):440-5.
125. Tanzi A, Onorato E, Casilli F, Anzola GP. Is the search for right-to-left shunt still worthwhile? *Acta neurologica Scandinavica*. 2015.
126. Homma S, Di Tullio MR. Patent foramen ovale and stroke. *Journal of cardiology*. 2010;56(2):134-41.
127. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):797-802.
128. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community*. *Mayo Clinic proceedings*. 1999;74(9):862-9.
129. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91(11):2785-92.
130. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(5):1223-9.
131. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(6):1066-72.

132. Kim YJ, Hur J, Shim CY, Lee HJ, Ha JW, Choe KO, et al. Patent foramen ovale: diagnosis with multidetector CT--comparison with transesophageal echocardiography. *Radiology*. 2009;250(1):61-7.
133. Revel MP, Faivre JB, Letourneau T, Henon H, Leys D, Delannoy-Deken V, et al. Patent foramen ovale: detection with nongated multidetector CT. *Radiology*. 2008;249(1):338-45.
134. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein JJ, Gamillscheg A, Rehak P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(1):293-6.
135. Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, Msaouel P, Tobis JM. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography*. 2014;31(6):752-8.
136. Pinto FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart*. 2005;91(4):438-40.
137. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *The New England journal of medicine*. 2001;345(24):1740-6.
138. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, Jeanrenaud X, Lamy C, Zuber M, et al. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(5):441-6.
139. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):613-23.
140. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Zaman MO, Gevorgyan R, et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac

right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography*. 2014;31(9):1036-48.

141. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Gevorgyan R, Zolty R. Two-dimensional echocardiography using second harmonic imaging for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014;30(5):911-23.

142. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, Romero J, Goodman-Meza D, Gevorgyan R, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(3):236-50.

143. Orzan F, Liboni W, Bonzano A, Molinari F, Ribezzo M, Rebaudengo N, et al. Follow-up of residual shunt after patent foramen ovale closure. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010;122(4):257-61.

144. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really "shut the door?" A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(9):2140-4.

145. Rodrigues AC, Picard MH, Carbone A, Arruda AL, Flores T, Klohn J, et al. Importance of adequately performed Valsalva maneuver to detect patent foramen ovale during transesophageal echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(11):1337-43.

146. Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Chondrogianni M, Zompola C, Liantinioti C, Vadikolias K, Kyritsis AP, Tsivgoulis G. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis (ESOC-0329). *Int J Stroke*. 2015;10(Suppl. 2):111.

147. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *The New England journal of medicine*. 1988;318(18):1148-52.
148. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2(8601):11-2.
149. de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *The American journal of cardiology*. 1992;69(16):1316-20.
150. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Annals of internal medicine*. 1992;117(6):461-5.
151. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *The American journal of cardiology*. 1992;70(6):668-72.
152. Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *American heart journal*. 2003;145(4):730-6.
153. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9.
154. Bonati LH, Kessel-Schaefer A, Linka AZ, Buser P, Wetzel SG, Radue EW, et al. Diffusion-weighted imaging in stroke attributable to patent foramen ovale: significance of concomitant atrial septum aneurysm. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(8):2030-4.
155. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(2):398-403.

156. Kizer JR. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *The American journal of medicine.* 2007;120(12):e13; author reply e5.
157. Rigatelli G, Aggio S, Cardaioli P, Braggion G, Giordan M, Dell'avvocata F, et al. Left atrial dysfunction in patients with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: an alternative concurrent mechanism for arterial embolism? *JACC Cardiovascular interventions.* 2009;2(7):655-62.
158. Consoli D, Paciaroni M, Galati F, Aguggia M, Melis M, Malferrari G, et al. Prevalence of Patent Foramen Ovale in Ischaemic Stroke in Italy: Results of SISIFO Study. *Cerebrovascular diseases.* 2015;39(3-4):162-9.
159. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology.* 2009;73(2):89-97.
160. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2014;45(11):3352-9.
161. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1994;25(3):582-6.
162. Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, de Oliveira EI, Borek PP, Krasuski RA, et al. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *The American journal of cardiology.* 2009;103(1):124-9.
163. Lee JY, Song JK, Song JM, Kang DH, Yun SC, Kang DW, et al. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *The American journal of cardiology.* 2010;106(1):129-34.

164. Stollberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Annals of internal medicine*. 1993;119(6):461-5.
165. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, et al. Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2257-61.
166. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):31-4.
167. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(1):28-33.
168. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2003;14(3):261-8.
169. Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(7):2070-3.
170. Rajamani K, Chaturvedi S, Jin Z, Homma S, Brey RL, Tilley BC, et al. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening, and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: the PICSS-APASS study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(7):2337-42.
171. Meacham RR, 3rd, Headley AS, Bronze MS, Lewis JB, Rester MM. Impending paradoxical embolism. *Archives of internal medicine*. 1998;158(5):438-48.

172. Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, Windecker S, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(3):347-50.
173. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-25.
174. Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Elkind MS, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(3):675-80.
175. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014;7(1):125-31.
176. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Di Angelantonio E, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology*. 2014;83(3):221-6.
177. Mono ML, Geister L, Galimanis A, Jung S, Praz F, Arnold M, et al. Patent foramen ovale may be causal for the first stroke but unrelated to subsequent ischemic events. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(10):2891-5.
178. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology*. 1996;46(5):1301-5.
179. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2001;345(20):1444-51.

180. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, Investigators PFOiCSS. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
181. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *European heart journal*. 2015;36(35):2381-9.
182. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2407-13.
183. Krasuski RA, Hart SA, Allen D, Qureshi A, Pettersson G, Houghtaling PL, et al. Prevalence and repair of intraoperatively diagnosed patent foramen ovale and association with perioperative outcomes and long-term survival. *Jama*. 2009;302(3):290-7.
184. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112(7):1063-72.
185. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2003;139(9):753-60.
186. Spies C, Timmermanns I, Reissmann U, van Essen J, Schrader R. Patent foramen ovale closure with the Intrasept occluder: Complete 6-56 months follow-up of 247 patients after presumed paradoxical embolism. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2008;71(3):390-5.
187. Morandi E, Anzola GP, Casilli F, Onorato E. Silent brain embolism during transcatheter closure of patent foramen ovale: a transcranial Doppler study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2006;27(5):328-31.

188. Dorenbeck U, Simon B, Skowasch D, Stusser C, Gockel A, Schild HH, et al. Cerebral embolism with interventional closure of symptomatic patent foramen ovale: an MRI-based study using diffusion-weighted imaging. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007;14(4):451-4.
189. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schrader R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *The American journal of cardiology*. 2008;102(7):902-6.
190. Drighil A, El Mosalami H, Elbadaoui N, Chraibi S, Bennis A. Patent foramen ovale: a new disease? *International journal of cardiology*. 2007;122(1):1-9.
191. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):991-9.
192. Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, Burke D, Vardi M, Wimmer NJ, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(8):913-20.
193. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1083-91.
194. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1092-100.
195. Udell JA, Opatowsky AR, Khairy P, Silversides CK, Gladstone DJ, O'Gara PT, et al. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(10):1216-24.

196. Spencer FA, Lopes LC, Kennedy SA, Guyatt G. Systematic review of percutaneous closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *BMJ open*. 2014;4(3):e004282.
197. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;169(2):101-5.
198. Kwong JS, Lam YY, Yu CM. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):4132-8.
199. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, DiNicolantonio JJ, Lansky AJ, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(5):389-95.
200. Chen L, Luo S, Yan L, Zhao W. A systematic review of closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Journal of the neurological sciences*. 2014;337(1-2):3-7.
201. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, Kirtane AJ, Sommer RJ, Beohar N. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;82(6):968-75.
202. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *European heart journal*. 2015;36(2):120-8.
203. Ponnuthurai FA, van Gaal WJ, Burchell A, Mitchell A, Wilson N, Ormerod O. Single centre experience with GORE-HELEX septal occluder for closure of PFO. *Heart, lung & circulation*. 2009;18(2):140-2.
204. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01550588>.

205. Sha D, Fan G, Zhang J. Multiple cerebral infarction as the initial manifestation of left atrial myxoma: a case report and literature review. *Acta cardiologica*. 2014;69(2):189-92.
206. Sigurjonsson H, Andersen K, Gardarsdottir M, Petursdottir V, Klemenzson G, Gunnarsson G, et al. Cardiac myxoma in Iceland: a case series with an estimation of population incidence. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2011;119(9):611-7.
207. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nature genetics*. 2000;26(1):89-92.
208. Perez Andreu J, Parrilla G, Arribas JM, Garcia-Villalba B, Lucas JJ, Garcia Navarro M, et al. Neurological manifestations of cardiac myxoma: experience in a referral hospital. *Neurologia*. 2013;28(9):529-34.
209. Brinjikji W, Morris JM, Brown RD, Thielen KR, Wald JT, Giannini C, et al. Neuroimaging Findings in Cardiac Myxoma Patients: A Single-Center Case Series of 47 Patients. *Cerebrovascular diseases*. 2015;40(1-2):35-44.
210. Lampropoulos K, Bogaert J, Voigt JU, Budts W. Left atrial myxoma. Evaluation with transoesophageal echocardiographic and real time three-dimensional imaging. *Acta clinica Belgica*. 2011;66(4):318-20.
211. Abe M, Kohama A, Takeda T, Ishikawa A, Yamada Y, Kawase Y, et al. Effective intravenous thrombolytic therapy in a patient with cerebral infarction associated with left atrial myxoma. *Internal medicine*. 2011;50(20):2401-5.
212. Ekinci EI, Donnan GA. Neurological manifestations of cardiac myxoma: a review of the literature and report of cases. *Internal medicine journal*. 2004;34(5):243-9.
213. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine*. 2001;80(3):159-72.
214. Edwards FH, Hale D, Cohen A, Thompson L, Pezzella AT, Virmani R. Primary cardiac valve tumors. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;52(5):1127-31.

215. Yee HC, Nwosu JE, Lii AD, Velasco M, Millman A. Echocardiographic features of papillary fibroelastoma and their consequences and management. *The American journal of cardiology*. 1997;80(6):811-4.
216. Kanarek SE, Wright P, Liu J, Boglioli LR, Bajwa AS, Hall M, et al. Multiple fibroelastomas: a case report and review of the literature. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(4):373-6.
217. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation*. 2001;103(22):2687-93.
218. Roberts WC. Papillary fibroelastomas of the heart. *The American journal of cardiology*. 1997;80(7):973-5.
219. al-Mohammad A, Pambakian H, Young C. Fibroelastoma: case report and review of the literature. *Heart*. 1998;79(3):301-4.
220. Kuwashiro T, Toyoda K, Otsubo R, Ishibashi-Ueda H, Tagusari O, Minematsu K. Cardiac papillary fibroelastoma as a cause of embolic stroke: ultrasound and histopathological characteristics. *Internal medicine*. 2009;48(1):77-80.
221. Jha NK, Khouri M, Murphy DM, Salustri A, Khan JA, Saleh MA, et al. Papillary fibroelastoma of the aortic valve--a case report and literature review. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2010;5:84.
222. Chia PL. Incidental finding of an aortic valve mass on 64-slice computed tomographic coronary angiography. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2009;38(10):926-7.
223. Parthenakis F, Nyktari E, Patrianakos A, Pitsis A, Asimaki A, Vardas P. Asymptomatic papillary fibroelastoma of the aortic valve in a young woman - a case report. *Cardiovascular ultrasound*. 2009;7:43.

224. Minatoya K, Okabayashi H, Yokota T, Hoover EL. Cardiac papillary fibroelastomas: rationale for excision. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(5):1519-21.
225. Scalia D, Basso C, Rizzoli G, Lupia M, Budano S, Thiene G, et al. Should right-sided fibroelastomas be operated upon? *The Journal of heart valve disease*. 1997;6(6):647-50.
226. Veinot JP. Fibroelastoma and embolic stroke. *Circulation*. 1999;99(20):2709-12.
227. Bevilacqua JA, Larrain E, Corredoira YA. Fibroelastoma of the mitral valve--a curable cause of stroke. *The Lancet Neurology*. 2002;1(6):388-9.
228. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *American heart journal*. 2003;146(3):404-10.
229. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. *The Framingham Heart Study*. *Circulation*. 1994;89(2):724-30.
230. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
231. Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS. Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1979;7(6):439-47.
232. Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S. Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Annals of neurology*. 1986;19(2):158-61.
233. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. *The Framingham Heart Study*. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
234. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(10):2019-24.

235. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46(6):1488-93.
236. Uretsky S, Shah A, Bangalore S, Rosenberg L, Sarji R, Canteles DR, et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(3):363-71.
237. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, Fuster V, Coller B, Badimon JJ, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4):603-10.
238. Merino A, Hauptman P, Badimon L, Badimon JJ, Cohen M, Fuster V, et al. Echocardiographic "smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(7):1661-8.
239. Kupczynska K, Kasprzak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Archives of medical science : AMS*. 2013;9(5):808-14.
240. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(2):398-404.
241. Karatasakis GT, Gotsis AC, Cokkinos DV. Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with rheumatic mitral valve disease. *The American journal of cardiology*. 1995;76(4):279-81.

242. Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K. Transesophageal echocardiographic detection of cardiac sources of embolism in elderly patients with ischemic stroke. *Internal medicine*. 1999;38(10):766-72.
243. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(3):755-62.
244. Kumagai T, Matsuura Y, Yamamoto T, Ugawa Y, Fukushima T. Risk factors for left atrial thrombus from transesophageal echocardiography findings in ischemic stroke patients. *Fukushima journal of medical science*. 2014;60(2):154-8.

Z. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συμπληρωματικός Πίνακας I. Αιτιολογική ταξινόμηση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια ASCOD

A: Βαθμοί αιτιότητας για αθηροθρόμβωση

| | |
|---|--|
| A1 (δυναμική αιτιότητα) | Αρτηριοθρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται ως εξής: (1) ομόπλευρη αθηροσκληρωτική στένωση μεταξύ 50 και 99% σε μια ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηρία, που προμηθεύει την ισχαιμική περιοχή ή (2) σύστοιχη αθηροσκληρωτική στένωση <50% σε ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηρία με παρουσία ενδοαυλικού θρόμβου, που προμηθεύουν την ισχαιμική περιοχή ή (3) παρουσία κινητού θρόμβου στο αορτικό τόξο ή (4) σύστοιχη αρτηριακή απόφραξη σε ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηρία, που προμηθεύει την ισχαιμική περιοχή με ενδείξεις συσσώρευσης αθηρωματικών πλακών |
| A2 (ο αιτιώδης σύνδεσμος είναι αβέβαιος) | (1) σύστοιχη αθηροσκληρωτική στένωση 30-50% σε ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηρία, που τροφοδοτεί την ισχαιμική περιοχή ή (2) αορτική πλάκα ≥ 4 χιλιοστά χωρίς κινητά στοιχεία |
| A3 (αιτιώδης σύνδεσμος είναι απίθανος, αλλά η ασθένεια είναι παρούσα) | (1) πλάκα με στένωση <30% σε μια ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηρία ομόπλευρα προς την περιοχή της ισχαιμίας (2) αορτική πλάκα <4 χιλιοστά χωρίς κινητά στοιχεία (3) στένωση (κάθε βαθμού) ή απόφραξη σε μια εγκεφαλική αρτηρία, που δεν προμηθεύει την περιοχή της ισχαιμίας (4) ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, |

| | |
|---|---|
| <p>A0 (αθηροσκλήρωση δεν εντοπίστηκε)</p> | <p>στεφανιαία επαναγγείωση ή περιφερική αρτηριακή νόσος (5) μονόπλευρη ή ετερόπλευρη αθηροσκληρωτική στένωση 50-99% με ημισφαιρικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία διάχυσης (MR-DWI). Αποκλεισμός της αθηροσκλήρωσης: (1) εξωκράνιας αρτηριακής στένωσης: μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις εκτελούνται και είναι αρνητικά: Duplex, CTA, MRA, XRA ή νεκροψία (2) ενδοκράνιας αρτηριακής στένωσης: μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις εκτελούνται και είναι αρνητικά: US-TCD, MRA, CTA, XRA, ή νεκροψία (3) Αθήρωμα αορτικού τόξου: διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα με ειδική αξιολόγηση του αορτικού τόξου ή ειδική εξέταση του αορτικού τόξου με CTA Duplex, TCD ή CTA ή MRA ή XRA ή νεκροψία δεν εκτελέστηκε. [Η ελάχιστη διερεύνηση περιλαμβάνει την αξιολόγηση των εξωκράνιων και ενδοκράνιων αρτηριών - η μέγιστη διερεύνηση περιλαμβάνει επίσης την αξιολόγηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (ή CTA) του αορτικού τόξου]</p> |
| <p>A9 (ελλιπής διερεύνηση)</p> | <p>Αποκλεισμός της αθηροσκλήρωσης: (1) εξωκράνιας αρτηριακής στένωσης: μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις εκτελούνται και είναι αρνητικά: Duplex, CTA, MRA, XRA ή νεκροψία (2) ενδοκράνιας αρτηριακής στένωσης: μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις εκτελούνται και είναι αρνητικά: US-TCD, MRA, CTA, XRA, ή νεκροψία (3) Αθήρωμα αορτικού τόξου: διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα με ειδική αξιολόγηση του αορτικού τόξου ή ειδική εξέταση του αορτικού τόξου με CTA Duplex, TCD ή CTA ή MRA ή XRA ή νεκροψία δεν εκτελέστηκε. [Η ελάχιστη διερεύνηση περιλαμβάνει την αξιολόγηση των εξωκράνιων και ενδοκράνιων αρτηριών - η μέγιστη διερεύνηση περιλαμβάνει επίσης την αξιολόγηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (ή CTA) του αορτικού τόξου]</p> |

S: Βαθμοί αιτιότητας για τη νόσο των μικρών αγγείων

| | |
|---------------------------------|--|
| <p>S1 (δυσνητική αιτιότητα)</p> | <p>Συνδυασμός: (1) κενοχωριώδες έμφρακτο: μικρό εν τω βάθει έμφρακτο <15 χιλιοστά (στην περιοχή άρδευσης των διαττραινόντων κλάδων) σε μαγνητική τομογραφία-DWI (ή CT) σε μία περιοχή που αντιστοιχεί με τα κλινικά</p> |
|---------------------------------|--|

| | |
|---|--|
| | <p>συμπτώματα, και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα τρία κριτήρια:</p> <p>(2) ένα ή περισσότερα μικρά εν τω βάθει κενοχωριώδη έμφρακτα παλαιότερου χρόνου σε άλλες περιοχές, ή/και</p> <p>(3) σοβαρή (συρρέουσα) λευκοαραίωση, ή μικροαιμορραγίες ή σοβαρή διάταση των περιαγγειακών χώρων</p> <p>(4) επαναλαμβανόμενα, πρόσφατα (<1 μήνα), παροδικά ισχαιμικά επεισόδια που αντιστοιχούν στην ίδια περιοχή με το παρόν AEE.</p> |
| S2 (ο αιτιώδης σύνδεσμος είναι αβέβαιος) | <p>(1) μόνο ένα, πρόσφατο, κενοχωριώδες έμφρακτο χωρίς καμία άλλη ανωμαλία στην MRI (ή CT) ή</p> <p>(2) κλινικό σύνδρομο που υποδηλώνει ένα εγκεφαλικό επεισόδιο εν τω βάθει κλάδου αρτηρίας, χωρίς ισχαιμική βλάβη στην αντίστοιχη περιοχή που να φαίνεται στην MRI ή CT</p> |
| S3 (αιτιώδης σύνδεσμος είναι απίθανος, αλλά η ασθένεια είναι παρούσα) | <p>Σοβαρή (συρρέουσα) λευκοαραίωση ορατή σε μαγνητική τομογραφία και/ή αξονική τομογραφία, και/ή παρουσία μικροαιμορραγιών ορατή στην T2*weighted MRI, ή/και σοβαρή διάταση των περιαγγειακών χώρων (ορατή στην T2 MRI), και/ή ένα ή περισσότερα παλαιά, μικρά εν τω βάθει κενοχωριώδη έμφρακτα.</p> |
| S0 (νόσος των μικρών αγγείων δεν εντοπίστηκε) | <p>Αποκλεισμός νόσου των μικρών αγγείων: αρνητική μαγνητική τομογραφία (T2, FLAIR, GRE, DWI) και δεν υπάρχει κατάλληλο κλινικό σύνδρομο που να υποδηλώνει AEE εν τω βάθει αρτηριακού κλάδου.</p> |
| S9 (ελλιπής διερεύνηση) | <p>MRI (ή CT) δεν εκτελέστηκε</p> |

C: Βαθμοί Αιτιότητας για την καρδιακή παθολογία

C1 (δυναμική αιτιότητα)

Το καρδιογενές ΑΕΕ ορίζεται ως οξεία ή πρόσφατη και παλαιότερη διημισφαιρική ή υπερ- και υπο-σκηνιδιακή ή φλοιώδη ισχαιμική αλλοίωση και συμπτώματα συστηματικού εμβολισμού με ταυτόχρονη ανίχνευση τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες πιθανές αιτίες:

- (1) στένωση μιτροειδούς
- (2) μηχανική βαλβίδα
- (3) έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 4 εβδομάδων προ του παρόντος ΑΕΕ
- (4) παρουσία θρόμβου στις αριστερές κοιλότητες
- (5) ανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας
- (6) ιστορικό ή παρουσία κολπικής μαρμαρυγής - αν παροξυσμική (> 60 δευτερόλεπτα), επίμονη ή μόνιμη - ή κολπικός πτερυγισμός, με ή χωρίς θρόμβο στον αριστερό κόλπο ή αυθόρμητη ηχοαντίθεση
- (7) κολπική νόσος (σύνδρομο ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας)
- (8) διατατική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- (9) κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας <35%
- (10) ενδοκαρδίτιδα
- (11) ενδοκαρδιακή μάζα
- (12) ΑΩΤ και παρουσία θρόμβου
- (13) ΑΩΤ και ταυτόχρονη πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση που προηγείται του ΑΕΕ
- (14) Ιστορικό καρδιακών παθήσεων (C1) με μονή ή και χωρίς εμφανείς εγκεφαλικές ισχαιμικές βλάβες

C2 (ο αιτιώδης σύνδεσμος είναι αβέβαιος)

Ανεξάρτητα από το μοτίβο του ΑΕΕ:

- (1) ΑΩΤ + ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- (2) ΑΩΤ και πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση που δεν προηγείται του παρόντος ΑΕΕ
- (3) αυτόματη ηχοαντίθεση
- (4) ακινησία της κορυφής της αριστερής κοιλίας και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (αλλά > 35%)
- (5) ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αίσθημα παλμών και πολλαπλά ΑΕΕ, επαναλαμβανόμενα είτε στα δύο ημισφαίρια είτε σε δύο διαφορετικές αρτηριακές κατανομές (π.χ. πρόσθια και οπίσθια κυκλοφορία)
- (6) δεν ανευρίσκεται άμεση καρδιακή πηγή εμβολισμού, αλλά υπάρχουν πολλαπλά ΑΕΕ, επαναλαμβανόμενα είτε στα δύο ημισφαίρια είτε σε δύο διαφορετικές αρτηριακές κατανομές (π.χ. πρόσθια και οπίσθια κυκλοφορία) ή/και ενδείξεις συστηματικής εμβολής: νεφρός ή σπλήνας ή μεσεντέριο (σε CT, MRI ή νεκροψία) ή εμβολής σε περιφερική αρτηριακή παροχή σε χέρι ή πόδι

C3 (αιτιώδης σύνδεσμος είναι απίθανος, αλλά η ασθένεια είναι παρούσα)

Μία μόνο από τις ακόλουθες ανωμαλίες είναι παρούσες: ΑΩΤ, ανεύρυσμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, επασβέστωση του δακτυλίου της μιτροειδούς, αποτιάνωση της αορτικής βαλβίδας, ακινησία της αριστερής κοιλίας όχι στην κορυφή, παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή <60 δευτερόλεπτα, κολπική υπερδιεγερσιμότητα

C0 (καρδιακή παθολογία δεν εντοπίστηκε ή

Αποκλείοντας μια καρδιακή πηγή εμβόλων:

δεν υπάρχουν υπόνοιες)

ελάχιστη είναι το αρνητικό ΗΚΓ και η εξέταση από καρδιολόγο, η μέγιστη διερεύνηση περιλαμβάνει αρνητική ΗΚΓ/τηλεμετρία/24ωρο Holter/ μακροπρόθεσμη ΗΚΓ καταγραφή (εμφυτεύσιμη συσκευή, loop recorder) και αρνητικό διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα για ανωμαλίες των κόλπων, των βαλβίδων και των διαφραγμάτων, αρνητικό διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα για ΑΩΤ και για την αξιολόγηση της αριστερής κοιλίας, αρνητική CT / MRI καρδιάς, αρνητική CT / MRI κοιλίας (αναζήτηση για παλιό ή ταυτόχρονο υποδιαφραγματικό σπλαχνικό έμφρακτο)

Ελάχιστη διερεύνηση θεωρείτε το ΗΚΓ και η εξέταση από εκπαιδευμένο καρδιολόγο σε απουσία καρδιακής απεικόνισης

C9 (ελλιπής διερεύνηση)

O: Βαθμοί αιτιότητας για άλλες αιτίες

O1 (δυνητική αιτιότητα)

- (1) δολιχοεκτασία με επιπλεγμένο ανεύρυσμα
- (2) αληθής πολυκυτταραιμία ή θρομβοκυτταραιμία > 800.000/mm³
- (3) συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- (4) διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- (5) σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με >100 μονάδες GPL
- (6) νόσος του Fabry
- (7) συνυπάρχουσα μηνιγγίτιδα
- (8) δρεπανοκυτταρική αναιμία
- (9) ρήξη ενδοκρανιακού ανευρύσματος, με ή χωρίς αγγειοσπασμό της αρτηρίας που προμηθεύει την περιοχή του εμφράκτου
- (10) σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία
- (11) νόσος του Horton
- (12) άλλες εγκεφαλικές φλεγμονώδεις ή

| | |
|---|---|
| O2 (αιτιώδης σύνδεσμος είναι αβέβαιος) | <p>λοιμώδεις αγγειίτιδες</p> <p>(13) ασθένεια moyamoya, κλπ</p> <p>(1) σακοειδές ανεύρυσμα (με υποψία εμβολής από αυτό)</p> <p>(2) συμπτωματικό επεισόδιο ημικρανίας με νευρολογικό έλλειμμα διάρκειας > 60 λεπτών σε ασθενείς με ιστορικό ημικρανιών με αύρα</p> |
| O3 (αιτιώδης σύνδεσμος είναι απίθανος, αλλά η ασθένεια είναι παρούσα) | <p>(1) αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία</p> <p>(2) Θρομβοκυττάρωση <math>800.000/mm^3</math></p> <p>(3) αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με <math><100</math> μονάδες GPL</p> <p>(4) ομοκυστεϊναιμία <math><40 \mu mol/l</math></p> <p>(5) κακοήθης αλλοίωση που συνδέεται με διαταραχές υπερπηκτικότητας (υψηλά επίπεδα D-διμερούς), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή ή/και πρόσφατη χημειοθεραπεία</p> |
| O0 (καμία άλλη αιτία δεν ανιχνεύεται) | <p>Αποκλείοντας άλλες αιτίες: αρνητική εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού, πλήρης αιμόσταση, εγκεφαλική αρτηριακή απεικόνιση, οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής ασθένειας, φλεγμονώδεις δείκτες (ΤΚΕ, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), αιματολογικές εξετάσεις (αιμοπεταλίων, λευκοκύτταρα, αιματοκρίτης), ειδικές δοκιμασίες σύμφωνα με την υποψία της νόσου (π.χ. γενετικό τεστ, αγγειογραφία αμφιβληστροειδούς για το σύνδρομο Susac)</p> |
| O9 (ελλιπής διερεύνηση) | <p>Αδυναμία αποκλεισμού άλλων αιτιών με τη χρήση των βέλτιστων διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων και το ιδιαίτερο ιστορικό του ΑΕΕ.</p> |

D: Βαθμοί αιτιότητας για διαχωρισμό

| | |
|--------------------------|--|
| D1 (δυννητική αιτιότητα) | <p>(1) διαχωριστικό ανεύρυσμα αρτηρίας με άμεση εμφάνιση (απόδειξη του τοιχωματικού αιμάτωματος: αύξημένο σήμα σε MRI με</p> |
|--------------------------|--|

| | |
|---|---|
| | <p>καταστολή του σήματος του λίπους ή σε νεκροψία ή σε TOF-MRA ή CT, που στις εγκάρσιες τομές φαίνεται η διεύρυνση του αρτηριακού τοιχώματος από το αιμάτωμα με ταυτόχρονη στένωση του αυλού ή σε υπερηχογράφημα που αναδεικνύεται ένα υποηχοικό αρτηριακό τοίχωμα με στένωση του αυλού και ξαφνική διεύρυνση της διαμέτρου καρωτιδικής ή της σπονδυλικής (V2) αρτηρίας</p> <p>(2) διαχωριστικό ανεύρυσμα αρτηρίας με έμμεση απόδειξη ή λιγότερο ευαίσθητες ή λιγότερο συγκεκριμένες διαγνωστικές τεχνικές (μόνο μεγάλες αρτηριακές στένωσεις πέρα από την διακλάδωση της καρωτίδας ή στους V2, V3 ή V4 κλάδους χωρίς εμφάνιση αιματώματος στο αρτηριακό τοίχωμα: σε X-ray αγγειογραφία, ή / και υπερηχογράφημα ή / και CTA ή/και MRA) ή ξεκάθαρη απεικόνιση με υπέρηχο με επαναγγείωση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης</p> |
| D2 (αιτιώδης σύνδεσμος είναι αβέβαιος) | <p>(1) διαχωριστικό ανεύρυσμα αρτηρίας με αδύναμα αποδεικτικά στοιχεία (ενδεικτικό κλινικό ιστορικό, πχ., επώδυνο σύνδρομο Horner ή ιστορικό αρτηριακού διαχωρισμού)</p> <p>(2) απεικονιστική απόδειξη ινομυϊκής δυσπλασίας της εγκεφαλικής αρτηρίας που τροφοδοτεί την ισχαιμική περιοχή</p> |
| D3 (αιτιώδης σύνδεσμος είναι απίθανος, αλλά η ασθένεια είναι παρούσα) | <p>(1) συστροφή ή δοληχοεκτασία χωρίς επιπλοκές ανευρύσματος ή αναδίπλωσης</p> <p>(2) ινομυϊκή δυσπλασία στις αρτηρίες οι οποίες δεν προμηθεύουν την ισχαιμική περιοχή</p> |
| D0 (δεν ανιχνεύεται διαχωρισμός ή δεν υπάρχει υποψία) | <p>Ο αποκλεισμός διαχωρισμού: αρνητική MRI με καταστολή του σήματος του λίπους στις</p> |

D9 (ελλιπής διερεύνηση)

ύποπτες αρτηρίες, κανονική αγγειογραφία ακτίνων X (MRI με καταστολή του σήματος του λίπους που πραγματοποιήθηκε εντός 3 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική και στη συνέχεια, θα πρέπει να επαναληφθεί).

Αν υπάρχει κλινική υποψία διαχωρισμού, ο ασθενής μπορεί να χαρακτηριστεί D0, δεδομένου ότι παρέχεται καλής ποιότητας έλεγχος των εξωκράνιων ή ενδοκράνιων αγγείων και της καρδιακής λειτουργίας.

Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 χρόνων και χωρίς ενδείξεις στις A1, A2, S1, C1 ή O1 κατηγορίες: δεν έχει εκτελεστεί μαγνητική τομογραφία με καταστολή του σήματος του λίπους στο εξωκράνιο ή ενδοκράνιο τμήμα της αρτηρίας που τροφοδοτεί την ισχαιμική περιοχή ή δεν έχει πραγματοποιηθεί έλεγχος με αγγειογραφία ακτίνων X (πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων)

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΩΤ: ανοικτό ωοειδές τρήμα, MRI: magnetic resonance imaging, CTA: computed tomography angiography, MRA: magnetic resonance angiography, GLP: glucoprotein, XRA: x-ray, TCD: transcranial Doppler, DWI: diffusion weighted imaging, GRE: gradient echo, FLAIR: Fluid attenuation inversion recovery