

**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**



**ПЕРЗИСТЕНТЕН ФОРАМЕН ОВАЛЕ КАЈ КРИПТОГЕН МОЗОЧЕН УДАР И
ТРАНЗИТОРНА ИСХЕМИЧНА АТАКА**
- Докторска дисертација -

Ментор:
Проф. д-р Светлана Јовевска

Кандидат:
докторанд д-р Сања Џамбазовска Зикова

Комисија за оценка и одбрана

Претседател: Проф.д-р Емилија Цветковска
Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” - Скопје

Член: Проф. д-р Светлана Јовевска
Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” - Штип

Член: Проф.д-р Анита Арсовска
Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј” – Скопје

Член: Проф. д-р Марија Дарковска – Серафимовска
Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

Член: Проф. д-р Гордана Камчева Михаилова
Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

За докторската дисертација:

Интерен ментор Проф. д-р Светлана Јовевска
Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

Екстерен ментор Проф.д-р Анита Арсовска
Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј” – Скопје

Научно поле: Неврологија

Научна област: Медицински науки

Датум на одбрана: Октомври, 2025

Со почит оваа докторска дисертација ја посветувам на моите родители, за нивната љубов и поддршка.

Со длабока благодарност и љубов, ја посветувам на моето семејство – сопругот Марјан и децата Миха и Дима, мојата најголема сила и инспирација.

Искрена благодарност упатувам до мојот интерен ментор, проф.д-р Светлана Јовевска, за нејзиното несебично водство и постојана поддршка.

Голема благодарност упатувам за мојот екстерен ментор, проф.д-р Анита Арсовска за нејзината посветеност, поддршка и исклучителна стручна помош кои беа од непроценливо значење за изработка на овој труд.

Срдечна благодарност изразувам и до членовите на комисијата, за нивното присуство и внимание кои помогнаа во усовршувањето на дисертацијата.

Благодарност упатувам и до моите колеги и соработници, за нивната помош, охрабрување и инспирација во текот на целиот истражувачки процес.

На крај, со искрена љубов и благодарност, сакам да им се заблагодарам на моето семејство- сопругот и децата, кои беа моја најголема сила, потпора и мотив за ова достигнување.

Рецензирани и објавени трудови

Zikova SD, Arsovska A, Samoilovska DV, Jovevska S, Gongo FA. Right to Left Shunt and Cryptogenic Stroke in Patients Over 60 Years Old. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2024 Dec 12;45(3):37-46. doi: 10.2478/prilozi-2024-0021. PMID: 39667004. Eratum. DOI: 10.2478/prilozi-2025-0007.

Zikova, S.D., Arsovska, A., Samoilovska, D.V., Jovevska, S., Grozdanovski, M. and Dimitrovska, M.K., 2024. CLINICAL PATTERN IN PFO-ASSOCIATED STROKE. Acad Med J 2024;4(3):36-46. UDC: 616.831-005.1-02:616.125 <https://www.doi.org/10.53582/AMJ2443036djz>

Апстракт

Вовед: Криптоген мозочен удар (МУ) ја означува категоријата исхемичен МУ за кој не е пронајдена веројатна причина и покрај темелната дијагностичка евалуација, вклучувајќи околу 20-30 % од сите исхемични МУ. Соодветното етиолошко детерминирање на МУ е клучно за соодветно планирање на терапијата за секундарна превенција. Една половина од криптогените МУ кај младата популација се како резултат на парадоксална емболија преку десно-лев шант (ДЛШ) и перзистентен форамен овал (patent foramen ovale, PFO). МУ поврзан со PFO опфаќа приближно 5% од сите исхемични МУ и 10% од исхемичните МУ на возраст од 18 до 60 години.

Цел: Примарна цел е да се утврди поврзаноста на криптоген МУ/транзиторна исхемична атака (ТИА) со PFO како независен ризик фактор преку детектирање на ДЛШ со транскранијален колор доплер ултрасонографија (ТККД) со меурчиња како скрининг модалитет за детекција на PFO кај различна возрастна популација.

Материјал и методи: Беше спроведена проспективна кохортна студија кај 172 пациенти над 18 годишна возраст, амбулантски или хоспитално лекувани на невролошкиот оддел во Општата градска болница „8-ми Септември“-Скопје, со акутен исхемичен МУ/ТИА, или во време од 1-месечно следење по акутниот настан. Пациентите беа поделени во две возрастни групи (< 60 и ≥ 60 години) кај кои после деталните дијагностички испитувања пациентите од двете возрастни групи ги класифициравме според каузалноста во две подгрупи: криптоген МУ/ТИА и МУ/ТИА со позната причина. Евалуацијата и распространетоста на PFO преку детекција на ДЛШ со ТККД - меурчиња беше спроведена по етиолошката класификација на МУ/ТИА во двете возрастни групи. Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0.

Резултати: Значително повисока преваленца на PFO кај пациенти со криптоген во споредба со пациенти со МУ од позната причина е регистрирана кај пациенти на возраст < 60 години (56,6% наспроти 18,8%) и кај пациенти на

возраст од ≥ 60 години (37,14% наспроти 11,76 %), соодветно. Мултиваријантната анализа прилагодена за возраста, хипертензија и коронарна болест покажа дека постоењето на ДЛШ е независно поврзано со криптоген МУ во помладата возрасна група (odds ratio, 4,012; 95% CI 1,323 до 12,171 , $p = 0,0143,70$) и во постарата група (odds ratio, 3,197; 95% CI 1,140 до 10,877, $p = 0,037$). Пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи имаа полесен невролошки дефицит и полесен МУ во споредба со пациентите со МУ/ТИА со позната причина и криптогениот МУ/ТИА со ДЛШ е значително почесто локализиран во вертебро-базиларната циркулација во споредба со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ (60% vs.3%). Изложеноста на физичка активност како тригер фактор беше значително поврзана со присуството на ДЛШ во споредба со пациентите без ДЛШ (37% наспроти 8,33%, $p = 0,023$) кај криптоген МУ/ТИА. РоРе резултат ≥ 7 е добиен кај 73,33% од пациентите со криптоген МУ/ТИА кај пациентите помлади од 60 години. Кај 96,67% од пациентите со ДЛШ детектиран со ТККД – меурчиња беше потврден PFO со ТЕЕ и перкутано затворање на PFO беше реализирано кај 73,33% од пациентите помлади од 60 години. Сигнификантна асоцираност беше потврдена помеѓу мигрена и криптоген МУ со ДЛШ кај возрасната група помлади од 60 години ($p < 0.04$), историја за мигренозни главоболки имаа 33.33% пациенти со ДЛШ и 8.7% пациенти без ДЛШ кај помладата возрасна група и во постарата возрасна група пациентите со ДЛШ незначајно почесто имаа мигрена од пациентите без ДЛШ (15.38% vs 4.55%, $p = 0.54$).

Заклучок: Нашите наоди сугерираат дека PFO е силно асоциран со криптоген МУ/ТИА како кај помладите пациенти така и кај пациентите на возраст од ≥ 60 години. ТККД - меурчиња беше лесно изводлив, без несакани ефекти и соодветен метод како почетен скрининг за детекција на PFO кај сите пациенти. Нашите резултати сугерираат дека постои голем дел од пациентите со PFO и криптоген МУ/ТИА со веројатност дека PFO во нивниот случај е етиолошки поврзан со МУ и покажавме дека физичката активност – индуцирана Валсалва може да предизвика асимптоматскиот PFO да стане патолошки, предизвикувајќи МУ поврзан со PFO кај млади возрасни лица, поверојатно во задната вертебро-базиларна васкуларна територија.

Клучни зборови: перзистентен форамен овале, десно-лев шант, криптоген мозочен удар, транскранијален колор доплер ултрасонографија со меурчиња.

Abstract

Introduction: Cryptogenic stroke (CS) refers to a category of ischemic stroke for which no probable cause has been found despite thorough diagnostic evaluation, comprising approximately 20-30% of all ischemic CS. Appropriate etiological determination of CS is crucial for the appropriate planning of secondary prevention therapy. One-half of cryptogenic CS in the young population is due to paradoxical embolism through a right-to-left shunt (RLS) and patent foramen ovale (PFO). PFO-associated CS accounts for approximately 5% of all ischemic CS and 10% of ischemic CS in individuals aged 18 to 60.

Objective: The primary objective is to determine the association of CS/transient ischemic attack (TIA) with PFO as an independent risk factor by detecting RLS with transcranial color Doppler ultrasonography (TCCD) with bubbles as a screening modality for PFO detection in different age populations.

Material and methods: A prospective cohort study was conducted in 172 patients over 18 years of age treated as outpatients or inpatients at the Neurology Department of the General City Hospital "8-mi Septemvri"-Skopje, with acute ischemic stroke/TIA, or during a 1-month follow-up period after the acute event. Patients were divided into two age groups (< 60 and ≥ 60 years), and after detailed diagnostic examinations, patients from both age groups were classified according to causality into two subgroups: CS/TIA and stroke/TIA with a known cause. Evaluation and prevalence of PFO by detection of RLS with TCCD-bubbles was carried out after the etiological classification of stroke/TIA in both age groups. Statistical analysis of the data obtained from the study was performed in the statistical program SPSS 23.0.

Results: A significantly higher prevalence of PFO in patients with cryptogenic compared to patients with stroke of known cause was registered in patients aged < 60 years (56.6% vs. 18.8%) and in patients aged ≥ 60 years (37.14% vs. 11.76%), respectively. Multivariate analysis adjusted for age, hypertension, and coronary

artery disease showed that the presence of RLS was independently associated with CS in the younger age group (odds ratio, 4.012; 95% CI 1.323 to 12.171, $p=0.014370$) and the older age group (odds ratio, 3.197; 95% CI 1.140 to 10.877, $p=0.037$). Patients with CS/TIA in both age groups had milder neurological deficits and milder stroke compared with patients with stroke/TIA of known cause, and CS/TIA with RLS was significantly more frequently localized in the vertebrobasilar circulation compared with CS/TIA without RLS (60% vs. 3%). Exposure to physical activity as a trigger factor was significantly associated with the presence of RLS compared to patients without RLS (37% vs. 8.33%, $p=0.023$) in CS/TIA. RoPe score ≥ 7 was obtained in 73.33% of patients with CS/TIA in patients younger than 60 years. In 96.67% of patients with RLS detected by TCCD-bubbles, PFO was confirmed by TEE, and percutaneous PFO closure was performed in 73.33% of patients younger than 60 years. A significant association was confirmed between migraine and CS with RLS in the age group younger than 60 years ($p<0.04$), a history of migraine was reported by 33.33% of patients with RLS and 8.7% of patients without RLS in the younger age group and the older age group patients with RLS had migraine significantly more often than patients without RLS (15.38% vs 4.55%, $p=0.54$).

Conclusion: Our findings suggest that PFO is strongly associated with CS/TIA in both younger patients and patients aged ≥ 60 years. TCCD - bubbles was easily performed, without side effects, and is an appropriate method as an initial screening for PFO detection in all patients. Our results suggest that there is a large proportion of patients with PFO and CS/TIA, with the likelihood that the PFO in their case is etiologically related to stroke. We have shown that physical activity-induced Valsalva can cause asymptomatic PFO to become pathological, causing PFO-related stroke in young adults, more likely in the posterior vertebrobasilar vascular territory.

Keywords: Patent foramen ovale, right-to-left shunt, cryptogenic stroke, transcranial color Doppler ultrasonography - bubbles.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	13
1.2. Ризик фактори, етиологија, клиничка слика, дијагноза и третман на исхемичен МУ	14
1.2.1. Ризик фактори за МУ	14
1.2.2. Етиологија на МУ	14
1.2.3. Клиничка слика на МУ	15
1.2.4. Дијагноза на МУ	18
1.2.5. Третман на МУ	20
1.3. Криптоген МУ	21
1.4. Мозочен удар поврзан со PFO	25
1.4.1 Патофизиологија, историја и дефиниција на МУ поврзан со PFO	25
1.4.2. Дијагностички модалитети	27
1.4.3 Систем на скорирање на PFO	31
1.4.4. Третман на МУ поврзан со PFO	33
1.5. Мигрена и МУ поврзан со ПФО	35
2. МОТИВ ЗА ПРОУЧУВАЊЕТО	36
3. ЦЕЛИ НА ПРОУЧУВАЊЕТО	37
3.1. Примарни цели	37
3.2. Крајна цел	38
4. РАБОТНИ ПРЕТПОСТАВКИ	38
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	39
5.1. Материјал	39
5.1.1. Примерок	39
5.1.2. Возрасни групи	40
5.1.3. Поделба на пациентите од секоја возрасна група во подгрупи .	40
5.1.4. Критериуми за вклучување/исклучување	40
5.1.5. Етички аспекти	41
5.2. Метод на работа	41

5.2.1. Дизајн на студијата	41
5.2.2. Протокол на работа.....	42
7. РЕЗУЛТАТИ	46
8. ДИСКУСИЈА	94
9. ЗАКЛУЧОК	122
Користена литература	126

СПИСОК НА КРАТЕНКИ

CI - confidence interval

ESUS - Embolic stroke of undetermined source

OR - odds ratio

PFO - Patent foramen ovale, перзистентен форамен овале

RR - relative risk

RLS- right-to-left shunt

TOAST - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

ACA - атријална септална аневризма

АФ - атријална фибрилација

ДЛШ - десно - лев шант

ДМ - дијабетес мелитус

ИАС - интератријален септум

к-ТЕЕ - трансезофагеална ехокардиографија со контраст

к-ТКД - транскранијален доплер со контраст

к-ТККД - транскранијален колор доплер со контраст

МУ - мозочен удар

ИМ - интима медија

ТЕЕ - трансезофагеална ехокардиографија

ТКД - транскранијален доплер ултрасонографија

ТККД - транскранијален колор доплер ултрасонографија

ТТЕ - трансторакална ехокардиографија

ХТА - артериска хипертензија

1. ВОВЕД

1.1. Ишемичен мозочен удар и транзиторна ишемична атака: дефиниција и епидемиолошки аспекти

Ишемичен мозочен удар по дефиниција претставува епизода на невролошка дисфункција предизвикана како резултат на фокален инфаркт во мозокот, 'рбетниот мозок или ретината. Дефиниција за инфаркт во централниот нервен систем е изумирање на дел на мозокот, 'рбетниот мозок или клетките на мрежницата како резултат на ишемија, врз основа на 1. патолошки, невровизуелизирачки или други објективни докази за фокална ишемија во дефинирана васкуларна дистрибуција на мозокот, 'рбетниот мозок или клетките на мрежницата; или 2. клинички доказ за фокална ишемична повреда на мозокот, 'рбетниот мозок или клетките на мрежницата врз основа на симптоми кои перзистираат ≥ 24 часа или смрт за која се исклучени други етиологии. Спротивно на тоа, фокалната артериска ишемија со минливи симптоми (траат <24 часа) и без докази за инфаркт, патолошки или со невровизуелизирачки методи треба да се смета за транзиторна ишемична атака (ТИА). (Sacco et al., 2013). Ишемичен мозочен удар, што настанува како резултат на пореметување или прекинување на протокот во мозочна артерија, претставува околу 85% од сите случаи на МУ (Donkor et al., 2018).

Мозочниот удар (МУ) е водечка причина за смрт и инвалидитет ширум светот. Според Светската здравствена организација, во 2021 година, МУ бил трета водечка причина за смрт на глобално ниво, со околу 10% од вкупните смртни случаи.

Анализа на податоците од студијата за глобалното оптоварување со болеста во 2021 година (Li et al., 2021) која обезбедила ажурирана проценка на стапките на преваленцата на ишемичен МУ, инциденцата, морталитетот и инвалидитетот од 1990 до 2021 година, покажале преваленца на ишемичен МУ од 819,5 случаи на 100.000 лица. Инциденцата била 92,4 на 100.000 луѓе, смртноста била 44,2 на 100.000 лица, додека стапката на инвалидитет била 837,4 на 100.000 поединци. Областите со средно висок социо-демографски индекс имале највисока инциденца, преваленца, морталитет и инвалидитет, додека регионите со висок социо-демографски индекс имале најниски стапки. Геопросторно, Јужна Суб-Сахарска Африка имала највисока преваленца,

додека Источна Европа била со највисока инциденца. Најголемите стапки на смртност имало во Источна Европа, Централна Азија како и во Северна Африка и Блискиот Исток. Меѓу земјите, Гана имала највисока преваленца, а Северна Македонија имала највисока инциденца (259.3 на 100 000), највисока стапка на инвалидитет и смртност (Li et al., 2021).

1.2. Ризик фактори, етиологија, клиничка слика, дијагноза и третман на исхемичен МУ

1.2.1. Ризик фактори за МУ

Ризик факторите за исхемичен МУ се немодифицирачки и модифицирачки. Немодифицирачките ризик фактори се:

- Возраст: ризикот за МУ се зголемува со зголемување на возраста, почесто се јавува кај популацијата над 60 годишна возраст.
- Пол: МУ почесто се јавува кај женскиот пол како резултат на ризик фактори поврзани со бременоста, користење на контрацептиви, хормонска терапија и промени во хормоналниот статус. Некои ризик фактори за МУ се почести кај женската популација како што се мигрена, артериска хипертензија, дијабет и психолошки стрес.
- Генетска предиспозиција

Модифицирачки ризик фактори се следните:

- Артериска хипертензија
- Дијабетес мелитус
- Хиперхолестеролемија
- Обезност
- Пушење
- Консумација на алкохол
- Животен стил: неактивност, стрес.

1.2.2. Етиологија на МУ

- Атеросклероза на големите крвни садови (екстракранијални и интракранијални). Атеросклерозта доведува до формирање на плаки на големите крвни садови како што се каротидните артерии и

вертебралните артерии и последователна стеноза или оклузија која ќе доведе до исхемичен МУ. Плаките можат и да руптурираат со што настанува *in situ* тромбоза или артерио-артериска емболизација.

- Кардиоемболичен МУ. Емболуси кои потекнуваат од срцето можат да предизвикаат оклузија на церебралните артерии при состојби како што се: атријална фибрилација/флатер (АФ/АФФ), валвуларна болест (ревматска болест на залистоците или инфективен ендокардитис), тромб во лева комора (состојба после миокарден инфаркт или срцева слабост) или парадоксален емболизам преку перзистентен форамен овале.
- Болест на малите крвни садови. Микроваскуларните промени, липохијалиноза, намалена еластичност на малите, перфорантни крвните садови како резултат на ризик факторите најчесто доведува до бројни микроинфаркти или лакунарни инфаркти во длабоките мозочни структури.
- Хиперкоагулабилност. Протромботичните состојби како што се наследните тробофилии, автоимуни заболувања (антифосфолипиден синдром), паранеопластичен синдром, бременост, хормонска терапија или орални контрацептиви го зголемуваат ризикот за формирање на тромби и последователно исхемичен МУ.
- Дисекција на каротидни и вертебрални артерии. Формирање на тромби и емболизација настануваат во дисецираниот крвен сад спонтано или како резултат на траума на крвниот сад. Дисекциите можат да настанат и во склоп на болести на сврзното ткиво како што се Марфанов синдром или Елерс Данлос синдром.
- Недетерминирана причина за МУ или криптоген МУ.

1.2.3. Клиничка слика на МУ

Клиничката слика се карактеризира со брзо, акутно развивање на клинички симптоми со:

- знаци на фокално церебрално нарушување на функцијата кои произлегуваат од соодветната васкуларна територија која е зафатена;

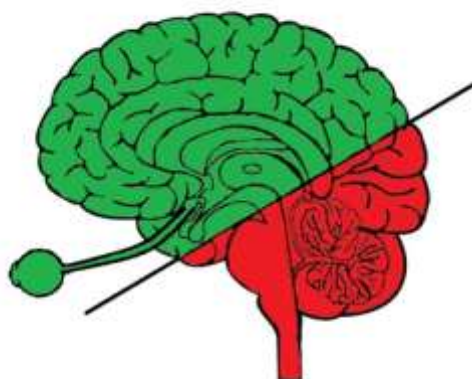
- симптоми кои траат повеќе од 24 часа или што доведуваат до смрт (ако е < 24h = TIA).

Клиничката слика и симптоми ќе зависат од локализацијата и големината на артеријата која е зафатена. Васкуларизацијата на мозокот е поделена на предна (каротидна) и задна (вертебро-бализалрна) циркулација кои се поврзуваат и го формираат кругот на Вилис (Слика 1).

1. Предната циркулација потекнува од внатрешната каротидна артерија и со нејзините гранки го васкуларизира предниот дел од мозокот:
 - Офталмичната артерија (парна) е прва гранка на внатрешната каротидна артерија која пробивајќи се низ оптичкиот канал со нејзините гранки ги васкуларизира сите структури во орбитата и ретината. Клинички симптоми се губиток на видот како и amaurosis fugax кое означува транзиторно губиток на видот.
 - Предната церебрална артерија (парна) која е помала терминална гранка на внатрешната каротидна артерија и ги васкуларизира: медијалниот дел од фронталниот лобус, париеталниот лобус, предниот крак од внатрешната капсула, поголем дел од corpus callosum и дел од базални ганглии. Клиничките симптоми се: контралатерален моторен дефицит, хемисензорен дефицит, дизартрија, афазија, абулија, апраксија или уринарна инконтиненција.
 - Средна церебрална артерија (парна) е голема терминална гранка на внатрешната каротидна артерија и таа со своите кортикални и длабоки лентикулостријатни гранки ги васкуларизира: латералните делови од фронталниот и париеталниот лобус, дел од темпоралниот лобус, гену и задниот крак на капсула интерна, поголем дел од базалните ганглии. Клинички симптоми се: контралатерален моторен дефицит и контралатерален хемисензорен губиток, девијација на поглед кон страната каде е лезијата (инфарктот), хеминеглект, Брока и Вернике афазија.
 - Предна хориоидна артерија (парна) е мала гранка на внатрешната каротидна артерија која ги васкуларизира хориоидалниот плексус, латералниот дел од таламус, хипокампус, задниот крак на капсула интерна, оптичкиот тракт и латералното геникулатно јадро. Клинички

симптоми се: контралатерален моторен дефицит, хемисензорно нарушување и хомонимна хемианопсија.

2. Задната вертебро-базиларна циркулација потекнува од вертебралните артерии кои се спојуваат во базиларна артерија чии гранки го васкуларизираат задниот дел од мозокот и мозочното стебло.
 - Вертебралните артерии со нивната гранка задната долна церебеларна артерија го васкуларизира задно долниот дел од малиот мозок, церебеларните тонзили, долниот дел од вермис, плексус хориоидеус од четвртата комора и продолжениот мозок (медула облонгата). Клинички симптоми се ипсилатерален Хорнер синдром, ипсилатерална атаксија на екстремитетите, ипсилатерално нарушување на сензибилитетот за болка и температура на лицето, контралатерално нарушување на сензибилитет за температура и болка на трупот и екстремитетите, нистагмус, дисфагија и хипус.
 - Базиларната артерија со нејзините гранки предно долна церебеларна артерија и горната церебеларна артерија ги васкуларизираат горниот и предно долниот дел од церебелумот, долнолатералниот дел на понсот и пинеалното тело. Клинички симптоми се: гадење, повраќање, вртоглавица, тинитус, атаксија, дизартрија, диплопии и губиток на слухот.
 - Задните цербрални артерии се завршни гранки на базиларната артерија и тие ги васкуларизираат окципиталниот лобус, задномедијалниот дел на темпорален лобус и средниот мозок (мезенцефалон). Клинички симптоми се: гадење, повраќање, контралатерална хомонимна хемианопсија, контралатерален хемисензорен губиток, алексија и прозопагнозија.



Слика 1. Шематски приказ на предна каротидна и задна вертебробазиларна васкуларизација на мозокот

Figure 1. Schematic representation of the anterior carotid and posterior vertebrobasilar vascularization of the brain

Според клиничката слика може да се одреди и тежината на МУ користејќи ја скалата за мозочен удар на Националниот институт за здравје (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) која се користи за мерење на невролошката функција и невролошкиот дефицит. Користејќи нумеричка скала, квантитативно се одредува невролошкиот дефицит користејќи симптоми и знаци во 11 категории како што се: квантитативно и квалитативно ниво на свест, поглед - позиција на очни булбуси, видно поле, фацијална пареза, моторен дефицит на рака, моторен дефицит на нога, сензибилитет, говор, дизартрија и слепило.

NIHS скала: 0-4 лесен МУ

5-15 средно тежок МУ

15-40 тежок МУ

1.2.4. Дијагноза на МУ

Како и другите животни-загрозувачки состојби, точната и брза дијагноза на исхемичниот МУ е од клучно значење. Доцнењето во дијагнозата може да резултира со неповратни оштетувања бидејќи со секоја минута настанува оштетување на мозочното ткиво.

Дијагнозата на исхемичен МУ се поставува врз основа на клиничката слика и невровизуелизирачките методи како задолжителни во дијагнозата на мозочен удар, нивната правилната употреба може да помогне да се заштеди време и да се планира правилниот третман за пациентот. Некои од достапните невровизуелизирачки методи помагаат со добивање на брзи резултати, додека други имаат попрецизна дијагноза. Суспекцијата за исхемичен МУ треба да биде проследен со рана невровизуелизација, компјутерска томографија на мозок (КТМ) е најпрефериран модалитет во раната дијагноза и третман на акутен МУ. Со КТМ брзо се исклучува интрацеребрална хеморагија или субарахноидална хеморагија. Во зависност од местото на исхемијата, мозочниот инфаркт како јасно дефинирана зона на КТМ почнува да се визуелизира по околу 12-18 часа од почетокот на симптомите. Ова значи дека во акутната фаза исхемичните МУ не се откриваат на КТ скените, но неколку посебни знаци како што се заматување на границите на нуклеус лентиформис, мало намалување на дензитетот на мозочното ткиво, бришење на кортикалните бразди (Noriaki et al., 1988), присуството на хипердензитет во крвен сад - главно во средната церебрална артерија што е вообичаен знак за интраваскуларен тромб или емболија (Merino et al., 2010) и губење на диференцијацијата на сиво-белата маса (Nakano et al., 2001) може да помогнат во откривањето на церебралниот инфаркт во рана фаза.

Скенирањето со магнетна резонанца на мозок (МР) е почувствително за исхемични лезии отколку КТ скенот и може да покаже диференцијација во раните фази на исхемичниот МУ. МР користејќи ги сигналот со висока дифузија (diffusion-weighted magnetic resonance imaging - DWI) и сигналот со низок привиден коефициент на дифузија (apparent diffusion coefficient-ADC) може да ја детектира исхемичната зона во хиперакутната фаза, 10 минути по појавата на симптомите. (Harris et al., 2009) Сепак и покрај прецизната дијагностика на васкуларната патологија со МР, сепак не сите медицински центри имаат брз пристап до МР, постојат контраиндикации за МР скенирање и потребно е повеќе време за снимањето. КТ како подостапна метода која обезбедува брзо снимање и брза детекција на интрацеребрално крварење се смета за прв избор на модалитет за скенирање кај акутниот МУ.

Колор дуплекс ултрасонографија на магистрални вратни крвни садови и како неинвазивна, лесно достапна и изводлива метода се користи за првична визуелизација на патолошки промени од типот на атероматозни промени, стенози, оклузии, дисекции или инфламаторни промени на големите крвните садови на вратот како што се каротидните и вертебралните артерии.

Компјутерска томографија ангиографија со контраст (КТА) или магнетна резонанца ангиографија (МРА) можат да прикажат прецизна слика на васкуларниот систем и со тоа се смета за најсоодветна метода за детекција на оклузија или стеноза на крвен сад. Обично се користат за скрининг и кај ТИА за избор на соодветна стратегија за понатамошен третман. Бидејќи примената на контраст може да предизвика бубрежна инсуфициенција или да ја влоши истата, не секогаш дозволува да се користи кај акутен МУ.

1.2.5. Третман на МУ

Во акутната фаза на исхемичен МУ, целта на третманот е реканализација на протокот во засегнатата циркулација на мозокот што е можно побрзо, односно во првите часови по појавата на симптомите на МУ. Главни итни третмани на исхемичен МУ се:

1. Тромболитична терапија: интравенска тромболиза со ткивен плазминоген активатор (tPA), алтеплаза е единствениот одобрен системски третман за реперфузија кај пациенти со акутен исхемичен МУ (European Stroke Organisation. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack, 2008) или интравенска тромболиза со тенектеплаза во првите 4,5 часа од почетокот на симптомите кај пациентите со акутен исхемичен МУ кои исполнуваат критериуми за третман.

2. Механичка тромбектомија: процедура која вклучува реканализација на оклудираната артерија со помош на стент ретривер уред или аспирирање на тромбот во првите 6 часа од почетокот на симптомите или кај селектирани пациенти и до 24 часа од почетокот на симптомите. Соодветниот избор на пациенти и навремената реперфузија се клучни, со што механичката тромбектомија стана камен темелник и стандард за акутен третман на исхемичен мозочен удар со оклузија на големи крвни садови. (Turc et al., 2019)

Тромболитичката терапија и механичката тромбектомија се спроведуваат во болница со соодветна експертиза и интензивна нега, брз пристап до КТ или МР скен, брза консултација со невролог и координација со службите од итна медицинска помош.

Други лекови кои се користат за ран третман на исхемичен МУ или ТИА се антиагрегантните и антикоагулантните лекови, како и ендоваскуларен хируршки третман на магистрални вратни крвни садови.

После акутниот третман, превенцијата за повторен МУ односно секундарната превенција се смета за главна цел во планирањето на МУ насочен кон намалување на ризикот за повторно добивање на МУ. Механизмот за настанување и соодветната етиолошка категоризација на МУ е клучна во секундарната превенција. Стратегиите и алгоритмите за превенција и намалување на ризикот за повторен МУ се разликуваат во зависност од подтипот на исхемичниот МУ или ТИА.

Опциите за секундарна превенција на исхемичен МУ вклучуваат антиагрегантни лекови, антикоагулантни и хируршки процедури со ендартеректомија или стентирање на екстракранијални мозочни крвни садови или други специфични терапевтски опции. Повеќето пациенти со исхемичен МУ или ТИА треба да се третираат со сите достапни стратегии за намалување на ризикот и тоа терапија за третман на артериска хипертензија, третман на хиперлипидемија/дислипидемија, соодветно третирање на дијабетот и модификација на животниот стил.

1.3. Криптоген МУ

Категоријата на криптоген МУ била осмислена прво за истражувачки цели во Базата на податоци за мозочен удар на Националниот институт за невролошки пореметувања и мозочен удар (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Data Bank) (Sacco et al., 1989), а подоцна била изменета во испитувањето за третман на акутен мозочен удар - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (Adams et al., 1993). Системот за класификација на причините за мозочен удар (eng.Causative Classification System (CCS) бил дизајниран да ја одреди најверојатната причина за МУ дури и

кога се присутни повеќе можни механизми. Во неговата најкорисна клиничка смисла, терминот криптоген МУ ја означува категоријата исхемичен МУ за кој не е пронајдена веројатна причина и покрај темелната дијагностичка евалуација, вклучувајќи околу 20-30 % од сите исхемични МУ (Hart et al., 2014).

Причините најчесто се наоѓаат по повеќе специјализирани испитувања. Соодветното етиолошко детерминирање на МУ е клучно за соодветно планирање на терапијата за секундарна превенција. Најчесто користена шема за етиолошка категоризација е TOAST класификацијата која е од суштинско значење како најчесто користена во клиничките испитувања и секојдневната клиничка пракса и истата ги категоризира исхемичните МУ во 5 подтипови:

- 1) атеросклероза на големите крвни садови артерии;
- 2) кардиоемболизам;
- 3) болест на малите крвни садови;
- 4) МУ со друга одредена етиологија и
- 5) МУ со неодредена етиологија или криптоген МУ.

Најчести причини за исхемичен МУ по стандардната дијагностичка евалуација се атеросклероза на големите крвни садови (каротидна или вертебрална артерија), кардиоемболичен како резултат на АФ и болест на малите крвни садови. Кај пациентите со исхемичен МУ кој се смета за криптоген по стандардната дијагностичка евалуација, потенцијални причини за МУ се: пароксизмална АФ, атријална кардиопатија, атеросклероза на аорта или проксималните сегменти на каротидни или вертебрални артерии, васкулитис, хиперкоагулабилни состојби, системски или инфективни заболувања и парадоксална емболија.

Возраста е значаен фактор за потенцијалните причини за МУ. Кај младите пациенти најчести причини се вродените срцеви заболувања (перзистентен форамен овале), дисекција на крвен сад, тромбофилија, генетски заболувања или рана атеросклероза на крвните садови. Кај постарите пациенти пароксизмалната АФ, атријална кардиопатија или прокоагулабилни состојби во склоп на паранеопластичен синдром се почести причини за криптоген МУ.

Криптогениот МУ е дијагноза на исклучување, откако со детална евалуација за идентификување на сите можни причини не можеме да ја детерминираме причината за МУ. Во современата практика, рутинската евалуација на пациентот со исхемичен МУ вклучува неколку компоненти:

- Детален преглед на пациентот, медицинска историја, коморбидитети и евентуални тригер фактори.
- Топографските карактеристики на МУ (локализација на инфарктот, волуменот) се проценуваат со МР на мозок или КТ на мозок. Топографските карактеристики може да сугерираат важни етиолошки насоки: инфаркти во различни времиња во една васкуларна територија сугерираат артерио-артериска емболизација; инфаркти во повеќе васкуларни територии сугерираат емболија; инфаркти на границите помеѓу васкуларните територии на мозочните артерии сугерираат системски хипотензија или повеќекратна емболизација; и мали, длабоки инфаркти заедно со хронични промени во белата мозочна маса сугерираат болест на малите крвни садови. (Saver et al., 2016)
- Евалуација на крвните садови со дуплекс ултрасонографија на магистрални вратни крвни садови и транскранијална Доплер ултрасонографија на церебрални крвни садови, КТ или МР ангиографија.
- Структурните промени на срцето се евалуираат со трансторакална ехокардиографија или трансезофагеална ехокардиографија со која можат да се откријат структурни промени на срцето и промени на лакот на аортата.
- Електрокардиографија (ЕКГ) холтер мониторинг.
- Хематолошки испитувања, вклучувајќи анализа на крвните клетки и хемостаза.

Доколку и покрај стандардните дијагностички испитувања не е утврдена причината за МУ, тогаш се применуваат по екстензивни испитувања како што се: пролонгиран ЕКГ мониторинг, тестови за васкулитис, тестови за тромбофилија и хиперкоагулабилни состојби, испитувања за автоимуни

заболувања, скрининг за малигни заболувања, анализа на цереброспинална течност и генетски тестирања.

Досегашните клинички испитувања сугерираат дека перзистентен форамен овале (patent foramen ovale, PFO) е присутен во околу 50% од случаите на криптогени МУ што го прави еден од најчестите етиологии поврзани со криптоген МУ или емболичен МУ од неодреден извор (Embolic stroke of undetermined source (ESUS)) (Lucà et al, 2023). Кај младите пациенти половина од МУ се криптогени (Amarengo et al, 2005).

Мета-анализа од Overell JR et al. покажала дека присуството на PFO кај пациенти помлади од 55 години е значително поврзано со криптоген МУ, но се уште е непотврдена поврзаноста на PFO со криптоген МУ кај пациенти на возраст постари од 55 години (Overell et al., 2000).

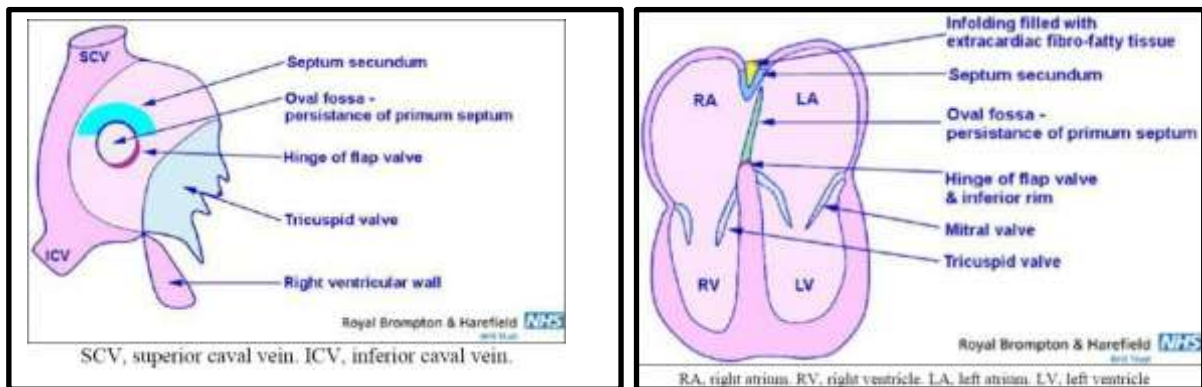
Поврзаноста на PFO со криптоген МУ кај постарите пациенти е се уште недоволно испитана, неколку студии до сега ги вклучувале и постарите пациенти користејќи различни модалитети за скрининг на PFO. (Di Tullio et al., 1992; Hausmann et al, 2002; Jones et al., 1994; Yeung et al., 1996; Serena et al., 1998; Handke et al., 2007; Force et al., 2008; Mesa et al., 2010; De Castro et al., 2010; Mazzucco et al., 2018). Сепак, потребни се повеќе податоци за постари пациенти заедно со потребата од подобра база на докази за најсоодветната стратегија за скрининг и терапија. Обдукционите студии во кои биле вклучени здрави срца, покажале дека големината на PFO е поголема во последните децении од животот со зголемување на просечната големина на PFO од 3,4 мм во првата деценија на 5,8 мм во 10-тата деценија од животот (Lee et al, 2018) и колку е поголем PFO, толку е поголем ризикот од МУ поврзан со PFO (Katsanos et al, 2016).

Високата преваленца на PFO кај криптогениот МУ, разбирање на ризиците кои се поврзани со PFO е од големо значење за подобрување на евалуацијата на криптоген МУ и разбирање на неговите основни патолошки механизми.

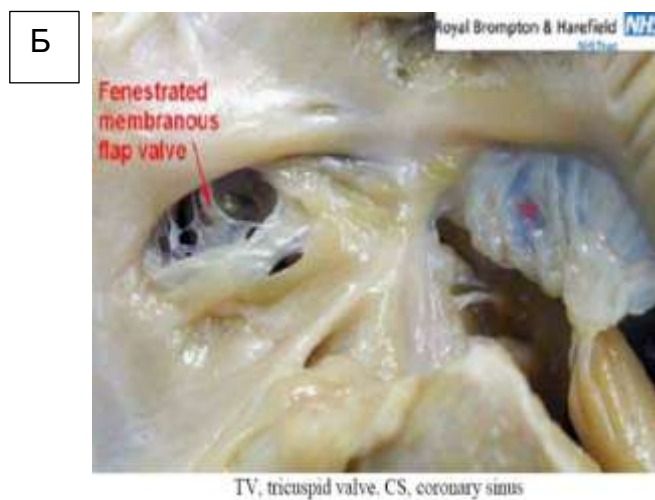
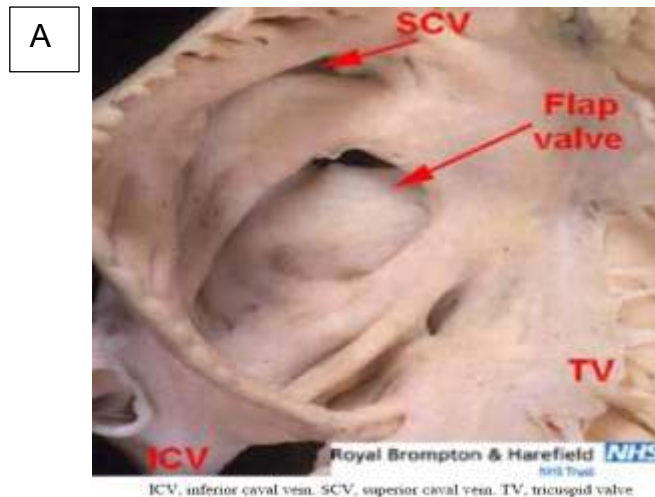
1.4. Мозочен удар поврзан со PFO

1.4.1 Патофизиологија, историја и дефиниција на МУ поврзан со PFO

Во текот на ембрионалниот развој, размената на гасови не се одвива во белите дробови, пулмоналната циркулација е заобиколена и крвта преминува од десната преткомора каде има повисок притисок во левата преткомора каде притисокот е помал преку foramen ovale. После раѓањето се активираат белите дробови каде се одвива размената на гасови, а интератријалниот премин се затвара во рок од 3 месеци по раѓањето. Неправилното затворање на foramen ovale доведува до состојба позната како PFO (Teshome et.al, 2020), (Слика 2), (Слика 3). Преваленцата на PFO кај општата популација изнесува 25 % (Hagen et.al, 1984), но мал дел од овие поединци со PFO ќе имаат исхемичен МУ во нивниот живот. Атријална септална аневризма (АСА) - хипермобилна интератријална преграда која наизменично се испакнува во десната и левата преткомора е поврзана абнормалност која е поврзана со зголемен ризик за МУ кај пациенти со PFO (Mas et al., 2001).



Слика 2. Дијаграмски приказ на fossa ovalis. Превземено од McCarthy et al., 2003
Figure 2. Diagrammatic representation of the fossa ovalis. Adapted from McCarthy et al., 2003



Слика 3.

A. Поглед од десната преткомора покажува флап што не успева целосно да ги покрие маргините на fossa ovalis.

Б. Поглед од десната преткомора, fossa ovalis со обемни фенестрации.
Преземено од McCarthy et al., 2003.

Figure 3

A.View from the right atrium shows a flap that fails to completely cover the margins of the fossa ovalis.

B.View from the right atrium, fossa ovalis with extensive fenestrations. Adapted from McCarthy et al., 2003.

Предложени се неколку механизми за тоа како PFO и десно-лев шант (ДЛШ) може да предизвика исхемичен МУ:

- Механизмот на парадоксална емболија односно премин на тромб или друг емболус од венската во артериската циркулација преку ДЛШ поврзана со длабока венска тромбоза (Mas et.al., 2001).

- PFO може да биде одговорен и за *in situ* тромбоза, овој механизам ја поддржуваат хипотезата за опаѓање на протокот со стагнација на крв и формирање на тромби во рамките на *foramen ovale* или ACA (Mas et al. 2001; Schneider et al., 1990; Thaler et al., 2014).
- Друга хипотеза поддржува дека емболичните настани во PFO, особено со септална аневризма се предизвикани од атријални тахиаритмии предизвикани од атријална кардиопатија или пароксизмална АФ (Agmon et al., 1999; Hanley et al., 1985; Mugge et al., 1995).

Првиот случај на парадоксална емболија бил опишан од Јулиус Конхајм во 1877 година кој опишал фатален случај на млада жена со парадоксална емболија на средната менингеална артерија која произлегува од феморалната вена, „и она што го најдов никогаш не го помислив, да ги спојам овие две работи заедно, додека внимателно не го погледнав срцето каде најдов многу голем *foramen ovale* низ кој можеше лесно да поминат три прста“ (Lippmann, Rafferty, 1993).

Терминот МУ поврзан со PFO како посебен етиолошки причинител на МУ со цел да се оптимизира изборот на пациенти за третман се однесува на: „сите пациенти кои презентираат површни, големи, длабоки церебрални инфаркти или ретинални инфаркти во присуство на PFO со среден или висок ризик и без друга идентификувана веројатна причина“ (Elgandy et al., 2020; Kent et al., 2021).

Глобално се проценува дека PFO предизвикуваат приближно 5% од сите исхемични МУ и 10% од исхемичните МУ кај возрасни на возраст од 18 до 60 години (Saver et al., 2018).

1.4.2. Дијагностички модалитети

Точната дијагноза на карактеристиките на ДЛШ поврзан со PFO кај пациентите со криптоген МУ е од огромно значење за понатамошно терапевтско одлучување. Најчесто користените техники за откривање и евалуација на ДЛШ се:

- контраст (меурчиња) транскранијален доплер или колор транскранијален доплер (к-ТКД, к-ТККД);

- трансторакална ехокардиографија со контраст (к-ТТЕ) и
- трансезофагеална ехокардиографија со контраст (к-ТЕЕ).

Десно - лев шант се дефинира како појава на микромеурчиња во левата преткомора во рок од 3 срцеви циклуси по заматувањето од контрастот (микромеурчиња) во десната преткомора на к-ТТЕ и на к-ТЕЕ и детекција на минливи сигнали со висок интензитет (микромеурчиња) преку инсонација на средната церебрална артерија со к-ТКД. Сите три техники се базираат на користење на контраст (меурчиња) и провокација со Валсава маневар.

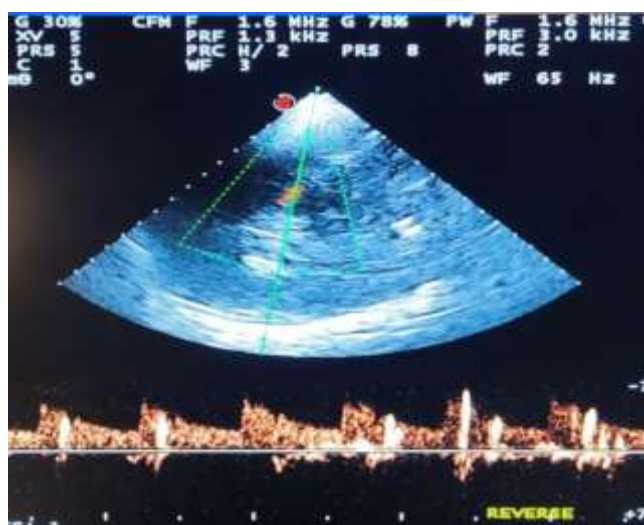
к-ТТЕ е лесно достапна и широко распространета метода за откривање на ДЛШ поврзан со PFO и АСА како значајна информација за терапевтски одлуки.

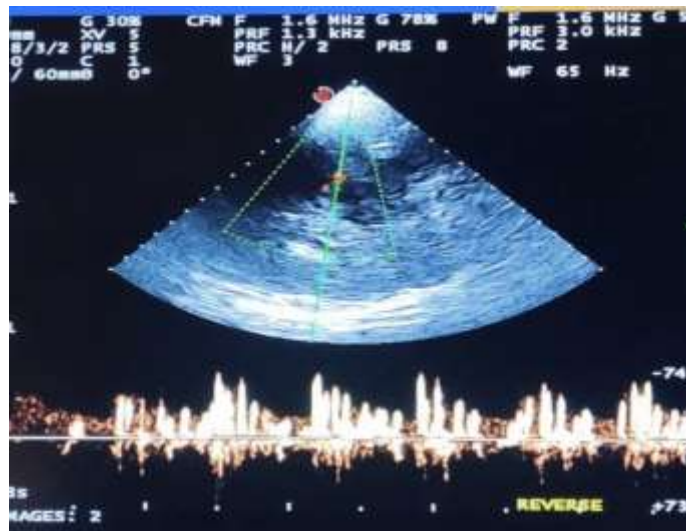
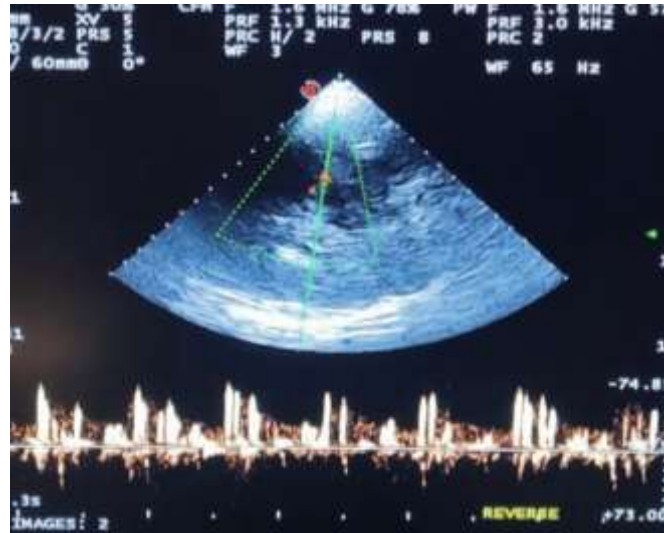
к-ТЕЕ овозможува неспоредлива визуелизација на интератријалниот септум и мерење на големината на PFO. Сепак, ТЕЕ како инвазивна метода со седација го отежнува маневрирањето при Валсалва маневар. Сепак, поради неговата способност директно да го визуелизира PFO, ТЕЕ се смета за конвенционална референца за која било проценка поврзана со PFO.

к-ТКД/ТККД тестот со меурчиња симулира парадоксална емболија. Парадоксалната емболија значи премин на тромб, гас, маснотија која поминува низ интракардијален дефект (или кој било друг атрио-вентрикуларен шант) и влегува во системската циркулација, вклучително и мозокот. Начин на примена на методата:

- кај пациентот во лежечка положба се поставува канила (22G) во кубиталната вена која е поврзана со троканален конектор поврзан со два шприца од 20 mL: едниот содржи 8 mL солен раствор + 1 mL крв и 1 mL воздух (конечна смеса = 8:1:1), (Zetola et al., 2019) оваа доза на воздух е безбедна; кај анимални модели, ризична доза на воздух е болус од > 20 mL или 11 mL/min; (Tsivgoulis et al., 2010)
- содржината се меша со разменување на течноста во двата шприца по што се инјектира болусот од растворот со меурчиња додека во исто време се следи, инсонира протокот во средната церебрална артерија со ТКД, билатерален мониторинг со ТКД со фиксација ја зголемува чувствителноста;

- суспензијата се инјектира прво при нормално дишење, а потоа со Валсалва маневар (го зголемува притисокот во десната преткомора, а со тоа и функционалноста на шантот) 5 секунди по администрацијата на суспензијата. Квалитетот на Валсалва маневарот треба да се провери претходно (\downarrow PSV во MCA $>$ 30% за време на маневрот), а повтореното тестирање ја зголемува чувствителноста;
- доколку меурчињата минуваат од десната преткомора во левата преткомора преку PFO (или други шантови) и потоа навлезат во мониторираната церебрална артерија, тие се визуелизираат како хиперинтензивни транзиторни сигнали (ХИТС) или микроемболични сигнали на ТКД/ТККД поради рефлексивната на ултразвучниот сигнал. Карактеристиките на ХИТС се: тие се еднонасочни, придружени со типичен звук, времетраење $<$ 300 милисекунди (обично 2-100 мс), амплитуда $>$ 3 dB од позадината (3-60 dB) кога се инсонираат истовремено на различни длабочини, ХИТС се менува во времето (како меурчињата патуваат);
- секогаш треба да се мери времето на првите ХИТС, нивната појава во првите 27 секунди од администрацијата на суспензијата укажуваат на присуство на десно-лев шант, обично $<$ 15 сек. укажува на PFO а доколку се појават $>$ 15-20 сек укажува на екстракардијални шантови (Слика 4).





Слика 4. ХИТС, микроемболични сигнали на транскранијален колор доплер со меурчиња, инсонирана средна церебрална артерија.

Figure 4. HITS, microembolic signals on transcranial color Doppler with bubbles, insonated middle cerebral artery.

к-ТКД/ТККД е удобна процедура за пациентот со лесно изводлив Валсалва маневар, ограничен е заради достапноста на добар транскранијален прозорец за ултразвук и поради неможноста со сигурност да се одреди анатомска локализација на ДЛШ.

Секој од овие модалитети на ултразвук има предности и ограничувања при детекција на ДЛШ кај пациенти со МУ, но сепак во принцип не треба да има значајна разлика во дијагностичката точност. ТЕЕ е златен стандард за евалуација на PFO, но истата е инвазивна, има потреба од седација што е

особено тешко за постари пациенти и пациенти со потежок МУ и не е достапна секаде. Алтернативно за идентификација на PFO преку детекција на ДЛШ може да се користи к-ТКД/ТККД која како неинвазивна метода без седација досега се покажала како соодветна за откривање на PFO.

Иако не овозможува анатомска евалуација како ТЕЕ, лесната изводливост на к-ТКД/ТККД како неинвазивен метод ја прави добар избор за почетен скрининг за детекција на ДЛШ и селекција на пациентите за понатамошна детална евалуација на PFO со ТЕЕ.

1.4.3 Систем на скорирање на PFO

Етиолошката поврзаност на PFO со криптоген МУ претставува дијагностичка дилема, се уште не е јасно дали PFO е случаен наод или причина за МУ. Дури и ако се сомневаме дека PFO е каузално поврзан со мозочниот удар, откривањето на PFO кај пациент со непозната етиологија на МУ не е синоним за да поставиме дијагноза за МУ поврзан со PFO. Кога се проценува дали исхемичниот МУ е поврзан со PFO или со друг механизам, проценката треба да бара карактеристики што ја зголемуваат веројатноста дека PFO е причина за МУ. Тие вклучуваат (Elgandy et al., 2020):

- фактори кои го зголемуваат протокот на шант од десно кон лево (на пример, голем PFO, хронична хипертензија на десната преткомора или Валсалва маневар);
- присуство на емболичен мозочен удар;
- присуство на АСА;
- ризик за моментална или претходна венска тромбоза;
- отсуство на атеросклеротични фактори на ризик или други веројатни причини за исхемичен мозочен удар, вклучително и пароксизмална АФ.

Високо ризичните PFO имаат поголема веројатност да бидат поврзани со етиологијата на МУ. Во студијата DEFENSE-PFO, PFO со висок ризик е карактеризиран или како дефект поголем од 3 мм или како PFO поврзан со присуство на АСА која предизвикува хипермобилност на септумот за време на Валсалва маневарот и доведува до значително зголемување на големината на PFO (Lee et al., 2018).

Оценката на ризикот за парадоксална емболија (RoPe, Risk of Paradoxical Embolism) и класификацијата за каузалната веројатност на PFO за мозочен удар (PFO-Associated Stroke Causal Likelihood (PASCAL)) се клучни алатки за евалуација на поврзаноста на PFO со криптоген МУ, односно дали PFO е патолошки наод поврзан со МУ или инцидентен наод и за проценка на ризикот за повторен МУ во рок од 2 години по индексниот МУ.

RoPE скорот ја предвидува веројатноста дека PFO е одговорен за криптогениот МУ со проценка на клиничките и имиџинг фактори. Овие фактори вклучуваат возраст на пациентот, историја на ризик фактори за МУ и наодите од имиџингот (Табела1). Повисок резултат на RoPe скорот сугерира поверојатна поврзаност помеѓу PFO и МУ што помага да се одреди дали PFO може да биде причински фактор (Kent et al., 2021). Високи RoPE скорови имаат помлади пациенти без васкуларни фактори на ризик и со кортикални мозочни инфаркти (поверојатно емболични); ниски RoPE скорови имаат постарите пациенти со длабоки инфаркти и повеќе фактори на ризик. Резултатот од RoPE скорирањето успешно ги издвојува пациентите со криптоген МУ и PFO, RoPE скор 0-3 означува 23% веројатност дека PFO е причинско поврзано со МУ и највисоките резултати на RoPE скор 7-10 кои означуваат над 73% веројатност дека МУ е поврзан со PFO.

Табела 1. Компонентите на RoPe скорот (Kent et al., 2021)

Table 1. Components of the RoPe score (Kent et al., 2021)

RoPe скор компоненти	
Без историја за артериска хипертензија	+1
Без историја за дијабет	+1
Без историја за мозочен удар/ТИА	+1
Без историја за пушење	+1
Кортикален инфаркт на имиџинг	+1
Годишна возраст	
18-29	+5
30-39	+4
40-49	+3
50-59	+2
60-69	+1
>70	0

RoPE- Risk of Paradoxical Embolism (ризик за парадоксална емболија)

Од друга страна, PASCAL класификацијата ги оценува анатомските и физиолошки карактеристики на PFO како што се големината на дефектот и присуството на АСА. Таа го вклучува RoPE скорот ≥ 7 заедно со анатомските карактеристики на PFO со што ја пресметува колкава е веројатноста дека МУ е поврзан со PFO (Табела 2). Оваа класификација е особено корисна за проценка на емболичниот потенцијал на PFO и за идентификација на пациенти кои се со поголем ризик за последични несакани ефекти (Kent et al., 2021).

Табела 2. PASCAL системот за класификација (Kent et al., 2021)

Table 2. PASCAL classification system (Kent et al., 2021)

Висок RoPE скор (≥ 7)	Високо ризични PFO карактеристики (ГШ и/или АСА)	Мозочен удар поврзан со PFO
Отсутен	Отсутен	Не е веројатно
Отсутен	Присутен	Можно
Присутен	Отсутен	Можно
Присутен	Присутен	Веројатно

RoPE - Risk of Paradoxical Embolism (ризик за парадоксална емболија); ГШ- голем шант; АСА- атријална септална аневризма; PASCAL- каузална веројатност за PFO поврзан со мозочен удар; PFO- patent foramen ovale

Овие системи за скорирање се користат заедно и обезбедуваат основна рамка за дијагноза и одлуки за понатамошен третман на криптогените МУ поврзани со PFO (Kent et al., 2021).

1.4.4. Третман на МУ поврзан со PFO

Досегашните испитувања покажале дека перкутаното затворање на PFO го намалува ризикот за повторен МУ и високо ризичен PFO треба да се затвори кај селектирани пациенти.

Според препораките на Европската организација на МУ за насоките и третманот на пациентите со МУ поврзан со PFO кај пациенти на возраст од 18-60 години кај кои нема друга очигледна причина за МУ освен PFO (т.е. МУ поврзан со PFO) се препорачува затворање на PFO кај селектирани пациенти покрај антиагрегантната терапија (Caso et al., 2024). Кај пациенти на возраст од 18-60 години со можен или веројатен МУ поврзан со PFO според класификацијата PASCAL се препорачува затворање на PFO заедно со

антиагрегантна терапија. Кај пациенти на возраст од 18-60 години со малку веројатен МУ поврзан со PFO според класификацијата PASCAL не е индицирано перкутано затворање на PFO освен ако не постои голема веројатност за клиничка каузалност: нецеребрална емболија, длабока венска тромбоза и/или пулмонална емболија, пулмонална артериска хипертензија, историја на апнеја при спиење или друга хипоксемија, состојби поврзани со PFO како што се Валсава маневар провоциран МУ, понова историја на продолжена неподвижност, неодамнешно патување со авион, присуство на венска тромбофилија, декомпресивна болест кај нуркачи, синдром на платипнеа-ортодеоксија, Евстахиевата валвула или други анатомски карактеристики на ехокардиографија поврзани со парадоксална емболија (Caso et al., 2024).

Кај пациентите на возраст од ≥ 60 години се уште нема утврдено докази за корисноста од перкутано затворање на PFO. Иако некои податоци сугерираат дека перкутаното затворање на PFO со оклудер е ефикасно кај постари пациенти со МУ поврзан со PFO, сè уште нема доволно докази и специфични рандомизирани клинички испитувања кај оваа возрасна група на пациенти.

Потребна е детална евалуација на пациентите со PFO и криптоген МУ пред да се донесе одлука за перкутано затворање на PFO. Други механизми за МУ како што се пароксизмална АФ или други скриени состојби може да бидат присутни кај пациенти со криптоген МУ дури и ако имаат PFO. Уредите за затворање на PFO можат да доведат до егзацербација на парадоксалната АФ или дополнително формирање на тромботични маси на самиот уред кај пациенти кои имале хиперкоагулабилна состојба (Furlan et al., 2012). Затоа треба да се направи добра проценка за ефектот од перкутаното затворање да го надмине ризикот од дополнителни компликации кои би следеле после аплицирање на уредот.

Медикаментозниот третман вклучува антиагрегантна или антикоагулантна терапија. Досегашните испитувања не покажале предност на антикоагулантната терапија во однос на антиагрегантната (Caso et al., 2024). Оправдана е секундарната превенција со антикоагулантна терапија само

доколку има и други оправдани индикации или доколку има длабока венска тромбоза.

1.5. Мигрена и МУ поврзан со ПФО

Иако мигрената и PFO се многу распространети кај општата популација, PFO е почесто забележан (41%-89%) кај пациенти со мигрена со аура во споредба со мигрена без аура (7%-34%) или кај пациентите без мигрена (20%-25%) (Azarbal et al., 2005). Претпоставената теорија е дека при мигренозната атака невроактивни и/или вазоактивни супстанции се присутни во венската крв која нормално се метаболизира во пулмоналната циркулација и која заобиколувајќи ја истата преку ДЛШ предизвикува мигрена. Серотонинот, невротрансмитер, кој исто така се складира и се ослободува при активирање на тромбоцитите (Cloutier et al., 2018) е опишан како една таква супстанца која обично се метаболизира во пулмоналната циркулација, (Deen et al., 2019) и ендотелин, чии нивоа се покачени за време на мигренозната атака (Farkkila et al., 1992). Десно левиот шант преку PFO го заобиколува овој метаболизам и одредена концентрација на овие вазоактивни супстанции директно преминува во интракранијалната циркулација предизвикувајќи мигрена.

Од друга страна пак досегашните студии и мета - анализи јасно ја покажале поврзаноста на мигрена со аура и исхемичен МУ, при што пациентите со мигрена со аура имале 2 пати поголем ризик за исхемичен МУ (Schurks et al., 2009; Lantz et al., 2017). Предложени се неколку механизми што ги поврзуваат мигрената со аура и МУ (Mawet et al., 2014).

- Васкуларни и метаболички фактори на ризик за церебрална исхемија како што се: ендотелијална дисфункција, парадоксална емболија преку ДЛШ, хиперкоагулабилни состојби, дисекција на цервикална артерија, стил на живот, обезност.
- Генетските ризик фактори можат да ја зголемуваат сензитивноста на т.н. кортикална ширечка депресија (анг. spreading depression (SD)) како предизвикувач на мигрена и да го сензибилизираат ткивото на исхемија.
- Мигрената со аура може да го зголеми васкуларниот и метаболичкиот ризик од исхемија (на пр. мигренозен инфаркт, вазоконстриктивни

компликации на лековите за мигрена, несакан начин на живот, ендотелијална дисфункција или агрегабилност на тромбоцитите предизвикани од мигрена со аура)

PFO дејствува како извор на артериски микроемболии или невроактивни/вазоактивни супстанции и е јасно поврзан со мигрена со аура и криптоген мозочен удар. Инјектирањето на микромеурчиња кај пациентите со десно-лев шант и мигрена со аура може да предизвика мигренозна атака и промени во церебралната мозочна активност сугерирајќи дека микроваскуларната хипоксија/исхемија може да предизвика појава на кортикална ширечка депресија кај пациентите кои веќе имаа мигрена со аура (Sevgi et al., 2012). Експериментални анимални модели покажале дека ендотелин 1 преминувајќи преку ДЛШ предизвикува кортикална ширечка депресија преку рецепторите на ендотелин А, а механизмот вклучува тешка вазоконстрикција и хипоперфузија, што доведува до инфаркт, обезбедувајќи директна врска помеѓу мигрената и исхемичниот МУ (Dreier et al., 2007). Сите овие хипотези и претпоставени механизми сугерираат дека ДЛШ е поврзан со мигрена и можат да ја објаснат подгрупата на исхемични МУ кај пациенти со мигрена со аура.

2. МОТИВ ЗА ПРОУЧУВАЊЕТО

Имајќи го во предвид фактот дека исхемичниот МУ е една од најчестите причини за морталитет и за инвалидитет, разликите во третманот кои се базираат на дијагностицирањето на причината за исхемичен МУ претставуваат оправдан императив за детални испитувања кај пациентите со криптоген МУ.

Детекцијата на PFO како најчеста причина за криптоген МУ, посебно кај помладата возрасна популација е од круцијално значење за соодветен третман. Кај пациентите постари од 60 години се уште нема база на докази за најсоодветен третман и соодветен скрининг за детекција на PFO. Податоците од поврзаноста на PFO со криптоген МУ кај пациентите над 60 години се спротивставени и се наметнува потребата од повеќе податоци. Ние со ова истражување кое е прво во нашата земја ќе можеме да ја процениме можната

урога на PFO како фактор на ризик за криптоген МУ како кај помладата така и кај постарата возрастна популација.

Соодветна метода, неинвазивна, како прва линија за откривање на PFO преку детекција на ДЛШ е ТККД – меурчиња која може да се користи како кај помладата така и кај постарата возрастна популација.

Земајќи ги во предвид досегашните истражувања и бази на докази, ваков тип на истражување спроведено во рамките на нашата земја е од голем придонес за собирање на повеќе научни податоци за поврзаноста на PFO со криптоген МУ кај сите возрастни групи, а воедно и непроценлив бенефит за пациентите со цел соодветна етиолошка евалуација на МУ/ ТИА и соодветна секундарна превенција.

3. ЦЕЛИ НА ПРОУЧУВАЊЕТО

3.1. Примарни цели

1. Да се утврди стапката на криптоген МУ/ТИА кај пациентите со МУ/ТИА во двете возрастни групи и стапката на детектиран ДЛШ кај пациентите со МУ/ТИА во двете возрастни групи, компарација на стапката на детектиран ДЛШ помеѓу криптоген МУ/ТИА и МУ/ТИА со позната причина во двете возрастни групи и компарација на возрастните групи.

2. Да се евалуираат разликите за присуството на ризик факторите за пациентите со ДЛШ кај криптоген МУ/ТИА и МУ/ТИА со позната причина во двете возрастни групи.

3. Да се евалуираат и споредат клиничките карактеристики (степенот на тежината на МУ/ТИА) и локализацијата на МУ/ТИА според имиџинг наодите и клиничката слика кај пациентите во двете подгрупи (криптоген и МУ/ТИА со позната причина) и кај пациентите со и без ДЛШ. Истите ќе се споредуваат помеѓу пациентите во двете возрастни групи.

4. Да се утврдат и споредат можните тригер фактори при настанување на МУ/ТИА кај пациентите со и без ДЛШ во двете подгрупи (криптоген и МУ/ТИА со позната причина) и во двете возрастни групи.

5. Да се утврдат и споредат морфолошките карактеристики на инератријалниот септум, односно присуството на аневризматски променет

атријален септум со ТТЕ кај пациентите со и без ДЛШ во двете подгрупи (криптоген и МУ/ТИА со позната причина) и во двете возрастни групи.

6. Да се утврди колкава е веројатноста дека ДЛШ е причина за МУ/ТИА користејќи го резултатот од пресметувањето на ризикот за парадоксален емболизам (RoPE скор) кај пациентите со криптоген МУ во двете возрастни групи.

7. Да се евалуираат други состојби кои се асоцирани со PFO и МУ/ТИА како што се: историја за длабока венска тромбоза и мигрена.

8. Да се споредат наодите од детектираниот ДЛШ со ТККД - меурчиња со наодите за присуство на PFO со ТТЕ кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во младата адултна возрастна популација.

9. Да се утврди стапката на пациенти со дијагностициран МУ/ТИА асоциран со PFO и третирани со перкутаното затворање на PFO.

3.2. Крајна цел

Крајна цел е да утврди поврзаноста на криптоген МУ/ТИА со PFO како независен ризик фактор преку детектирање на ДЛШ со ТККД - микрочеурчиња, како кај помладата, така и кај постарата возрастна популација. Методолошкиот начин на дијагностицирање на МУ/ТИА асоциран со PFO ќе послужи како основа за изготвување на национални препораки за соодветна дијагноза и третман на пациентите со МУ/ТИА поврзан со PFO кај сите возрастни групи.

4. РАБОТНИ ПРЕТПОСТАВКИ

За остварување на наведените цели, формулирани беа следниве провизиони и емпириски проверливи работни претпоставки:

1. Повисока стапка на криптоген МУ/ТИА има кај пациенти во младата возрастна група во споредба со пациентите од старата адултна возрастна група.

2. Пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрастни групи имаат повисока стапка на детектиран ДЛШ во споредба со МУ/ТИА со позната причина, повисока стапка на застапеност на ДЛШ кај пациентите во младата возрастна група.

3. Десно-лев шант е независен ризик фактор за криптоген мозочен удар во двете возрастни групи.

4. Пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имаат помала застапеност на ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања во двете возрасни групи.

5. Присуството на ДЛШ е асоцирано со аневризматски променет интератријален септум.

6. Крипрогениот му/ТИА со ДЛШ клинички се презентира со понизок скор според скалата за мозочен удар и почесто е локализиран во задната, веретebroбазиларна циркулација во двете возрасни групи, споредено со пациентите со МУ/ТИА со позната причина.

7. Физичката активност која активира Валсалва механизам на оптоварување е можен тригер фактор во настанувањето на МУ/ТИА кај пациентите со ДЛШ.

8. Длабока венска тромбоза е ризик фактор за парадоксална емболизација и МУ/ТИА кај пациенти со ДЛШ во двете возрасни групи.

9. Мигрена е асоцирана со МУ/ТИА поврзан со PFO.

10. Скорот за ризикот за парадоксална емболизација (RoPE) е показател за веројатноста дека ДЛШ е етиолошки причинител за МУ/ТИА кај младата возрасна група, но кај постарата возрасна група со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА RoPE скорот е понизок, со помала веројатност дека ДЛШ е етиолошки причинител на МУ/ТИА.

11. ТККД - меурчиња е соодветна метода за детекција на ДЛШ, кај помладите, а посебно кај постарите пациенти, соодветна за проценка кај кои пациенти ќе биде потребна ТЕЕ.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

5.1. Материјал

5.1.1. Примерок

Во студијата беа вклучени сите пациенти на возраст над 18 години амбулантски или хоспитално лекувани на невролошкиот оддел во Општа градска болница „8-ми Септември“ - Скопје, со акутен исхемичен МУ или ТИА, или во време од 1-месечно следење по акутниот настан. Пациентите беа вклучени проспективно, сукцесивно и континуирано, во периодот од 01.02.2023 до 20.03.2024 година.

5.1.2. Возрасни групи

Пациентите беа поделени во две возрасни групи, млада адултна група на возраст од 18-59 години (<60 години) и стара адултна група пациенти на возраст од 60 години и постари (≥ 60 години); секоја возрасна група вклучуваше 86 пациенти со цел да се направи релевантна споредба на податоците. Бидејќи имаше помалку помлади пациенти и беше потребно подолго време, првично беа собрани податоците од постарите пациенти (од 01.02.2023 до 10.07.2023 година), а потоа продолживме да собираме податоци од помлади пациенти (до 20.03.2024) додека не дојдовме до посакуваната големина на примерокот во двете возрасни групи.

5.1.3. Поделба на пациентите од секоја возрасна група во подгрупи

По направените претходно добро формулирани испитувања пациентите во двете возрасни групи беа поделени според етиологијата на МУ на две подгрупи, и тоа: пациенти со криптоген МУ/ТИА и пациенти со позната причина за МУ/ТИА.

5.1.4. Критериуми за вклучување/исклучување

1. Критериуми за вклучување

- Пациенти над 18 години со дијагностициран лесен до умерен исхемичен МУ или ТИА според скалата за мозочен удар на Националниот институт за здравје, односно скор помал од 15 (NIHSS <15).
- Своеволно и своерачно потпишана информирана согласност.

2. Критериуми за исклучување

Во студијата не беа вклучени:

- Пациенти кај кои не можеше да се направи ТККД - меурчиња;
- кај кои не се доби соодветен трансемпорален или окципитален прозор;
- проблеми поврзани со поставување на венска линија;
- несоработка на пациентот за Валсалва маневар.
- Пациенти кои во моментот на дијагностицирање на МУ/ТИА беа во тешка, витално загрозувачка состојба;

- пациенти со квантитативно или квалитативно засегната свест;
- пациенти со тешка сензомоторна дисфазија.
- Пациенти кои имаа коморбидитети кои претставуваат независна причина за иминентен смртен исход ;
- болни со терминален стадиум на малигна болест;
- акутен миокарден инфаркт;
- други болести кои по проценка на истражувачот можат да бидат непосредна и независна причина за смрт.
- Психијатриски болни;
- Бремени жени;
- Пациенти кои што не беа правно способни да дадат информирана согласност.

5.1.5. Етички аспекти

На сите пациенти пред вклучување во истражувањето им беше детално објаснето зошто се реализира истото, како и протоколот на испитувања. Им беше дадено да потпишат информативна согласност за учество во студијата. Самата студија беше во согласност со Хелсиншката декларација и беше одобрена од Етичкиот комитет при Факултет за медицински науки – Штип.

5.2. Метод на работа

5.2.1. Дизајн на студијата

Проспективна кохортна студија.

Податоците за пациентите од двете возрасни групи на пациенти со МУ/ТИА беа прибрани со помош на проспективен метод.

Етиолошко класифицирање на МУ/ТИА: после деталните дијагностички испитувања, пациентите од двете возрасни групи ги класифициравме според каузалноста во две подгрупи: криптоген МУ/ТИА и МУ/ТИА со позната причина.

Детекција на ДЛШ: испитување на пациентите во двете подгрупи за присуство на ДЛШ.

Компарирање на распространетоста на ДЛШ во двете подгрупи и анализа на поврзаноста на криптоген МУ/ТИА и присуството на ДЛШ.

5.2.2. Протокол на работа

5.2.2.1. Дијагностицирање на исхемичен МУ или ТИА

Пациентите беа дијагностицирани со МУ/ТИА од искусен невролог врз основа на клиничката слика, невролошкиот преглед и имиџинг испитувањата (КТ на мозок и/или МР на мозок) и соодветно поделени според возраста во две возрастни групи: млада адултна група на возраст од 18-59 години (<60 години) и стара адултна група пациенти на возраст од 60 години и постари (≥ 60 години).

По реализираниот невролошкиот статус од искусен невролог беше проценет степенот на МУ и скорот на скалата за мозочен удар на Националниот институт за здравје (NIHSS скор) кај сите пациенти.

5.2.2.2. Демографски карактеристики во моментот на вклучување во студијата

Кај сите пациенти беа бележани основните карактеристики:

- Пол и возраст;
- Пушачки статус, категоризиран како непушач и актуелен пушач/ поранешен пушач.

5.2.2.3. Ризик фактори и историја за минати болести од интерес

Со детална анамнеза беа собрани податоците за ризик факторите за церебро-васкуларни болести:

- Артериска хипертензија;
- Хиперлипидемија;
- Дијабетес мелитус.

Посебно беа бележани податоците за историја за заболувања од интерес:

- Коронарна артериска болест;
- Длабока венска тромбоза;
- Мигрена.

5.2.2.4. Тригер фактори

Посебно беше евидентиран прашалник за евентуално присуство на тригер фактори непосредно пред настанувањето на мозочниот удар /ТИА или за време на почетокот на симптомите и тоа за:

- Присуство на траума и/или имобилизација во рок од 1 месец пред мозочниот удар/ТИА;
- Евентуална изложеност на физичка активност која активира Валсалва механизам на оптоварување (интензивно туркање, кревање тежина, трчање и вежбање).

5.2.2.5. Стандардните дијагностички испитувања

Кај сите пациенти дијагностицирани со МУ/ТИА покрај КТ и/или МР на мозок беа спроведени стандардни дијагностички испитувања со цел етиолошка класификација на МУ/ТИА, односно со цел да се утврди причината за МУ/ТИА и тоа:

- ЕКГ, лабораториски анализи, липиден статус, тироиден статус, туморски маркери, инфламаторни маркери, хемостаза;
- Доплер ултрасонографија на магистрални вратни крвни садови;
- КТ ангиографија на вратни и мозочни крвни садови по индикација;
- ТТЕ;
- пациентите суспектни за кардиоемболизам 24 часовен ЕКГ холтер или ЕКГ мониторинг интрахоспитално.

Покрај стандардните испитувања по клиничка индикација дополнително беше реализиран и скрининг за тромбофилија, скрининг за васкулитис и генетско тестирање по клиничка индикација.

5.2.2.6. Поделба на пациентите во подгрупи

По деталните дијагностички испитувања и проценка на ризик факторите направено беше етиолошко класифицирање на МУ/ТИА според модифицираните критериуми за третман на акутен мозочен удар, TOAST класификацијата (Adams et al., 1993). Според оваа класификација пациентите во двете возрасни групи беа поделени во две подгрупи:

1. Пациенти со мозочен удар/ТИА со причина класифицирана како една од четирите подтипови со позната причина;

2. Пациенти со мозочен удар/ТИА од непознати причини (криптоген) или МУ/ТИА со недетерминирана причина и покрај деталните рутински дијагностички тестирања.

5.2.2.7. ТККД со меурчиња за детекција на ДЛШ

По спроведената етиолошка класификација кај сите пациенти беше направен ТККД со контраст (меурчиња) со апарат Esaote My Lab70 HVG, со сектор сонда 2 MHz, според консензусот од меѓународниот состанок од Венеција (International consensus meeting) (Jauss & Zanette, 2000) за детекција на ДЛШ. Како контраст се користеше измешан 8,5 мл физиолошки раствор 0,9% со 0,5 мл крв од пациентот и 1 мл воздух. За секој пациент испитувањето се спроведе во мирување и со провокација користејќи ги Валсава маневар или кашлање.

Детектирањето на микроемболични сигнали во инсонираниот средна церебрална артерија по вбригување на контрастот во времетраење од 7-15 секунди се интерпретираше како позитивен наод за постоење на ДЛШ. Доколку темпоралниот прозор не беше соодветен за инсонација, користевме трансокципитален пристап со инсонација на базиларната артерија (Del Sette et al., 2007). Спенсеровата логаритамска скала (СЛС) (Spencer et al., 2004) ја користевме за да се процени степенот на шантот. Според СЛС критериуми степенот на детектиран шант се градуира според бројот на детектирани микроемболични (микromeурчиња) сигнали и тоа: негативен (без микроемболуси), степен 1 (1-10 микроемболуси), степен 2 (11-30 микроемболични сигнали), степен 3 (31- 100 микроемболуси), степен 4 (101-300 микроемболуси), степен 5 (>300 микроемболуси). Во нашата студија степен ≥ 3 како клинички значаен шант се користеше како позитивен дијагностички наод за ДЛШ.

5.2.2.8. Испитувани варијабли

- NIHSS скор;

- Локализацијата на МУ/ТИА (каротидна или вертебро-базиларна циркулација) според клиничка слика и имиџинг иследувањата (КТМ /МР на мозок);
- Интима медија комплекс на доплер ултрасонографија на магистрални вратни крвни садови;
- Анализа на инератријалниот септум со ТТЕ без контраст со кое беа опишани аневризматски променет инератријален септум, истенчен септум и видлив шант, но не беше мерена димензијата на аневризмата со кое би се одредило точна дефиниција за атријална септална аневризма. ТТЕ во споредба со ТЕЕ има ограничена можност за детална анализа на септалните абнормалности.

5.2.2.9. МУ/ТИА асоциран со PFO

Кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и детектиран ДЛШ беше пресметан ризикот за парадоксален емболизам со помош на скалата за ризик за парадоксална емболизација (Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) score).

Во младата возрасна група кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и детектиран ДЛШ дополнително е реализирана ТЕЕ за дијагностицирање на PFO.

Пациентите со дијагностициран МУ/ТИА асоциран со PFO во младата возрасна група беа третирани со перкутано затворање на PFO или медикаментозен третман.

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За компарирање на квалитативните варијабли беа користени Chi-square и Fisher's exact test, за споредување на квантитативните варијабли беше користен Mann-Whitney U test.

Логистичка униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа, со пресметување на Односот на превага и 95%CI беше користена за детерминирање на независната прогностичка вредност на криптогениот МУ во предвидување за присуство на ДЛШ.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето партиципираа 86 пациенти до 60 годишна возраст и 86 пациенти на возраст од 60 години и постари, вкупно 172 испитаници, пациенти со акутен настан за исхемичен МУ или ТИА лекувани амбулантски или хоспитално во Градската Општа Болница „8ми Септември“ - Скопје (Слика 5). 8,14% од пациентите помлади од 60 години имаат ТИА и 12,8% од пациентите во групата од 60 години и постари.



Слика 5. Вкупно учесници
Figure 5. Total participants

Четиринаесет пациенти не беа вклучени во студијата бидејќи не можеше да се направи к-ТККД и тоа 9 од групата пациенти на возраст од ≥ 60 години и 2 од групата пациенти на возраст < 60 години поради несоработка при изведувањето на маневрот Валсави и 3 пациенти од групата на возраст ≥ 60 години имаа проблеми поврзани со неуспешна канулација за аплицирање на контрастот.

Пациентите од младата адултна група беа на просечна возраст од 42.2 ± 8.1 години а просечната возраст на пациентите од групата стари адулти беше 70.4 ± 6.9 години. Половата структура на двете возрасни групи ја сочинуваа 44.19% и 40.7% женски пациенти, соодветно во младата и стара возрасна група; 55.81% и 59.3% машки пациенти, соодветно во младата и стара возрасна група (табела 3).

Табела 3. Демографски податоци на испитаниците
Table 3. Demographic data of all respondents

Возрасна група (години)	варијабла	n (%)
< 60	Пол	
	женски	38 (44.19)
≥ 60	машки	48 (55.81)
	Пол	
≥ 60	женски	35 (40.7)
	машки	51 (59.3)
< 60	Возраст/години (mean ± SD)(min- max)	(42.2 ± 8.1)(20 – 59)
≥ 60	Возраст/години (mean ± SD)(min- max)	(70.4 ± 6.9)(57 – 88)

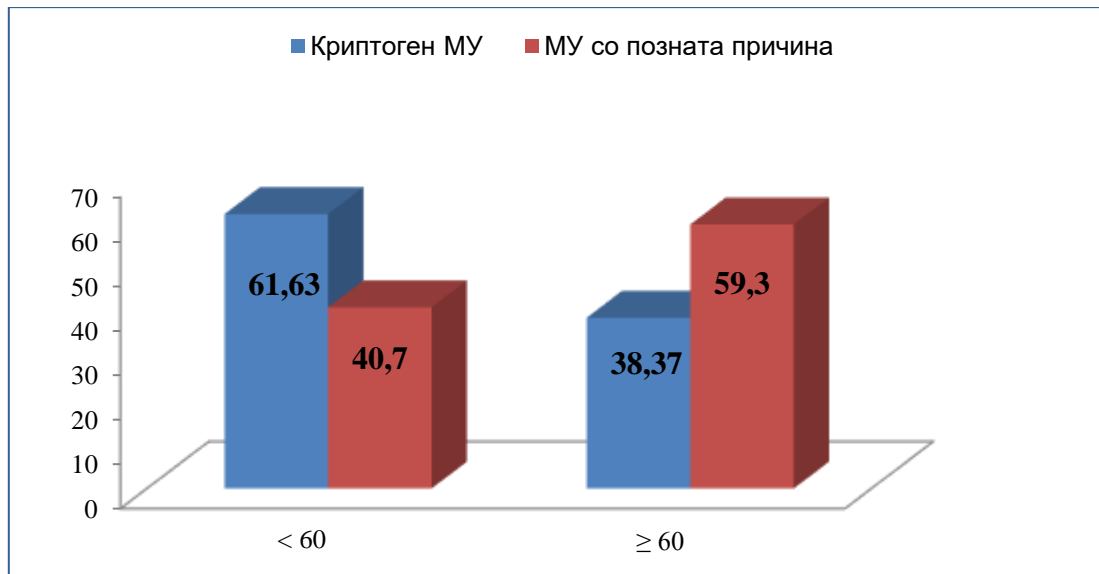
Во однос на етиолошката класификација, мозочниот удар беше класифициран како криптоген МУ/ТИА кај 88 пациенти (51.16%), вклучувајќи 53 од 86 пациенти на возраст од 18-59 години (61.63%) и 35 од 86 пациенти на 60 годишна возраст и постари (40.70%). Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со криптоген МУ и МУ со позната причина меѓу двете возрасни групи беше статистички сигнификантна ($p=0.006$). Криптогениот МУ сигнификантно почесто беше асоциран со помладата возраст (табела 4, слика 6).

Табела 4. Етиолошка калсификација на МУ во двете возрасни групи

Table 4. Etiological classification of stroke in patients from both age groups

Мозочен удар	Возрасна група/години			p-level
	n	< 60 n (%)	≥ 60 n (%)	
криптоген	88	53 (61.63)	35 (40.70)	X ² =7.5 **p=0.006
со позната причина	84	33 (38.37)	51 (59.30)	

X² (Chi-square test); **sig p<0.01



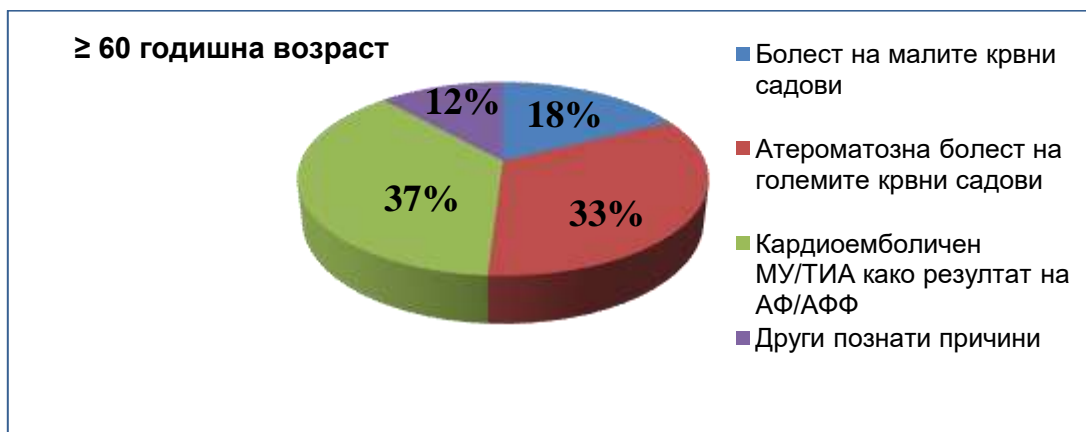
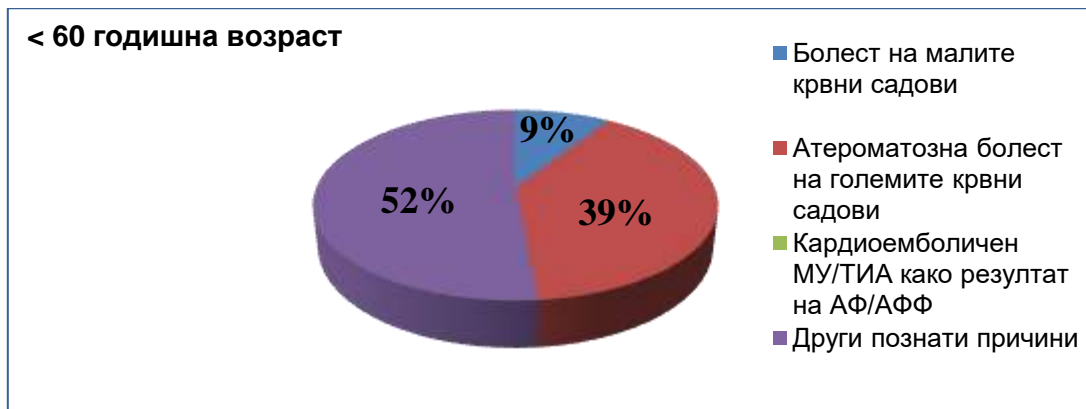
Слика 6. Графички приказ на дистрибуција на мозочен удар според етиолошка класификација во двете возрасни групи.

Figure 6. Graphical representation of stroke distribution according to etiological classification in both age groups.

Најчеста причина за МУ во групата на пациенти помлади од 60 годишна возраст беше МУ/ТИА од други познати причини вклучително дисекција на каротидна или вертебрална артерија, инфламација, малигнитет, коагулопатии или генетски причини, вклучувајќи 17 (51.51%) пациенти, додека пак во групата на пациенти на 60 годишна возраст и постари најчеста причина за МУ/ТИА беше кардиоемболичен МУ/ТИА како резултати на АФ вклучувајќи 19 (37,25%) пациенти. Слична беше застапеноста на МУ/ТИА како резултат на атероматозна болест на големите крвни садови во двете возрасни групи, 39.39% од пациентите < 60 годишна возраст и 33.33 % од пациентите ≥ 60 годишна возраст. Немаше пациенти со кардиоемболичен МУ/ТИА како резултат на АФ во возрасната група < 60 годишна возраст (табела 5, слика 7).

Табела 5. Етиолошка класификација на МУ/ТИА во групата со позната причина
Table 5. Etiological classification in the group of stroke/TIA with known cause

варијабла	Возрасна група/години – со позната причина	
	< 60 n (%)	≥ 60 n (%)
Болест на малите крвни садови	3 (9.09)	9 (17.65)
Атероматозна болест на големите крвни садови	13 (39.39)	17 (33.33)
Кардиоемболичен МУ/ТИА како резултат на АФ		19 (37.25)
Други познати причини	17 (51.51)	6 (11.76)



Слика 7. Графички приказ на дистрибуција на МУ/ТИА според етиологијата во групата на МУ/ТИА со позната причина во двете возрасни групи

Figure 7. Graphical representation of the distribution of stroke by etiology in the group of MU/TIA with a known cause in both age groups

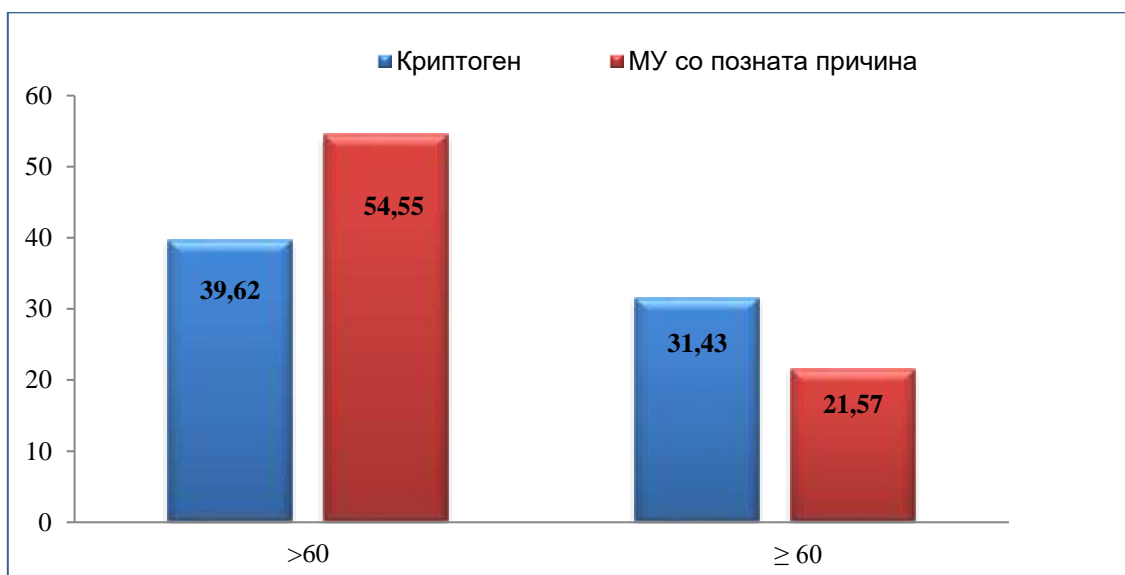
Пушењето не беше сигнифантен ризик фактор за криптоген мозочен удар во двете возрастни групи ($p > 0.05$). Во младата адултна возрастна група, пушачите беа застапени со 39.62% во групата со криптоген МУ/ТИА и со 54.55% во групата со позната причина за МУ/ТИА ($p = 0.176$). Во старата возрастна група, пушачите беа застапени со 31.43% во групата со криптоген МУ/ТИА и 21.57% во групата со позната причина за МУ/ТИА ($p = 0.3$) (табела 6, слика 8).

Табела 6. Пушачки статус на пациентите со криптоген МУ и МУ со позната етиологија во двете возрастни групи

Table 6. Smoking status of patients with cryptogenic and stroke of known etiology in both age groups

Возрасна група (години)	Пушачи	Мозочен удар			p-level
		n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)	
< 60	да	39	21 (39.62)	18 (54.55)	$\chi^2=1.8$ $p=0.176$
	не	47	32 (60.38)	15 (45.45)	
≥ 60	да	22	11 (31.43)	11 (21.57)	$\chi^2=1.1$ $p=0.3$
	не	64	24 (68.57)	40 (78.43)	

χ^2 (Chi-square test)



Слика 8. Графички приказ на зачестеност на пушачи во зависност од етиолошката класификација на МУ/ТИА во двете возрастни групи

Figure 8. Graphical representation of the frequency of smokers depending on the etiological classification of stroke/TIA in both age groups

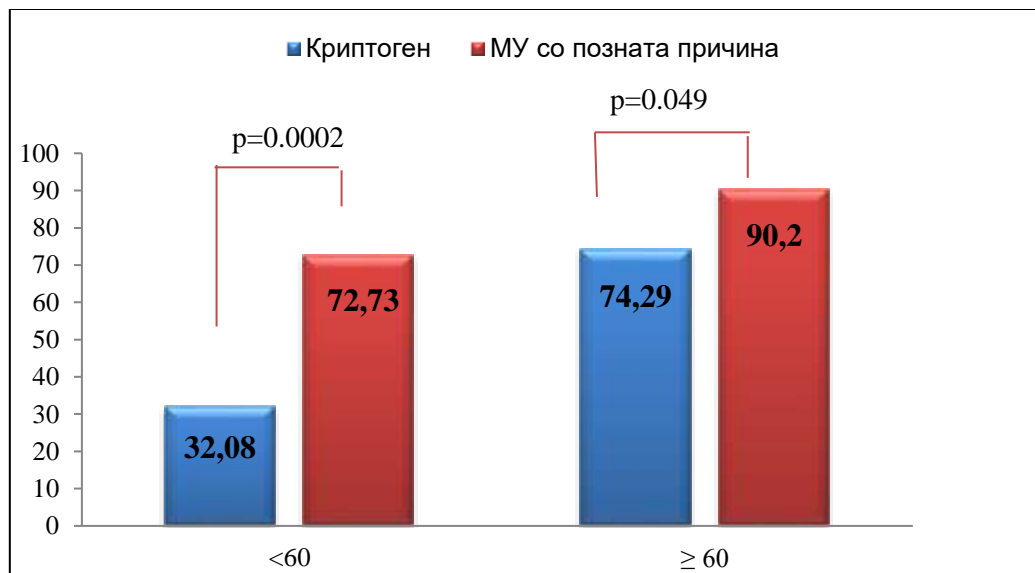
Артериска хипертензија (ХТА) имаа 32.08% пациенти со криптоген МУ/ТИА и 72.73% пациенти со МУ/ТИА со позната причина во младата возрасна група, 74.29% пациенти со криптоген мозочен удар и 90.2% пациенти со мозочен удар со позната причина во старата возрасна група. Почестата застапеност на ХТА меѓу пациентите со МУ/ТИА со позната причина во однос на оние со криптоген МУ/ТИА се потврди како сигнификантна во младата возрасна група за $p=0.00024$, во старата возрасна група за $p=0.049$ (табела 7, слика 9).

Табела 7. Застапеност на артериска хипертензија кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија во двете возрасни групи

Table 7. Prevalence of arterial hypertension in patients with cryptogenic and stroke/TIA of known etiology in both age groups

Возрасна група (години)	Артериска хипертензија	Мозочен удар/ТИА			p-level
		n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)	
< 60	да	41	17 (32.08)	24 (72.73)	$X^2=13.5$ *** $p=0.00024$
	не	45	36 (67.92)	9 (27.27)	
≥ 60	да	72	26 (74.29)	46 (90.2)	$X^2=3.85$ * $p=0.049$
	не	14	9 (25.71)	5 (9.8)	

X^2 (Chi-square test), *sig $p<0.05$; **sig $p<0.0001$



Слика 9. Графички приказ на застапеност на ХТА во зависност од етиолошката класификација на МУ/ТИА во двете возрасни групи
Figure 9. Graphical representation of the prevalence of HTA depending on the etiological classification of MI/TIA in both age groups

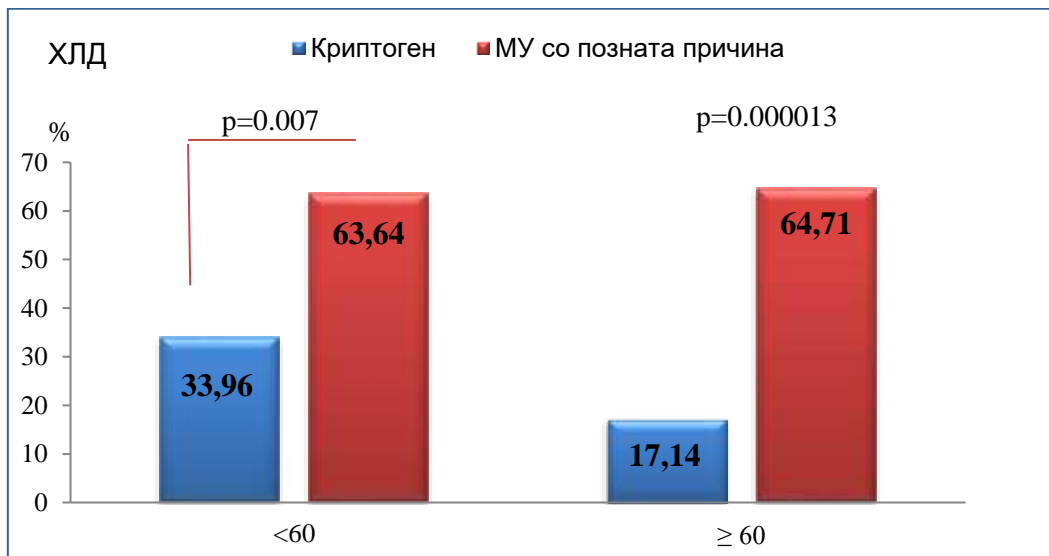
Статистичка сигнификантна разлика се потврди во дистрибуција на хиперлипидемија/дислипидемија меѓу пациенти со криптоген и МУ/ТИА со позната причина, во двете возрастни групи ($p=0.0072$ и $p=0.000013$, соодветно). Пациентите со МУ/ТИА со позната причина од двете возрастни групи значајно почесто од пациентите со криптоген МУ/ТИА имаа хиперлипидемија/дислипидемија: (63.64% vs 33.96% и 64.71% vs 17.14%, соодветно пациенти на возраст 18-59 години и пациенти на 60 годишна возраст и постари) (табела 8, слика 10).

Табела 8. Застапеност на хиперлипидемија кај пациентите со криптоген и МУ со позната етиологија во двете возрастни групи

Table 8. Prevalence of hyperlipidemia in patients with cryptogenic and stroke of known etiology in both age groups

Возрасна група (години)	Хиперлипидемија /дислипидемија	Мозочен удар			p-level
		n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)	
< 60	да	39	18 (33.96)	21 (63.64)	$X^2=7.2$ ** $p=0.0072$
	не	47	35 (66.04)	12 (36.36)	
≥ 60	да	39	6 (17.14)	33 (64.71)	$X^2=18.95$ *** $p=0.000013$
	не	47	29 (82.86)	18 (35.29)	

X^2 (Chi-square test), **sig $p<0.01$; ***sig $p<0.0001$



Слика 10. Графички приказ на зачестеност на хиперлипидемија/дислипидемија во зависност од етиолошката класификација на МУ/ТИА во двете возрастни

Figure 10. Graphical representation of the incidence of hyperlipidemia/dyslipidemia depending on the etiological classification of stroke/TIA in both adults

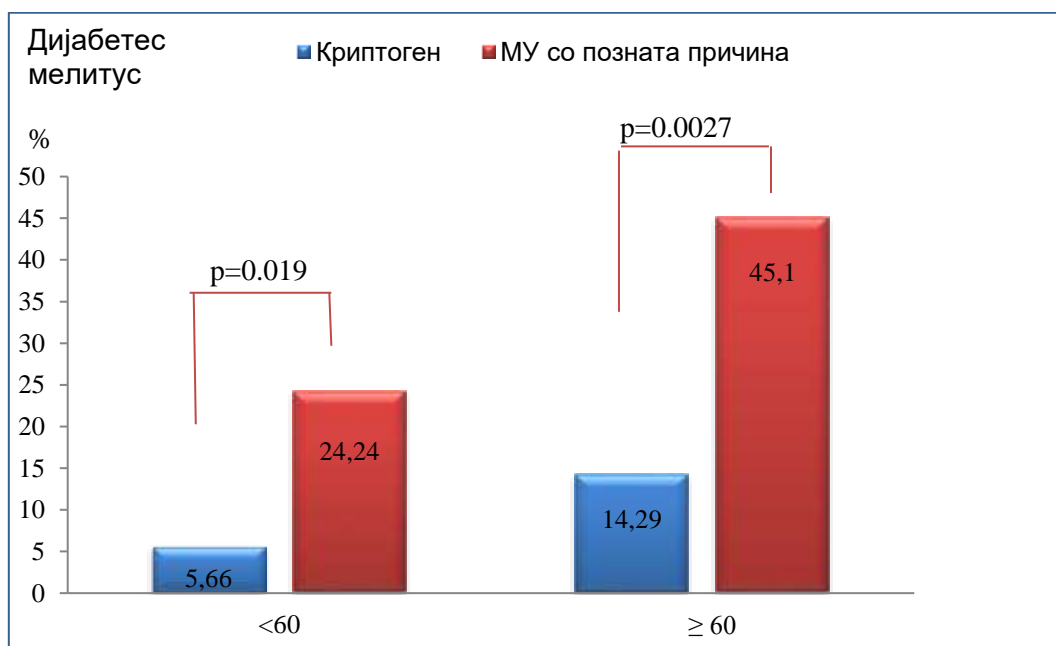
Во двете возрастни групи дијабетес мелитус имаа сигнификантно почесто пациентите со МУ/ТИА со позната причина во однос на пациентите со криптоген МУ/ТИА: 24.24% vs 5.66%, $p=0.019$ во возрастната група 18-59 години; 45.1% vs 14.29%, $p=0.0027$ во возрастната група на пациенти на 60 годишна возраст и постари (табела 9, слика 11).

Табела 9. Застапеност на дијабетес мелитус кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија во двете возрастни групи

Table 9. Prevalence of diabetes mellitus in patients with cryptogenic stroke/TIA of known etiology in both age groups

Возрасна група (години)	ДМ	Мозочен удар/ТИА			p-level
		n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)	
< 60	да	11	3 (5.66)	8 (24.24)	Fisher's exact test * $p=0.019$
	не	75	50 (94.34)	25 (75.76)	
≥ 60	да	28	5 (14.29)	23 (45.1)	$X^2=8.97$ ** $p=0.0027$
	не	58	30 (85.71)	28 (54.9)	

X^2 (Chi-square test), *sig $p<0.05$; **sig $p<0.01$



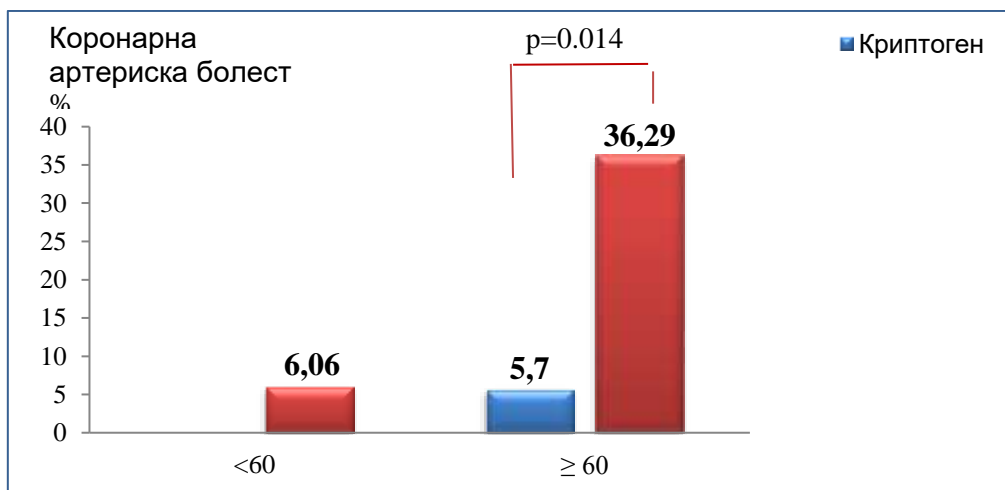
Слика 11. Графички приказ на зачестеност на дијабетес мелитус кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина во двете возрастни групи
Figure 11. Graphical representation of the incidence of diabetes mellitus in patients with cryptogenic and stroke/TIA with a known cause in both age groups

Во младата адултна возрасна група само двајца пациенти од групата на пациенти со МУ/ТИА со позната причина имаа историја за артериска коронарна болест и ниту еден од групата на пациенти со криптоген МУ/ТИА. Немаше статистичка сигнификантна разлика за присуството на коронарна артериска болест меѓу пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина ($p=0.14$) (табела 8). Во старата адултна возрасна група, пациентите со МУ/ТИА со позната причина значајно почесто од пациентите со криптоген МУ/ТИА имаа артериска коронарна болест (35.29% vs 5.71%; $p=0.0014$) (табела 10, слика 12).

Табела 10. Застапеност на артериска коронарна болест кај пациентите со криптоген и МУ со позната етиологија во двете возрасни групи
Table 10. Prevalence of coronary artery disease in patients with cryptogenic and stroke of known etiology in both age groups

Возрасна група (години)	Артериска коронарна болест	Мозочен удар/ТИА			p-level
		n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)	
< 60	да	2	0	2 (6.06)	Fisher's exact test $p=0.14$
	не	84	53 (100)	31 (93.94)	
≥ 60	да	20	2 (5.71)	18 (35.29)	$\chi^2=10.17$ $**p=0.0014$
	не	66	33 (94.29)	33 (64.71)	

χ^2 (Chi-square test), **sig $p<0.01$



Слика 12. Графички приказ на зачестеност на коронарна артериска болест во зависност од етиолошката класификација на МУ/ТИА во двете возрасни групи
Figure 12. Graphical representation of the incidence of coronary artery disease depending on the etiological classification of stroke/TIA in both age groups

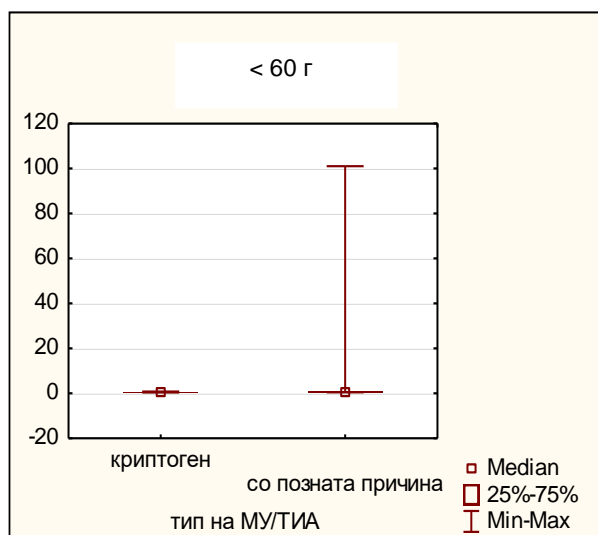
Дебелината на интима медија (ИМ) на каротидните артерии имаше сигнификантно различни вредности меѓу пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија во двете возрастни групи ($p=0.000135$ и $p=0.000012$, соодветно во младата и стара адултна возрастна група). Во двете возрастни групи, вредноста на интима медија беше сигнификантно пониска кај пациентите со криптоген МУ/ТИА. Во возрастната група помлади од 60 години, дебелината на ИМ имаше просечна вредност од 0.55 ± 0.1 и 0.55 ± 0.1 , соодветно кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина; во возрастната група на пациенти на 60 години и постари, ИМ имаше просечна вредност од 0.67 ± 0.1 и 0.78 ± 0.1 , соодветно кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина (табела 11, слика 13, 13а).

Табела 11. Deskriptivni parametri na debelinata na intima mediја кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија во двете возрастни групи

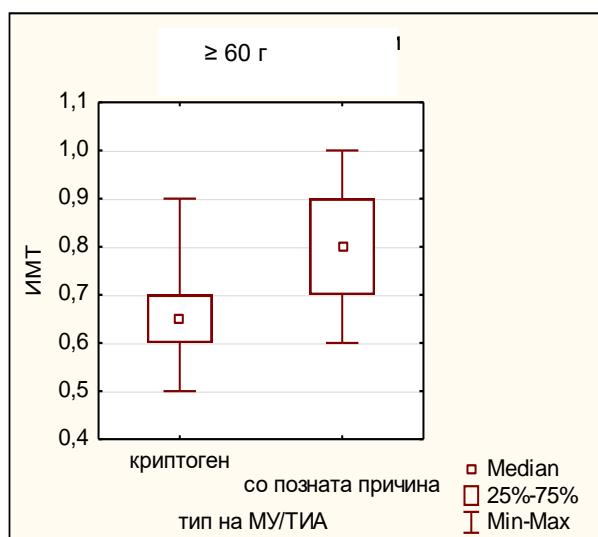
Table 11. Descriptive parameters of intima media thickness in patients with cryptogenic and stroke/TIA of known etiology in both age groups

Возрастна група (години)	статистички параметри Дебелина на ИМ	Мозочен удар		p-level
		криптоген	со позната причина	
< 60	n	53	33	Z=3.8 ***p=0.000135
	mean \pm SD	0.55 ± 0.1	0.74 ± 0.175	
	min- max	0.4 – 0.8	0.45 – 1.01	
	median (IQR)	0.5 (0.5 – 0.6)	0.7 (0.55 – 0.9)	
≥ 60	n	35	51	Z=4.4 ***p=0.000012
	mean \pm SD	0.67 ± 0.1	0.78 ± 0.1	
	min- max	0.5 – 0.6	0.6 – 1	
	median (IQR)	0.65(0.6 – 0.7)	0.8 (0.7 – 0.9)	

Z (Mann-Whitney test); ***sig $p < 0.0001$



Слика 13. Медијана на дебелина на интима медија кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија во помладата возрасна група
Figure 13. Median intima-media thickness in patients with cryptogenic and stroke/TIA with known etiology in the younger age group



Слика 13а. Медијана на дебелината на интима медија кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија во постарата возрасна група
Figure 13a. Median intima-media thickness in patients with cryptogenic and stroke/TIA of known etiology in the older age group

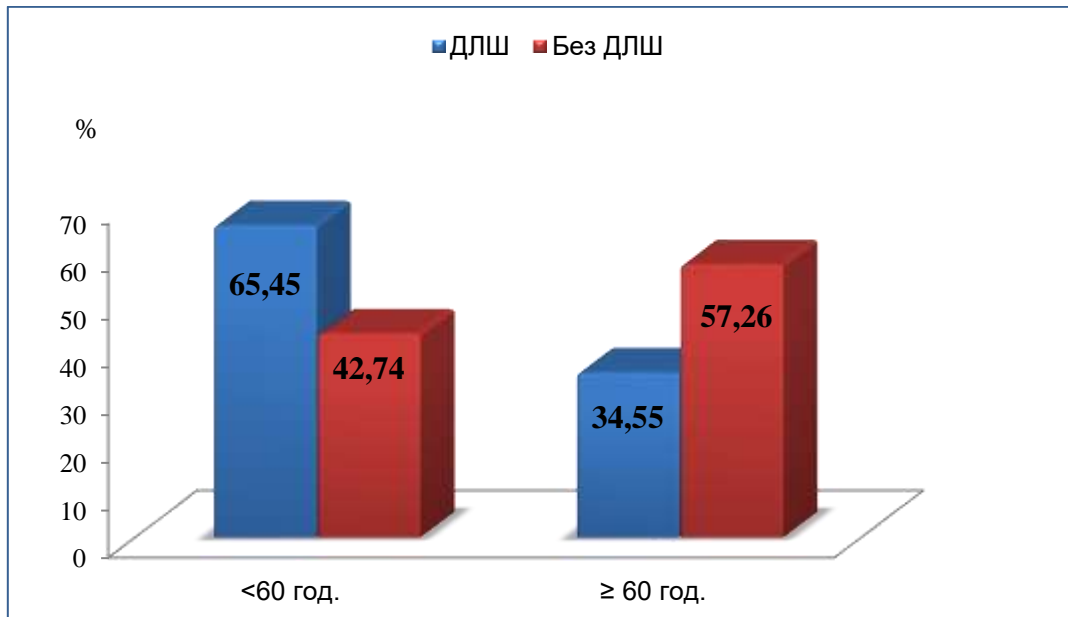
Во однос на присуството на PFO, детектиран преку ДЛШ со ТККД - меурчиња, сигнификантно почесто беше детектиран кај пациентите со МУ/ТИА на возраст < 60 години споредено со пациентите ≥ 60 годишна возраст (65.45% vs 34.55%; $p=0.0054$) (табела 12, слика 14).

Табела 12. Застапеност на детектиран ДЛШ во двете возрасни групи

Table 12. Prevalence of detected RLS in both age groups

ДЛШ	Возрасна група/години			p-level
	n	< 60 n (%)	≥ 60 n (%)	
да	55	36 (65.45)	19 (34.55)	X ² =7.7 **p=0.0054
не	117	50 (42.74)	67 (57.26)	

X² (Chi-square test), **sig p<0.01



Слика 14. Графички приказ на детектиран ДЛШ во двете возрасни групи

Figure 14. Graphical representation of detected RLS in both age groups

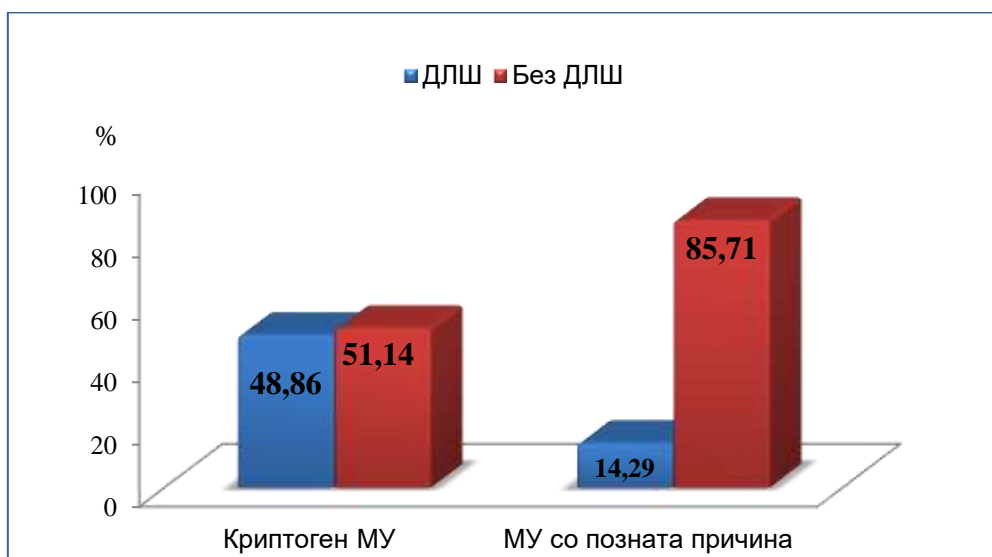
Преваленцата на детектиран ДЛШ во однос на етиолошката поделба на криптоген МУ/ТИА и МУ/ТИА со позната причина кај сите пациенти беше сигнификантно повисока кај пациентите со криптоген МУ/ТИА споредено со пациентите со позната причина за МУ/ТИА (48.86% vs 14.29%; p=0.000001) (табела 13, слика 15).

Табела 13. Преваленца на ДЛШ кај криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија

Table 13. Prevalence of RLS in cryptogenic and stroke/TIA with known etiology

ДЛШ	Мозочен удар/ТИА			p-level
	n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)	
да	55	43 (48.86)	12 (14.29)	X ² =23.6 ***p=0.000001
не	117	45 (51.14)	72 (85.71)	

X² (Chi-square test), ***sig p<0.0001



Слика 15. Графички приказ на детектиран ДЛШ кај сите пациенти со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија

Figure 15. Graphical representation of detected RLS in all patients with cryptogenic and MI/TIA of known etiology

Сигнификантно повисока преваленца на детектиран ДЛШ кај пациентите со криптоген МУ/ТИА наспроти пациентите со МУ/ТИА со позната причина беше регистрирана во двете возрасни групи ($p < 0.0001$). (табела 14, слика 16)

Во возрасната група од 18 - 59 години ДЛШ беше детектиран кај 56.6% и 18.18%, соодветно пациенти со криптоген и МУ/ТИА со позната причина.

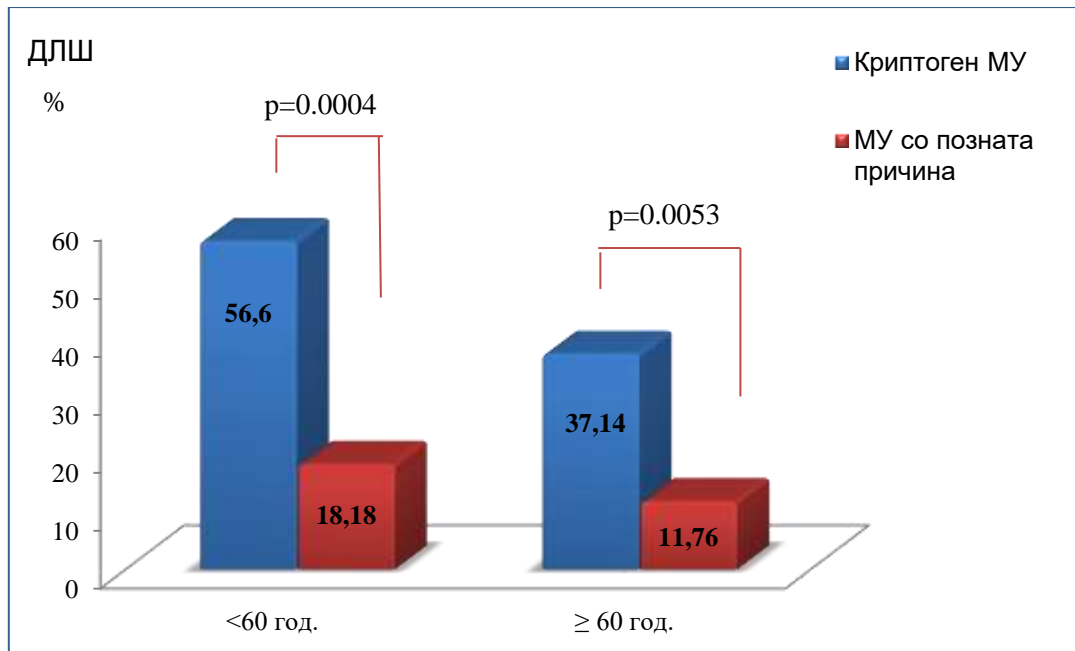
Во возрасната група на пациенти со 60 години и постари, ДЛШ беше детектиран кај 37.14% и 11.76%, соодветно пациенти со криптоген и МУ/ТИА со позната причина (табела 14, слика 16).

Табела 14. Застапеност на ДЛШ во однос на етиолошката причина за МУ/ТИА во двете возрасни групи

Table 14. Prevalence of RLS in relation to the etiological cause of stroke/TIA in both age groups

Возрасна група (години)	ДЛШ	Мозочен удар			p-level
		n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)	
< 60	да	36	30 (56.6)	6 (18.18)	$X^2=12.3$ $**p=0.0004$
	не	50	23 (43.4)	27 (81.82)	
≥ 60	да	19	13 (37.14)	6 (11.76)	$X^2=7.8$ $**p=0.0053$
	не	67	22 (62.86)	45 (88.24)	

X^2 (Chi-square test), $**sig p < 0.01$



Слика 16. Графички приказ на преваленца на детектиран ДЛШ кај пациенти со криптоген и МУ/ТИА со позната етиологија во двете возрасни групи
Figure 16. Graphical representation of the prevalence of detected RLS in patients with cryptogenic and stroke/TIA with known etiology in both age groups

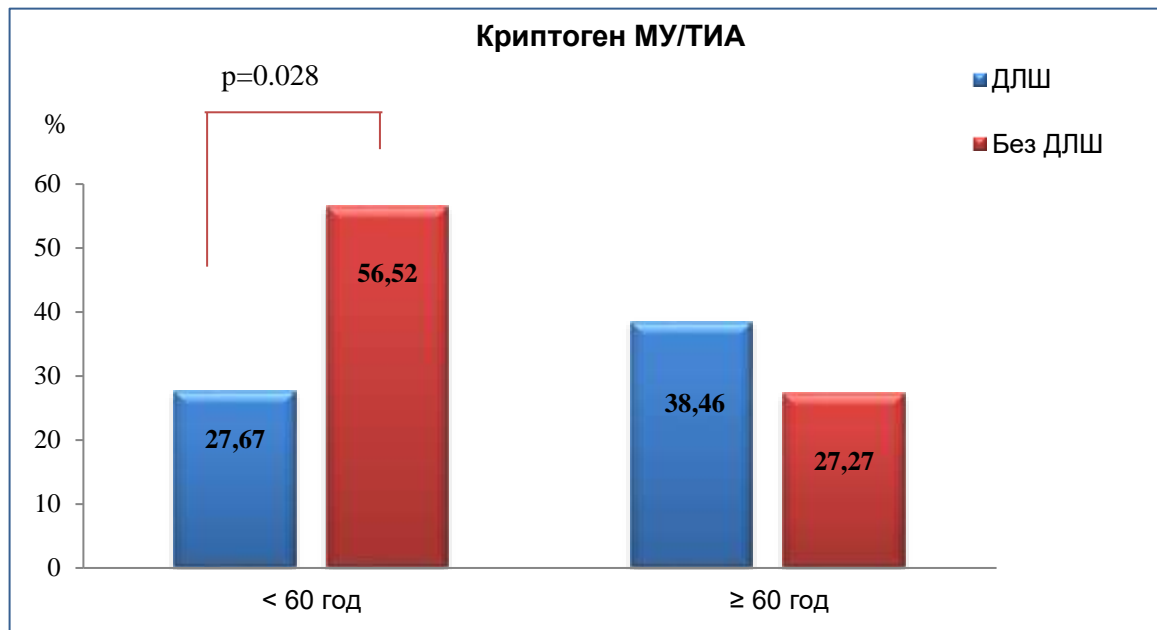
Меѓу пациентите со и без ДЛШ беше потврдена статистички сигнификантна разлика во пушачкиот статус кај младата адултна возрасна група со криптоген МУ/ТИА ($p=0.028$), но не и кај старата адултна возрасна група со криптоген МУ/ТИА ($p=0.49$). Во возрасната група < 60 години со криптоген МУ/ТИА, пациентите со ДЛШ беа значајно поретко пушачи (26.67% vs 56.52%) (табела 15, слика 17).

Табела 15. Пушачки статус на пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 15. Smoking status of patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	Пушачи	Д-Л шант			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	да	21	8 (26.67)	13 (56.52)	$X^2=4.85$ * $p=0.028$
	не	32	22 (73.33)	10 (43.48)	
≥ 60	да	11	5 (38.46)	6 (27.27)	$X^2=0.47$ $p=0.49$
	не	24	8 (61.54)	16 (72.73)	

X^2 (Chi-square test), *sig $p<0.05$



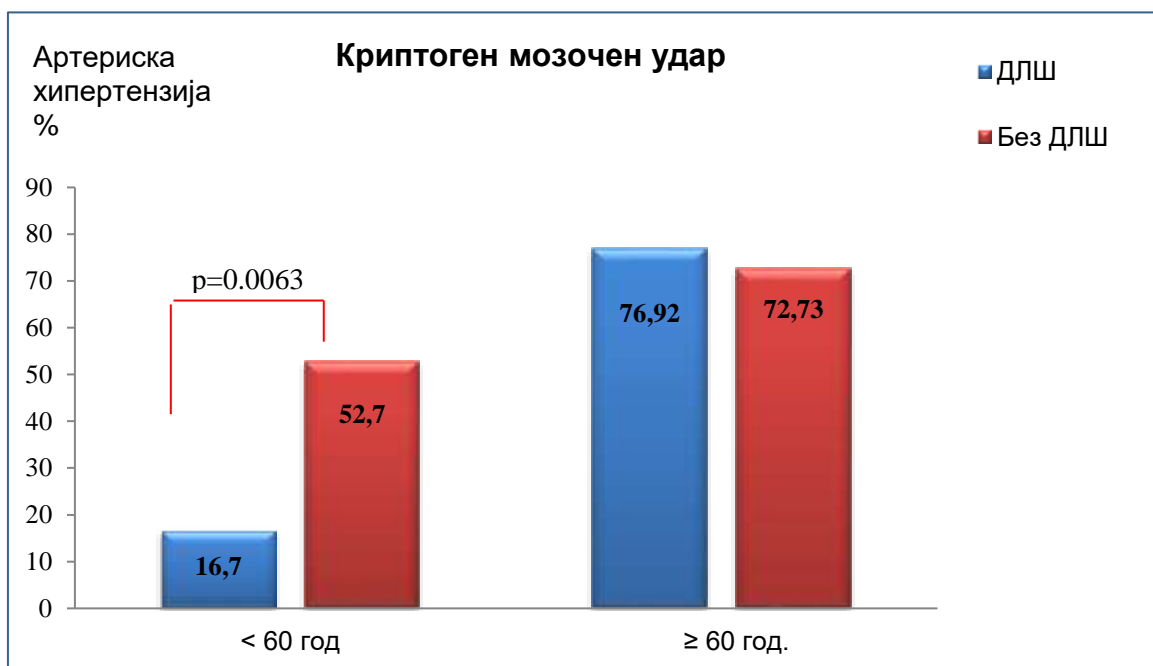
Слика 17. Графички приказ на зачестеност на пушачи кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи
Figure 17. Graphical representation of the prevalence of smokers in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Во младата адултна возрасна група со криптоген МУ/ТИА, артериска хипертензија имаа значајно поретко пациентите без ДЛШ (16.67% vs 52.17%; $p=0.0061$). Во возрасната група на 60 годинишна возраст и постари со криптоген МУ/ТИА, слична беше застапеноста на артериска хипертензија помеѓу пациенти со и без ДЛШ (76.92% vs 72.73%, $p=1.0$) (табела 16, слика 18).

Табела 16. Застапеност на артериска хипертензија кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи
Table 16. Prevalence of arterial hypertension in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	Артериска хипертензија	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	да	17	5 (16.67)	12 (52.17)	$X^2=7.5$ ** $p=0.0061$
	не	36	25 (83.33)	11 (47.83)	
≥ 60	да	26	10 (76.92)	16 (72.73)	Fisher's exact test $p=1.0$
	не	9	3 (23.08)	6 (27.27)	

X^2 (Chi-square test), **sig $p<0.01$



Слика 18. Графички приказ на зачестеност на артериска хипертензија кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи
Figure 18. Graphical representation of the incidence of arterial hypertension in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

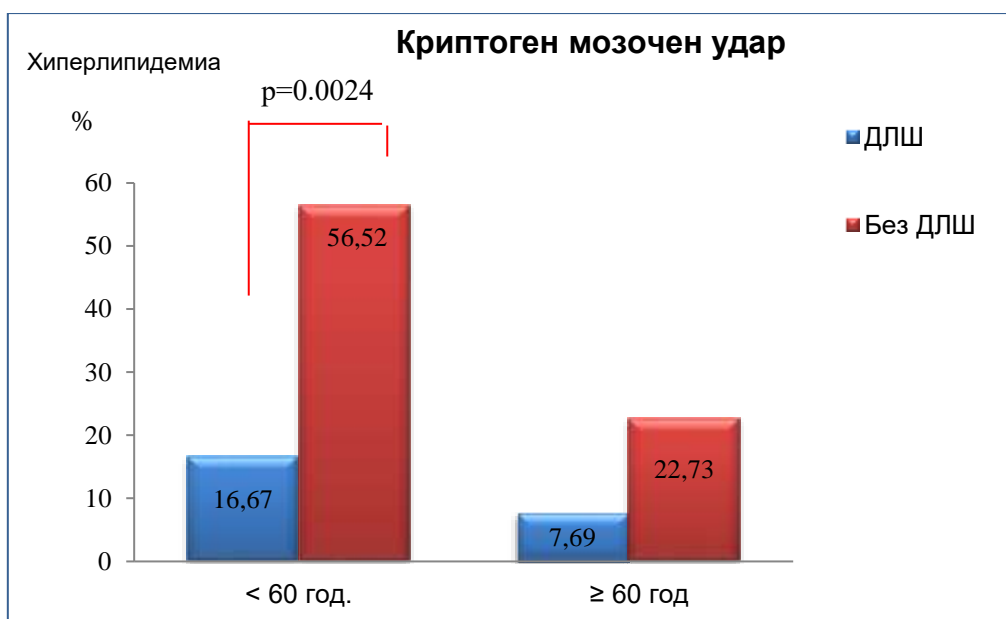
Хиперлипидемија/дислипидемија имаа сигнификантно поретко пациентите со ДЛШ од помладата возрасна група со криптоген МУ/ТИА (16.67% vs 56.52%; $p=0.0024$) и несигнификантно поретко пациентите од постарата возрасна група со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА (7.69% vs 22.73%; $p=0.38$) (табела 17, слика 19).

Табела 17. Застапеност на хиперлипидемија/дислипидемија кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 17. Prevalence of hyperlipidemia/dyslipidemia in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	Хиперлипидемија /дислипидемија	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	да	18	5 (16.67)	13 (56.52)	$\chi^2=9.2$ ** $p=0.0024$
	не	35	25 (83.33)	10 (43.48)	
≥ 60	да	6	1 (7.69)	5 (22.73)	Fisher's exact test $p=0.38$
	не	29	12 (92.31)	17 (77.27)	

χ^2 (Chi-square test), **sig $p<0.01$



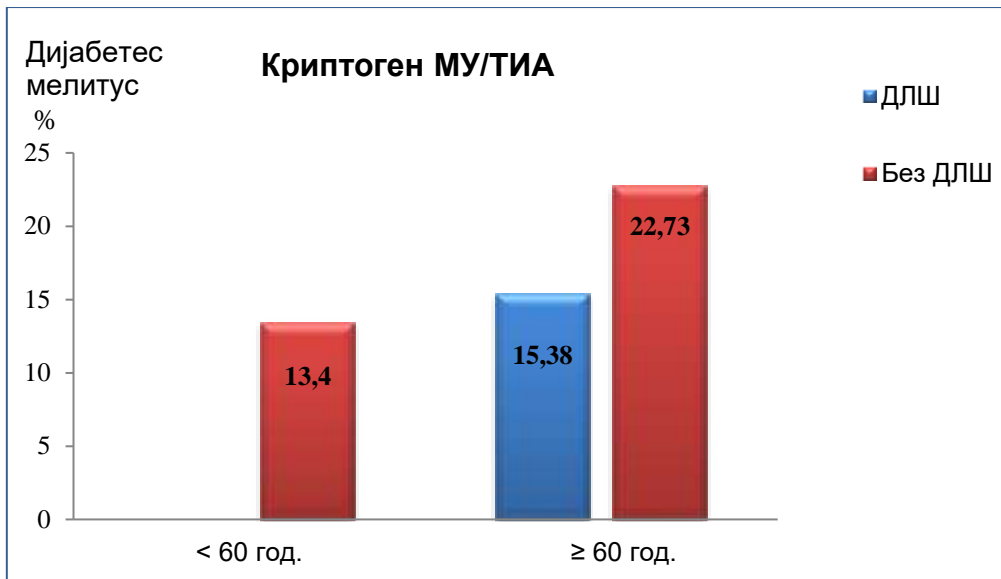
Слика 19. Графички приказ на зачестеност на хиперлипидемија/дислипидемија кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи
Figure 19. Graphical representation of the incidence of hyperlipidemia/dyslipidemia in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на дијабетес мелитус во зависност од присутен/отсутен ДЛШ во групата од 18 до 59 години со криптоген МУ/ТИА ($p=0.076$) и во групата на 60 годишна возраст и постари со криптоген МУ/ТИА ($p=1.0$) (табела 18, слика 20).

Табела 18. Застапеност на дијабетес мелитус кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи
Table 18. Prevalence of diabetes mellitus in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група	Дијабетес мелитус	Д-Л шант			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	да	3	0	3 (13.04)	$p=0.076$
	не	50	30 (100)	20 (86.96)	
≥ 60	да	5	2 (15.38)	3 (13.64)	$p=1.0$
	не	30	11 (84.62)	19 (86.36)	

p (Fisher's exact test)



Слика 20. Графички приказ на зачестеност на дијабетес мелитус кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи
Figure 20. Graphical representation of the incidence of diabetes mellitus in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Во возрасната група од 18-59 години со криптоген МУ/ТИА не беа регистрирани пациенти со коронарна артериска болест, додека во возрасната група со 60 години и постари со криптоген МУ/ТИА двајца пациенти без присутен ДЛШ имаа историја за присутна коронарна артериска болест (табела 19).

Табела 19. Застапеност на коронарна артериска болест кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во возрасната група со 60 годишна возраст и постари
Table 19. Prevalence of coronary artery disease in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the age group 60 years and older

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	Коронарна артериска болест	Д-Л шант			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
≥ 60	да	2	0	2 (9.09)	Fisher's exact test p=0.52
	не	33	13 (100)	20 (90.91)	

χ^2 (Chi-square test)

Во младата возрасна група пациенти помлади од 60 годишна возраст со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имаа сигнификантно пониски вредности на дебелината на ИМ на каротидната артерија од пациентите без ДЛШ (p=0.038).

Просечната вредност на дебелината на ИМ изнесуваше 0.53 ± 0.08 кај пациентите со ДЛШ и 0.59 ± 0.1 кај пациентите без ДЛШ (Табела 20, слика 21).

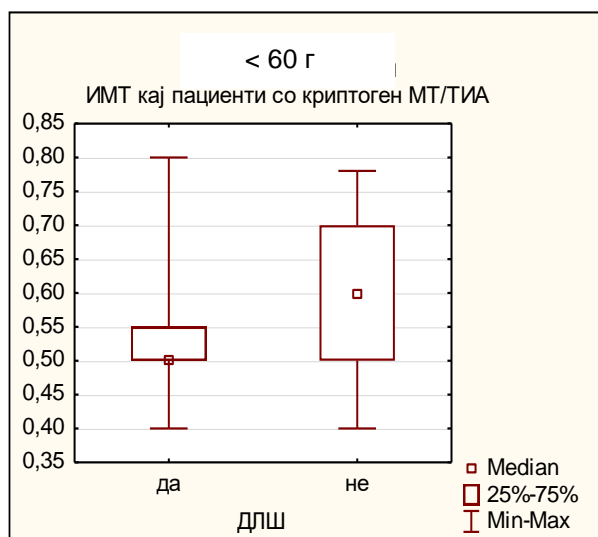
Во старата возрасна група не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во вредноста на ИМ меѓу пациентите со криптоген МУ со и без ДЛШ ($p=0.79$) (табела 20, слика 21а).

Табела 20. Дескриптивни параметри на дебелината на интима медија кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 20. Descriptive intima-media thickness parameters in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА				
Возрасна група (години)	статистички параметри Дебелина на ИМ	ДЛШ		p-level
		да	не	
< 60	n	30	23	Z=2.08 *p=0.038
	mean \pm SD	0.53 ± 0.08	0.59 ± 0.1	
	min- max	0.4 – 0.8	0.4 – 0.78	
	median (IQR)	0.5 (0.5 – 0.55)	0.6 (0.5 – 0.7)	
≥ 60	n	13	22	Z=0.26 p=0.79
	mean \pm SD	0.66 ± 0.1	0.67 ± 0.1	
	min- max	0.5 – 0.8	0.5 – 0.9	
	median (IQR)	0.65 (0.6 – 0.7)	0.67 (0.6 – 0.76)	

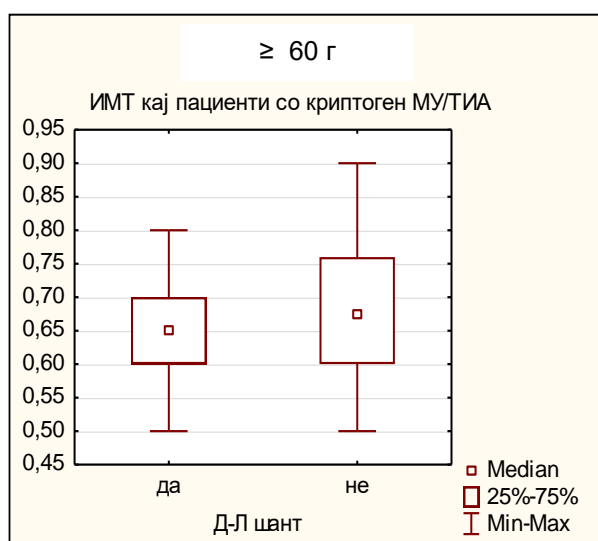
Z (Mann-Whitney test), *sig $p < 0.05$



ИМТ- интима медија комплекс

Слика 21. Медијана на дебелината на интима медија кај пациенти со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во младата возрасна група

Figure 21. Median intima-media thickness in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the young age group



ИМТ- интима медија комплекс

Слика 21а. Медијана на дебелината на интима медија кај пациенти со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во старата возрасна група

Figure 21a. Median intima-media thickness in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the old age group

Во табела 21 прикажани се резултатите од униваријантната и мултиваријантна логистичка регресиона анализа за детерминирање на прогностичката вредност за присуството на ДЛШ кај криптогениот МУ/ТИА наспроти МУ/ТИА со позната причина.

Во неприлагодената униваријантна регресиона анализа odds ratio за пациентите помлади од 60 години беше 5.870 (95% Confidence interval 2.079 – 16.574, $p < 0.0001$), во прилагодената регресиона анализа беше 4.012 (95% Confidence interval 1.323 – 12.171, $p = 0.014$), што покажува дека пациентите помлади од 60 години со криптоген МУ/ТИА споредено со оние со МУ/ТИА со позната етиологија имаат за околу 4 пати поголема веројатност за присуство на ДЛШ. Во неприлагодената униваријантна регресиона анализа odds ratio за пациентите на 60 годишна возраст и постари беше помал - 4.432 (95% Confidence interval 1.485 – 13.228, $p = 0.008$), во прилагодената регресиона анализа беше 3.197 (95% Confidence interval 1.140 – 10.877, $p = 0.037$), што покажува дека пациентите на 60 годишна возраст и постари со криптоген МУ/ТИА споредено со оние со МУ/ТИА со позната етиологија имаат за околу 3 пати поголема веројатност за присутен ДЛШ.

Мултиваријантната анализа покажа дека присуството на ДЛШ е независно асоциран со криптогениот МУ/ТИА во двете групи (табела 21).

Табела 21. Бинарна логистичка регресиона анализа за ДЛШ

Table 21. Binary logistic regression analysis for RLS

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	p	Odds ratio	95% CI for Exp (B)		p	Odds ratio	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Сите Мозочен удар криптоген МУ	реф гр. МУ со позната причина 0.000	5.733	2.734	12.021	0.001 8.653	3.949	1.802	
< 60 Мозочен удар криптоген МУ	реф гр. МУ со позната причина 0.001	5.870	2.079	16.574	0.014 12.171	4.012	1.323	
≥ 60 Мозочен удар криптоген МУ	реф гр. МУ со позната причина 0.008	4.432	1.485	13.228	0.037 10.877	3.197	1.140	

Odds Ratio за присуство на ДЛШ меѓу пациентите со криптоген МУ/ТИА наспроти оние со МУ/ТИА со позната причина

Odds Ratio беше прилагоден за возраста, артериска хипертензија, коронарна артериска болест

Локализацијата на МУ/ТИА, односно дали истиот е во предната, каротидна васкуларна територија или во задната, вертебро-базиларна васкуларна територија беше утврдено врз основа на имиџинг испитувањата кај пациентите со МУ и клиничката слика кај пациентите со ТИА.

Криптогениот МУ/ТИА во младата возрасна група (18-59 години) беше локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација кај 60% пациенти со и 30.43% пациенти без ДЛШ, во предна, каротидна циркулација кај 40% пациенти со и 69.57% пациенти без ДЛШ (табела 22, слика 22).

Овие опишани разлики се потврдија како статистички сигнификантни, криптогениот МУ/ТИА со ДЛШ беше почесто локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација ($p=0.03$).

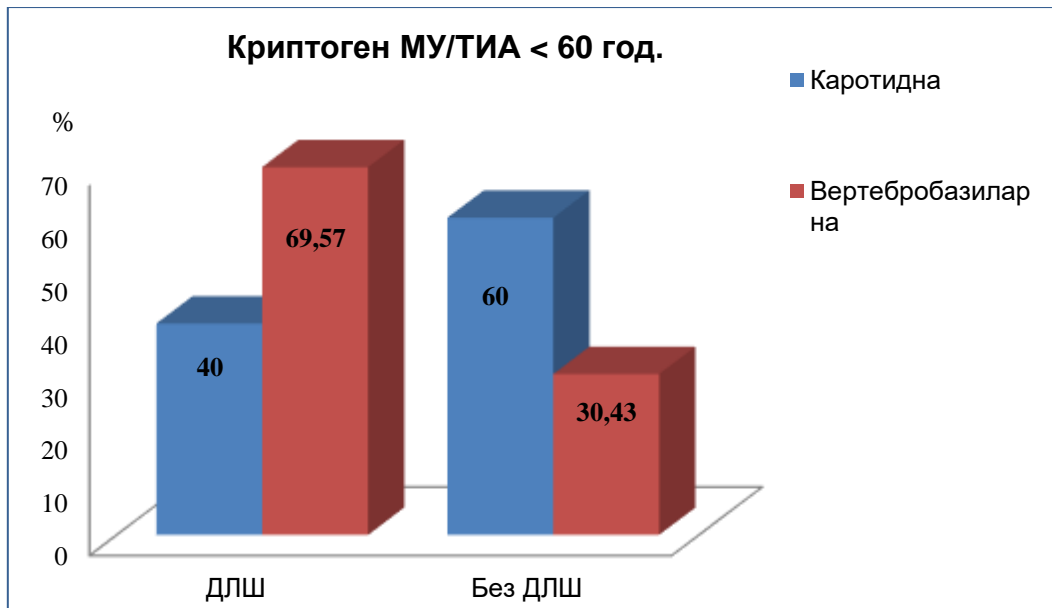
Во старата возрасна група, криптогените МУ/ТИА со ДЛШ значајно почесто беа локализирани во задна циркулација споредено со МУ/ТИА без ДЛШ (76.92% vs 13.64%; $p=0.00031$). Локализација во предна циркулација во оваа возрасна група имаа 23.08% криптогени МУ со и 86.36% без ДЛШ (табела 22, слика 22а).

Табела 22. Локализација на мозочниот удар кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

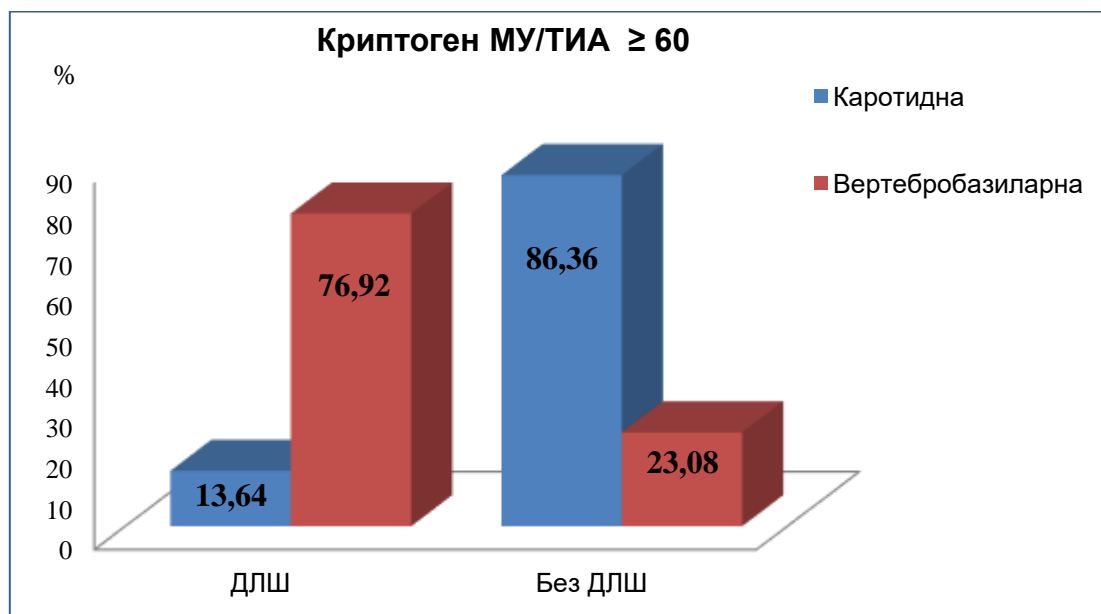
Table 22. Localization of stroke in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	локализација	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	задна	25	18 (60)	7 (30.43)	$X^2=4.56$ $p=0.03$
	предна	28	12 (40)	16 (69.57)	
≥ 60	задна	13	10 (76.92)	3 (13.64)	Fisher's exact *** $p=0.00031$
	предна	22	3 (23.08)	19 (86.36)	

X^2 (Chi-square test), *sig $p<0.05$



Слика 22. Графички приказ на локализацијата на МУ/ТИА кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ кај возрасна група < 60 години
Figure 22. Graphical representation of the localization of stroke/TIA in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the age group < 60 years



Слика 22а. Графички приказ на локализацијата на МУ/ТИА кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во возрасната група ≥ 60 години
Figure 22а. Graphical representation of the localization of stroke/TIA in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the age group ≥ 60 years

МУ/ТИА со позната етиологија со и без ДЛШ не се разликуваа сигнификантно во однос на локализацијата во двете возрастни групи ($p > 0.05$). Во младата возрастна група во предна циркулација беа локализирани незначајно почесто МУ со позната причина со ДЛШ (66.67% vs 40.74%), во задна циркулација незначајно почесто МУ без ДЛШ (55.56% vs 33.33%). Во старата возрастна група МУ со позната причина со и без ДЛШ беа најчесто локализирани во предна циркулација (66.67% vs 68.89%) (табела 23).

Табела 23. Локализација на МУ кај пациентите со позната причина за МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрастни групи

Table 23. Localization of stroke in patients with a known cause of stroke/TIA and RLS in both age groups

МУ/ТИА со позната причина					
Возрасна група (години)	локализација	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	задна	17	2 (33.33)	15 (55.56)	Fisher's exact p=0.039
	предна	15	4 (66.67)	12 (44.44%)	
≥ 60	задна	16	2 (33.33)	14 (31.11)	Fisher's exact p=1.0
	предна	35	4 (66.67)	31 (68.89)	

χ^2 (Chi-square test)

NIHNS скалата имаше различни вредности кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и МУ/ТИА со позната причина, статистички сигнификантно понизок скор кај пациентите со криптоген МУ/ТИА наспроти пациентите со МУ/ТИА со позната причина во двете возрастни групи, помладата и постарата возрастна група ($p=0.01$ и $p=0.00452$, соодветно). Просечниот NIHNS скор имаше вредност од 5.49 ± 2.6 и 6.47 ± 2.3 , соодветно кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина кај пациентите помлади од 60 години. Во возрастната група пациенти на 60 години и постари, просечниот NIHNS скор имаше вредност од 6.20 ± 1.9 и 7.28 ± 1.8 , соодветно кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина (табела 24). Во табела 25 и слика 23 прикажана е дистрибуцијата на скоровите од NIHSS скалата за проценка на тежината на МУ/ТИА кај пациентите со криптоген МУ/ТИА со и без ДЛШ од двете возрастни групи.

Табела 24. Компарација на NIHSS скорот помеѓу пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина

Table 24. Comparison of NIHSS score between the patients with cryptogenic vs stroke/TIA of known cause

Возрасна група (години)	статистички параметри NIHSS			p-level
		Криптоген МУ/ТИА	МУ со позната причина	
< 60	n	53	33	Z= 2.126 p=0.01
	mean ± SD	5.49 ± 2.6	6.47 ± 2,3	
	min- max	2 – 14	2 – 12	
	median (IQR)	5 (4 – 4)	6 (4 – 7)	
≥ 60	n	35	51	Z=2.843 **p=0.00452
	mean ± SD	6.20 ± 1.9	7.28 ± 1.8	
	min- max	3 – 10	3 – 12	
	median (IQR)	6 (5 – 8)	7 (5 – 10)	

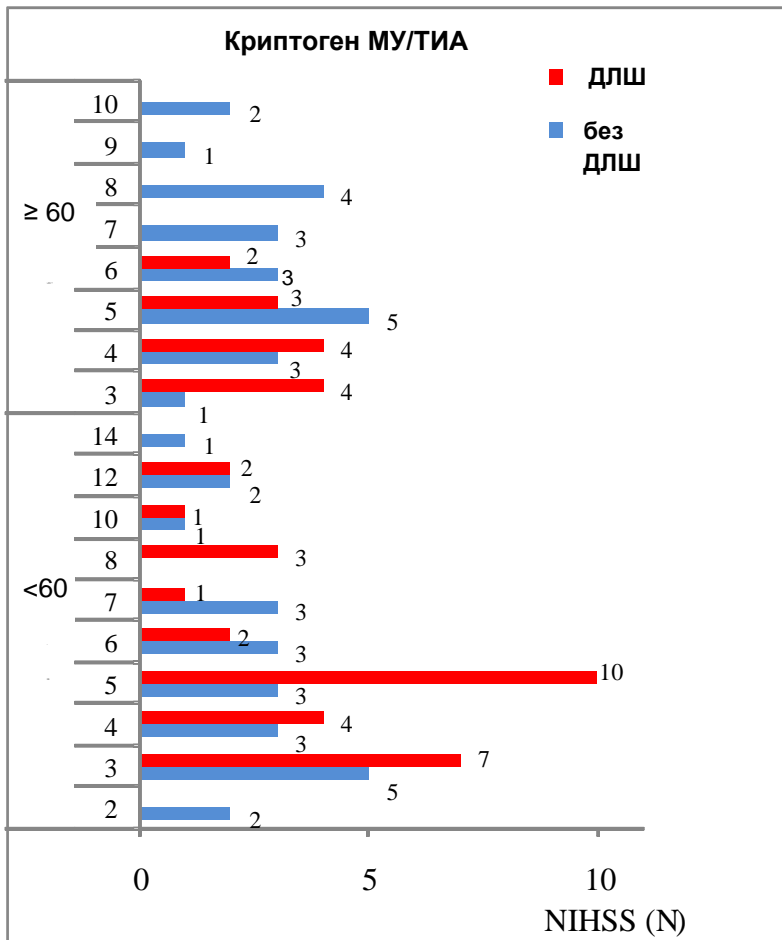
Z (Mann-Whitney test), **sig p<0.01

Табела 25. NIHSS скор кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 25. NIHSS score in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА				
Возрасна група (години)	NIHSS скор	ДЛШ		
		n	да n (%)	не n (%)
< 60	2	2	0	2 (8.7)
	3	12	7 (23.33)	5 (21.74)
	4	7	4 (13.33)	3 (13.04)
	5	13	10 (33.33)	3 (13.04)
	6	5	2 (6.67)	3 (13.04)
	7	4	1 (3.33)	3 (13.04)
	8	3	3 (10)	0
	10	2	1 (3.33)	1 (4.35)
	12	4	2 (6.67)	2 (8.7)
14	1	0	1 (4.35)	
≥ 60	3	5	4 (30.77)	1 (4.55)
	4	7	4 (30.77)	3 (13.64)
	5	8	3 (23.08)	5 (22.73)
	6	5	2 (15.38)	3 (13.64)
	7	3	0	3 (13.64)
	8	4	0	4 (18.18)
	9	1	0	1 (4.55)
	10	2	0	2 (9.09)

X² (Chi-square test)



Слика 23. Графички приказ на NIHSS скорот кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрастни групи

Figure 23. Graphical representation of NIHSS score in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

NIHSS скорот имаше слични вредности кај пациентите со криптоген МУ/ТИА со и без ДЛШ кај пациентите помлади од 60 годишна возраст ($p=1.0$). Просечниот NIHSS скор имаше вредност од 5.47 ± 2.5 кај пациентите со ДЛШ и 5.78 ± 3.3 кај пациентите без шант (табела 26, слика 24).

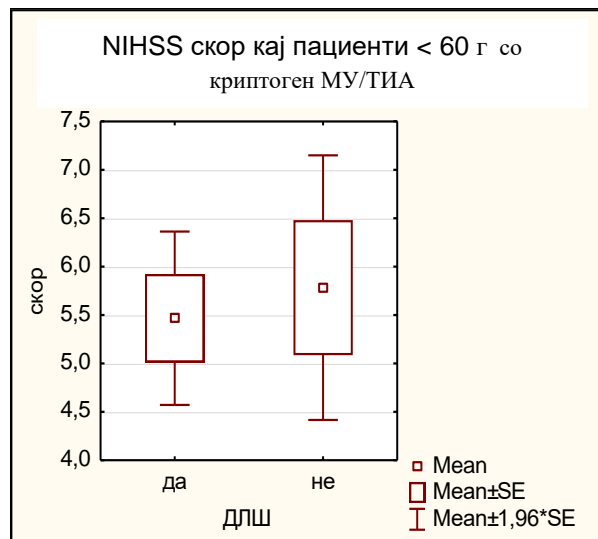
За $p=0.0018$ се потврди сигнификантно понизок NIHSS скор кај пациентите со криптоген МУ/ТИА со ДЛШ наспроти пациентите без ДЛШ во групата на пациенти на 60 годишна возраст и постари. Просечниот NIHSS скор имаше вредност од 4.23 ± 1.1 кај пациентите со ДЛШ и 6.36 ± 1.9 кај пациентите без шант (табела 26, слика 24а).

Табела 26. Дескриптивни параметри на NIHSS скалата кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрастни групи

Table 25. Descriptive parameters of the NIHSS in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

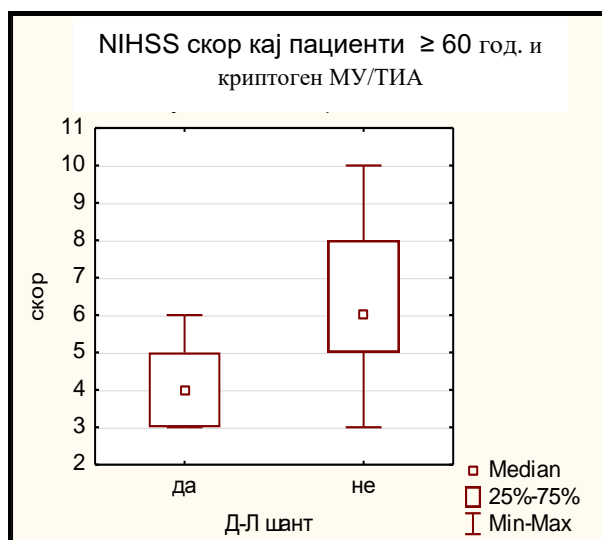
Криптоген МУ/ТИА				
Возрасна група (години)	статистички параметри NIHSS	ДЛШ		p-level
		да	не	
< 60	n	30	23	Z=0 p=1.0
	mean ± SD	5.47 ± 2.5	5.78 ± 3.3	
	min- max	3 – 12	2 – 14	
	median (IQR)	5 (4 – 6)	5 (3 – 7)	
≥ 60	n	13	22	Z=3.12 **p=0.0018
	mean ± SD	4.23 ± 1.1	6.36 ± 1.9	
	min- max	3 – 6	3 – 10	
	median (IQR)	4 (3 – 5)	6 (5 – 8)	

Z (Mann-Whitney test), **sig p<0.01



Слика 24. Просечен NIHSS скор кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во младата возрастна група

Figure 24. Mean NIHSS score in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the young age group



Слика 24а. Просечен NIHSS скор кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во старата возрасна група

Figure 24a. Mean NIHSS score in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the old age group

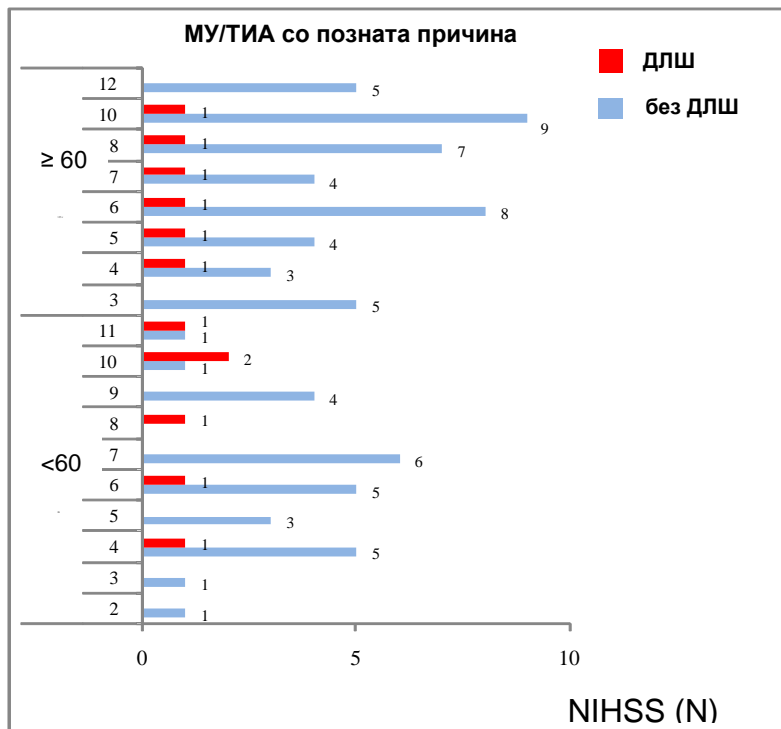
Во табела 27 и слика 25 прикажана е дистрибуцијата резултатите од NIHSS скоровите кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина, со и без ДЛШ во двете возрасни групи.

NIHSS скорот имаше слични вредности кај пациентите со мозочен удар со позната причина, со и без ДЛШ, помлади од 60 години и пациенти на 60 години и постари ($p=0.11$ и $p=0.615$, соодветно). Просечниот NIHSS скор имаше вредност од 8.33 ± 2.9 и 6.29 ± 2.3 , соодветно кај пациентите со и без ДЛШ на возраст помлади од 60 години. Во возрасната група на 60 години и постари, просечниот NIHSS скор имаше вредност од 6.67 ± 2.2 и 7.31 ± 2.8 , соодветно кај пациентите со и без Д-Л (табела 28, слика 26).

Табела 27. NIHSS скор кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 27. NIHSS score in patients with stroke/TIA of known cause and RLS in both age groups

МУ/ТИА со позната причина				
Возрасна група (години)	NIHSS	ДЛШ		
		n	да n (%)	не n (%)
< 60	2	1	0	1 (3.7)
	3	1	0	1 (3.7)
	4	6	1 (16.67)	5 (18.52)
	5	3	0	3 (11.11)
	6	6	1 (16.67)	5 (18.52)
	7	6	0	6 (22.22)
	8	1	1 (16.67)	0
	9	4	0	4 (14.81)
	10	3	2 (33.33)	1 (3.7)
	11	2	1 (16.67)	1 (3.7)
≥ 60	3	5	0	5 (11.11)
	4	4	1 (16.67)	3 (6.67)
	5	5	1 (16.67)	4 (8.89)
	6	9	1 (16.67)	8 (17.78)
	7	5	1 (16.67)	4 (8.89)
	8	8	1 (16.67)	7 (15.56)
	10	10	1 (16.67)	9 (20)
	12	5	0	5 (11.11)



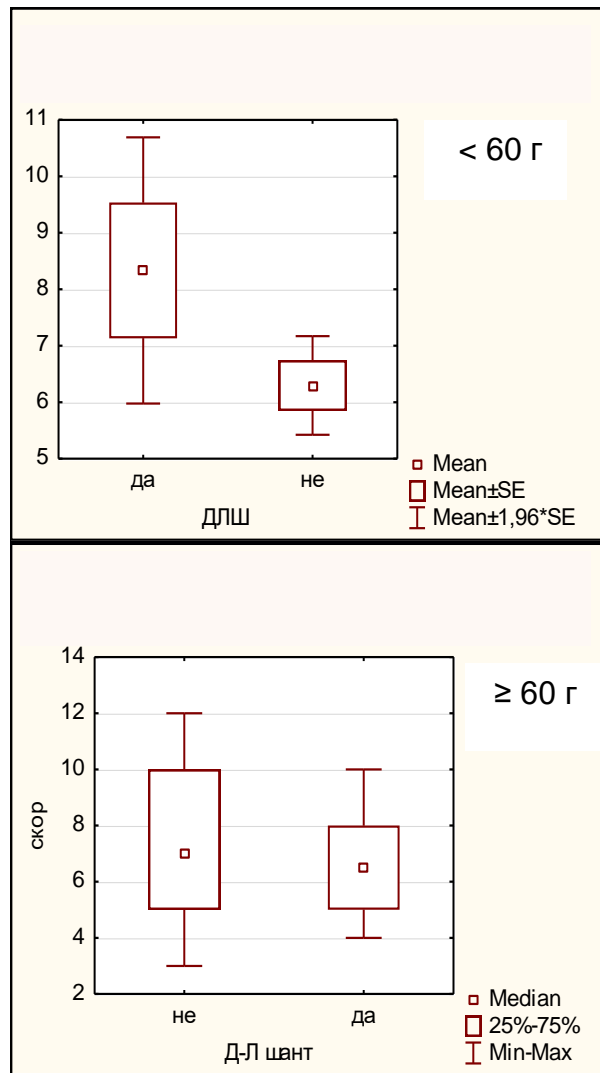
Слика 25. Графички приказ на NIHSS скорот кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина и ДЛШ во двете возрасни групи

Figure 25. Graphical representation of NIHSS score in patients with stroke/TIA of known cause and RLS in both age groups

Табела 28. Deskriptivни параметри на NIHSS кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 28. Descriptive parameters of the NIHSS in patients with stroke/TIA with a known cause and RLS in both age groups

МУ/ТИА со позната причина				
Возрасна група (години)	статистички параметри NIHSS	ДЛШ		p-level
		да	не	
< 60	n	6	27	Z=1.6 p=0.11
	mean ± SD	8.33 ± 2.9	6.29 ± 2.3	
	min- max	4 – 12	2 – 12	
	median (IQR)	9 (6 -10)	6 (4 – 7)	
≥ 60	n	6	45	Z=0.5 p=0.615
	mean ± SD	6.67 ± 2.2	7.31 ± 2.8	
	min- max	4 – 10	3 – 12	
	median (IQR)	6.5 (5 – 8)	7 (5 – 10)	



Слика 26. Просечен NIHSS скор кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина и ДЛШ во младата во двете возрастни групи

Figure 26. Mean NIHSS score in patients with stroke/TIA with known cause and RLS in both age group

Резултатите во однос на тригер факторите (имобилизација, експозиција на физичка активност и траума) присутни при настанување на МУ/ТИА кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина имаа сигнификантно различни тригер фактори за настанување на МУ/ТИА во младата и стара адултна возрастна група ($p=0.015$ и $p=0.013$, соодветно) (табела 29).

Споредбата на поединечните тригер фактори меѓу криптогениот и МУ со позната причина покажа во младата возрастна група слична застапеност на МУ/ТИА без тригер фактор (71.7% vs 81.82%, $p=0.29$) и имобилизацијата како

тригер фактор (1.89% vs 0, $p=0.43$); сигнификантно почеста појава на криптоген МУ/ТИА при експозиција на физичка активност, односно, физичкиот напор како тригер за настанување на симптомите беше сигнификантно почест кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во младата возрасна група, помлади од 60 години (26.42% vs 9.09%, $p=0.0597$); сигнификантно почеста претходна траумата кај пациенти со МУ/ТИА со позната причина, односно, траумата како тригер фактор за настанување на симптомите беше сигнификантно почеста кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина во младата возрасна група (0% vs 9.09%, $p=0.0255$) (табела 29, слика 27).

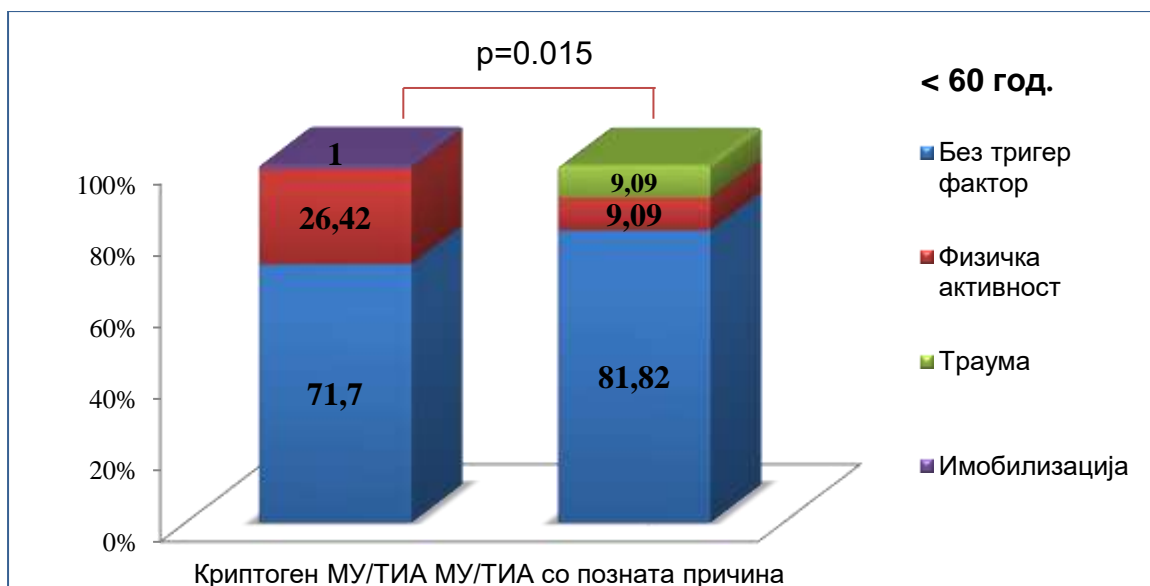
Во старата возрасна група, пациенти на 60 години и постари беше забележана сигнификантно почеста појава на симптоми на МУ/ТИА со позната причина без присуство на тригер фактор (96% vs 77.14%, $p=0.0075$), и сигнификантно почеста појава на симптоми на криптоген МУ/ТИА со експозиција на физичка активност/напор како тригер фактор (22.86% vs 3.92%, $p=0.0071$) (табела 29, слика 27а).

Табела 29. Механизам на настанување на МУ кај пациентите со криптоген и МУ/ТИА со позната причина во двете возрасни групи

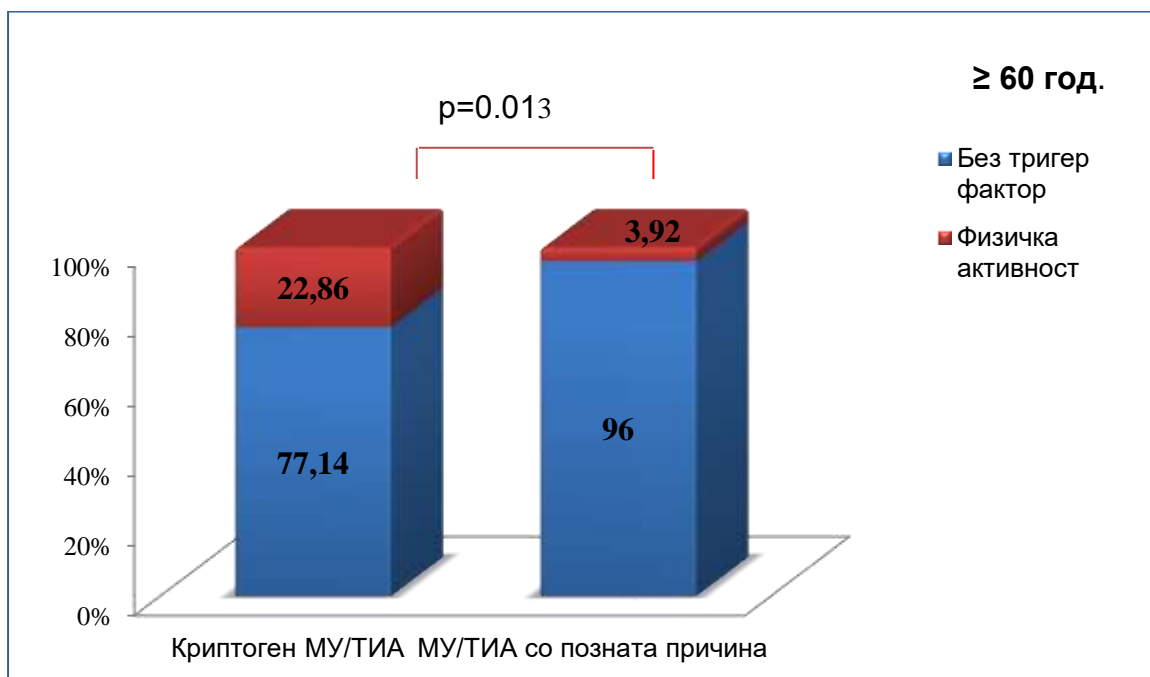
Table 29. Mechanism of occurrence of stroke in patients with cryptogenic and stroke/TIA with a known cause in both age groups

Возрасна група (години)	Тригер фактор	Мозочен удар			p-level	difference test
		n	криптоген n (%)	со позната причина n (%)		
< 60	Без тригер фактор	65	38 (71.7)	27 (81.82)	Fisher's exact $p=0.015$	$p=0.29$
	имобилизација	1	1 (1.89)	0		$p=0.43$
	Експозиција на физичка активност	17	14 (26.42)	3 (9.09)		* $p=0.0497$
	траума	3	0	3 (9.09)		* $p=0.0255$
≥ 60	Без тригер фактор	76	27 (77.14)	49 (96)	Fisher's exact $p=0.013$	** $p=0.0075$
	Експозиција на физичка активност	10	8 (22.86)	2 (3.92)		** $p=0.0071$

X^2 (Chi-square test), *sig $p<0.05$; **sig $p<0.01$



Слика 27. Графички приказ на тригер факторите за настанување на МУ/ТИА во однос на етиолошката причина во младата возрасна група
Figure 27. Graphical representation of trigger factors for the occurrence of stroke/TIA in relation to the etiological cause in the young age group



Слика 27а. Графички приказ на тригер факторите за настанување на МУ/ТИА во однос на етиолошката причина во возрасна група ≥ 60
Figure 27а. Graphical representation of trigger factors for the occurrence of stroke/TIA in relation to the etiological cause in the age group ≥ 60

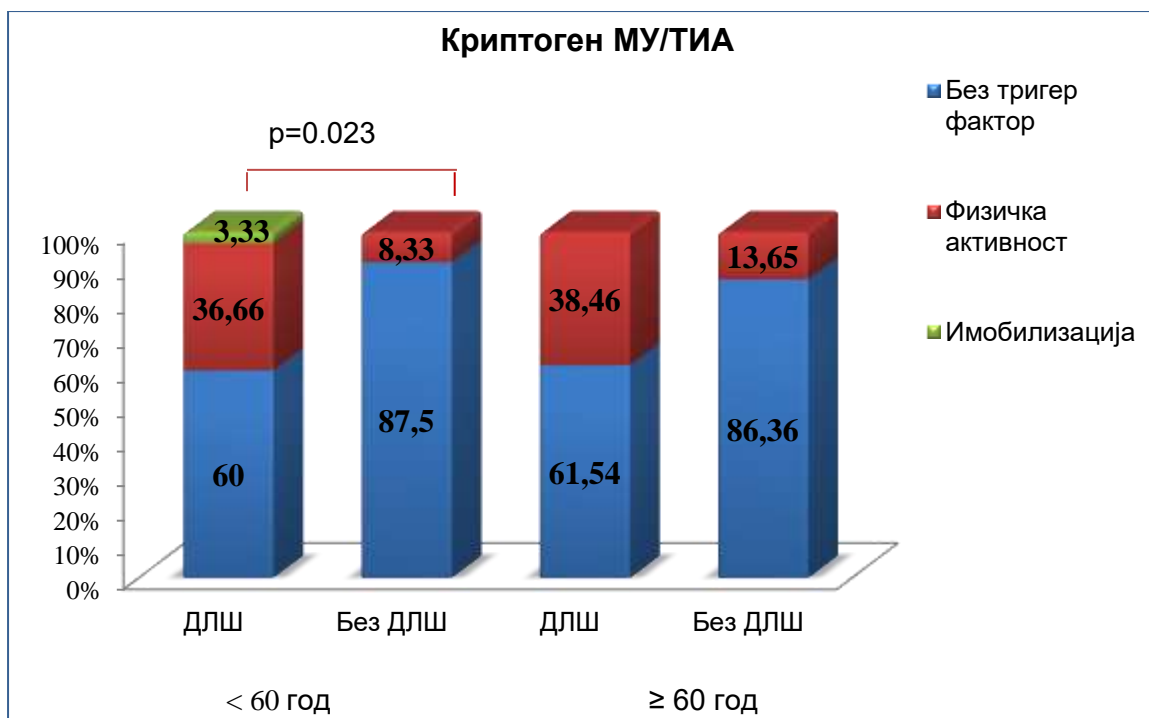
Физичка активност како тригер фактор кај криптоген МУ/ТИА беше различно асоциран со присуството на ДЛШ во двете возрасни групи . Физичка активност како тригер фактор сигнификантно почесто се јавила кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и детектиран ДЛШ во возрасната група на пациенти помлади од 60 годишна возраст (36.66 % vs 8.33%, $p=0.023$) и несигнификантно почесто кај пациентите на 60 годишна возраст и постари (38.46% vs 13.64%, $p=0.11$) (табела 30, слика 28).

Табела 30. Тригер фактори во настанување на МУ кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 30. Trigger factors in the occurrence of stroke in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	Тригер фактор	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	Без тригер фактор	39	18 (60)	21 (87.5)	Fisher's exact $p= 0.023$
	Имобилизација	1	1(3.33)	0	
	Експозиција на физичка активност	13	11 (36.66)	2 (8.33)	
≥ 60	Без тригер фактор	27	8 (61.54)	19 (86.36)	Fisher's exact $p=0.11$
	Експозиција на физичка активност	8	5 (38.46)	3 (13.64)	

χ^2 (Chi-square test)



Слика 28. Графички приказ на тригер факторите во настанување на МУ/ТИА кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи
Figure 28. Graphical representation of trigger factors in the occurrence of stroke/TIA in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во однос на експозицијата на тригер фактор при настанување на МУ/ТИА со позната причина со и без ДЛШ во двете возрасни групи ($p > 0.05$). Физичка активност како тригер фактор несигнификантно почесто има кај пациентите со МУ/ТИА со позната етиологија и ДЛШ во младата возрасна група (16.67% vs 7.41%, $p = 0.29$), додека кај сите постари пациенти со ДЛШ и МУ со позната причина немаше тригер фактор во настанувањето на истиот (табела 31).

Табела 31. Тригер фактори на настанување на МУ/ТИА кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина и ДЛШ во двете возрастни групи

Table 31. Trigger factors for the occurrence of stroke/TIA in patients with stroke/TIA with a known cause and RLS in both age groups

Мозочен удар/ТИА со позната причина					
Возрасна група (години)	Тригер фактор	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	Без тригер фактор	27	4 (66.67)	23 (85.19)	Fisher's exact p=0.29
	Експозиција на физичка активност	3	1 (16.67)	2 (7.41)	
	Траума	3	1 (16.67)	2 (7.41)	
≥ 60	Без тригер фактор	49	6 (100)	43 (95.56)	Fisher's exact p=1.0
	Експозиција на физичка активност	2	0	2 (4.44)	

X² (Chi-square test)

Во табела 32 прикажана е дистрибуцијата на пресметните вредности за ризикот за парадоксален емболизам (RoPe скор) кај сите пациенти со криптоген МУ/ТИА и детектиран ДЛШ во двете возрастни групи.

Табела 32. Дистрибуцијата на RoPe скор кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрастни групи

Table 32. Distribution of RoPe score in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

RoPe скор	Возрасна група/години		
	n	< 60 n (%)	≥ 60 n (%)
2	2	0	2 (13.33)
3	4	0	4 (26.67)
4	7	1 (3.23)	6 (40)
5	4	1 (3.23)	3 (20)
6	7	7 (22.58)	0
7	10	10 (32.26)	0
8	10	10 (32.26)	0
9	2	2 (6.45)	0

Во возрастната група помлади од 60 години со криптоген МУ/ТИА, кај 22 (73.33%) пациенти беше добиен RoPe скор од 7-10. Во возрастната група пациенти на 60 годишна возраст и постари немаше пациенти со RoPe скор 7 и повисок од 7 (табела 33).

Просечната вредност на RoPe скорот изнесуваше 7.17 ± 0.9 во младата возрастна група, 3.85 ± 0.89 во старата возрастна група.

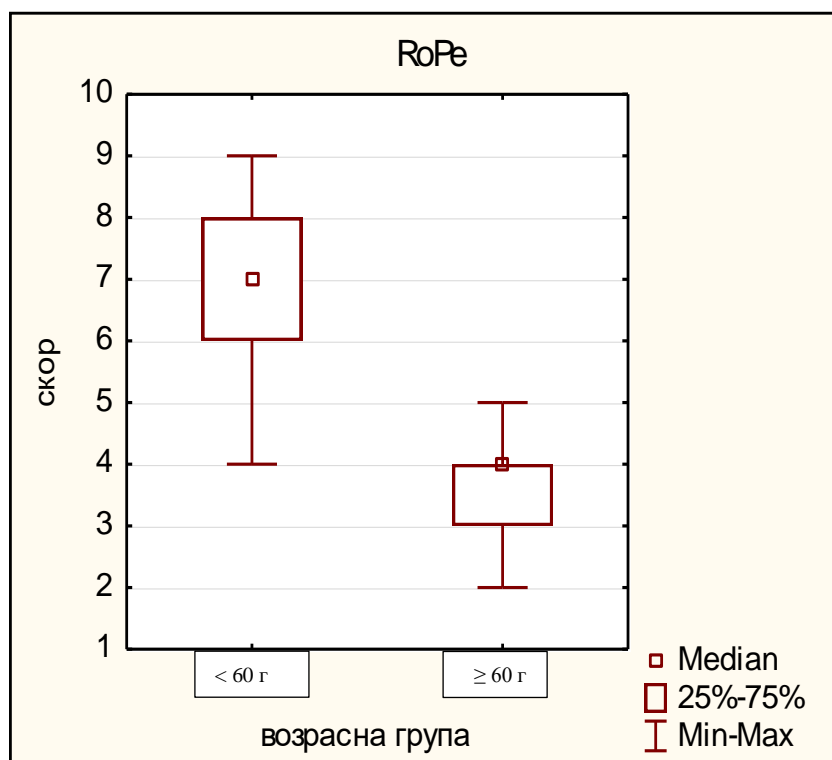
Статистички сигнификантна разлика се потврди во вредноста на RoPe скорот меѓу двете возрастни групи ($p < 0.0001$), која се должи на значајно повисоки вредности на RoPe скорот кај пациентите на возраст од 18 до 59 години (табела 33, слика 29).

Табела 33. Дескриптивни параметри на RoPe скорот кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрастни групи

Table 33. Descriptive parameters of the RoPe score in patients with cryptogenic stroke/TIA in both age groups

Криптоген МУ/ТИА			
статистички параметри RoPe скор	Возрасна група/години		p-level
	< 60	≥ 60	
mean ± SD	7.17 ± 0.9	3.85 ± 0.89	Z=5.34 ***p=0.0000000
min- max	5 – 9	2 – 5	
median (IQR)	7(6 – 8)	4 (3 – 4)	

Z (Mann-Whitney test), * **sig $p < 0.0001$



Слика 29. Медијана на RoPe скорот кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи

Figure 29. Median RoPe score in patients with cryptogenic stroke/TIA in both age groups

Анализа на интератријалниот септум (ИАС) со ТТЕ покажаа дека во возрасната група < 60 години променет ИАС имаа 72.22% пациенти со ДЛШ и 28% пациенти без ДЛШ; во возрасната група ≥ 60 години, ИАС беше променет кај 73.68% пациенти со ДЛШ и 20.9% пациенти без ДЛШ (табела 34, слика 30).

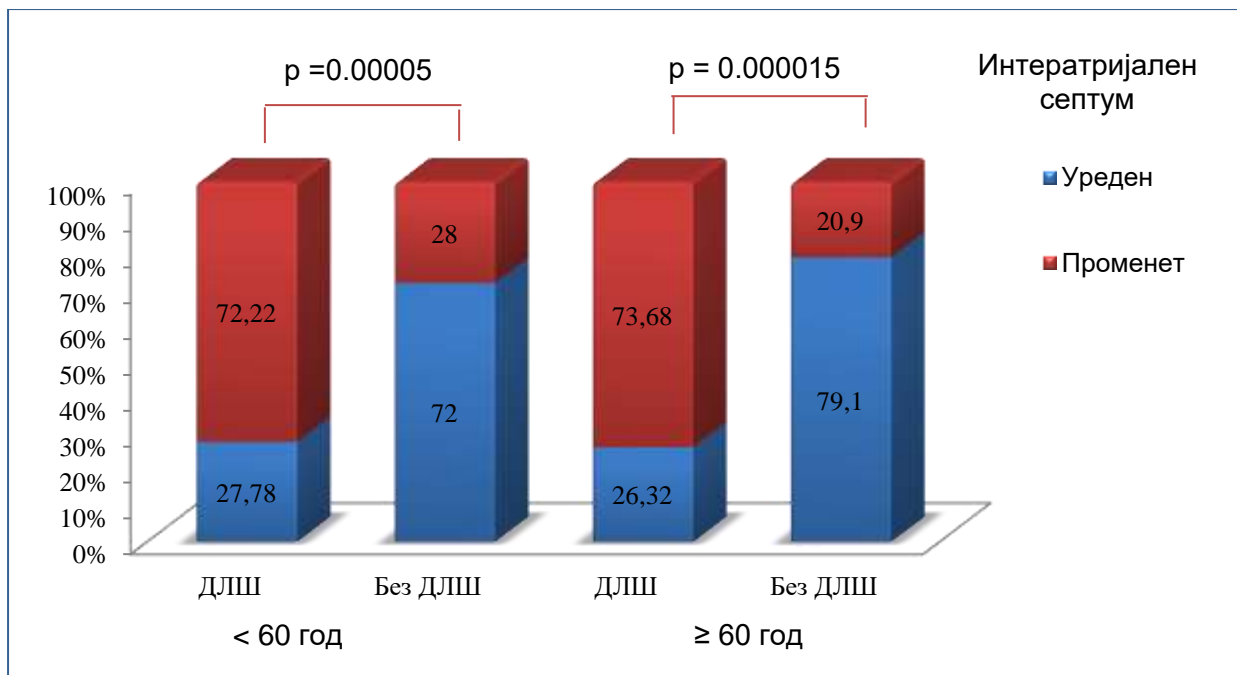
Табела 34. Ехокардиографски ИАС наод кај пациентите со ДЛШ во двете возрасни групи

Table 34. Echocardiographic IAS in patients with RLS in both age groups

Возрасна група (години)	ИАС	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	уреден	46	10 (27.78)	36 (72)	X ² =16.45 ***p=0.00005
	променет	40	26 (72.22)	14 (28)	
≥ 60	уреден	58	5 (26.32)	53 (79.1)	X ² =18.8 ***p=0.000015
	променет	28	14 (73.68)	14 (20.9)	

X² (Chi-square test), * **sig p<0.0001

ИАС- интератријален септум



Слика 30. Графички приказ на наодот на интератријален септум кај пациентите со ДЛШ во двете возрасни групи

Figure 30. Graphical representation of the interatrial septum findings in patients with RLS in both age groups

Пациентите со и без ДЛШ сигнификантно се разликуваа во однос на типот на промените на ИАС во двете возрасни групи ($p=0.0085$) (табела 35).

Споредбата на пациентите со и без ДЛШ во однос на поединечните квалитети на променетиот ИАС покажаа: во младата возрасна група истенчен ИАС значајно почесто кај пациентите без ДЛШ (92.86% vs 34.62%, $p=0.0004$), додека истенчен и аневризматски променет ИАС значајно почесто кај пациентите со ДЛШ (30.77% vs 0%, $p=0.02$); и во старата возрасна група истенчен ИАС значајно почесто кај пациентите без ДЛШ (85.71% vs 28.57%, $p=0.0023$), како и истенчен и аневризматски променет ИАС значајно почесто кај пациентите со шант (57.14% vs 14.29%, $p=0.018$) (табела 35).

Табела 35. Ехокардиографски наод на ИАС кај пациентите со ДЛШ во двете возрастни групи

Table 35. Echocardiographic findings of IAS in patients with RLS in both age groups

Возрасна група (години)	ИАС	ДЛШ			p-level	difference test
		N	да n (%)	не n (%)		
< 60	истенчен	22	9 (34.62)	13 (92.86)	Fisher's exact p=0.0085	***p=0.0004
	истенчен/аневризма	8	8 (30.77)	0		*p=0.02
	истенчен/шант	6	5 (19.23)	1 (7.14)		p=0.31
	истенчен/аневризма /шант	4	4 (15.38)	0		p=0.12
≥ 60	истенчен	16	4 (28.57)	12 (85.71)	Fisher's exact p=0.0085	*p=0.0023
	истенчен/аневризма	10	8 (57.14)	2 (14.29)		*p=0.018
	истенчен/шант	1	1 (7.14)	0		p=0.31
	истенчен/аневризма /шант	1	1 (7.14)	0		p=0.31

*sig p<0.05; **sig p<0.01; ***sig p<0.0001

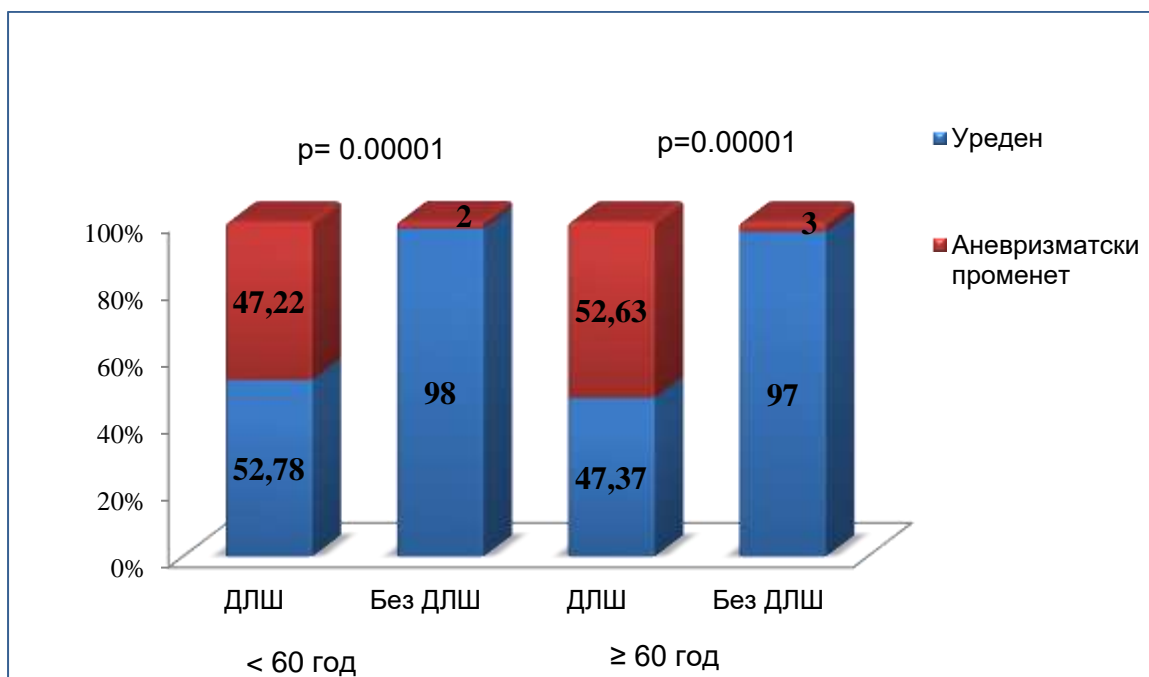
Анализата за поврзаноста на аневризматски променет ИАС со ТТЕ кај пациентите со детектиран ДЛШ покажа сигнификантна асоцијација во двете возрастни групи, помлади од 60 годишна возраст (47.22% vs. 2%, p=0.00001) и во групата на 60 годишна возраст и постари (52.63% vs. 3%, p= 0.00001) (табела 36, слика 31).

Табела 36. Аневризматски променет ИАС со ТТЕ кај пациентите со ДЛШ во двете возрастни групи

Table 36. Aneurysmal IAS with TTE in patients with RLS in both age groups

Возрасна група (години)	Интератријален септум	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	уреден	68	19 (52.78)	49 (98)	X ² =25.86 ***p=0.00001
	аневризматски променет	18	17 (47.22)	1 (2)	
≥ 60	уреден	74	9 (47.37)	65 (97)	X ² =30.39 ***p=0.00001
	аневризматски променет	12	10 (52.63)	2 (3)	

X² (Chi-square test), ***sig p<0.0001



Слика 31. Графички приказ на аневризматски променет ИАС со ТТЕ кај пациентите со ДЛШ во двете возрасни групи
Figure 31. Graphical representation of aneurysmal IAS with TTE in patients with RLS in both age groups

Кај пациентите со криптоген МУ/ТИА, типот на промените на ИАС беа сигнификантно различни во зависност од присутен/отсутен ДЛШ во двете возрасни групи пациенти ($p=0.0044$ и $p=0.049$, соодветно). (табела 37)

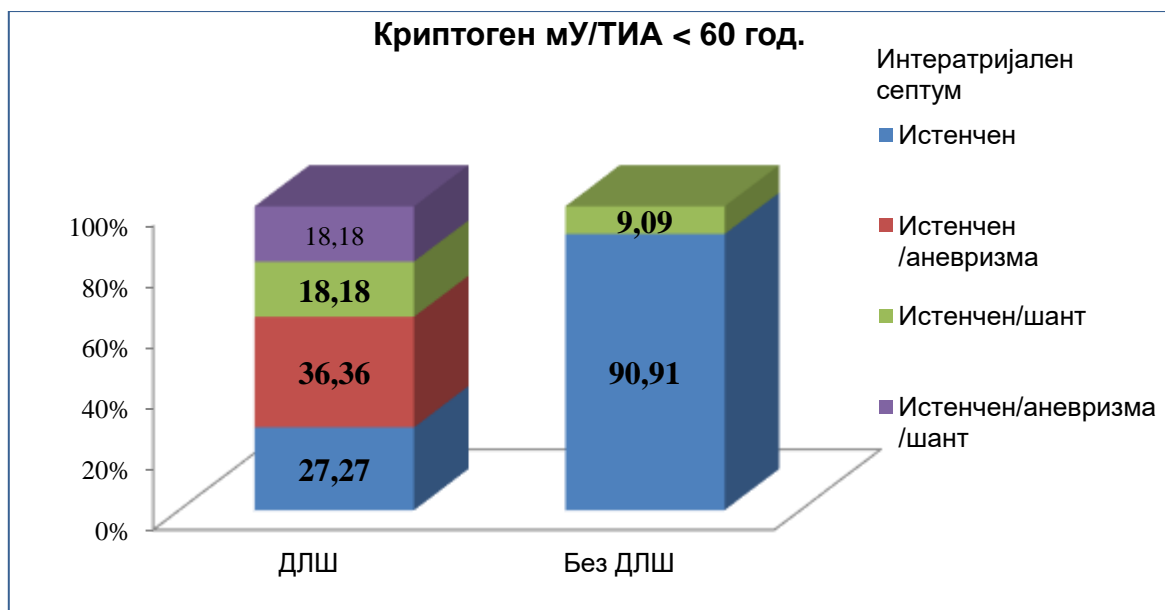
Споредбата на пациентите со и без ДЛШ во однос на поединечните квалитети на променет ИАС покажаа: во младата возрасна група со криптоген МУ/ТИА, истенчен ИАС значајно почесто кај пациентите без ДЛШ (90.91% vs 27.27%, $p=0.0006$), додека истенчен и аневризматски променет ИАС значајно почесто кај пациентите со ДЛШ (36.56% vs 0%, $p=0.0216$); во старата возрасна група истенчен ИАС имаа 18.18% пациенти со ДЛШ и сите пациенти без шант ($p=0.0088$), додека истенчен и аневризматски променет кај 7 пациенти (63.64%) од пациентите со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА (табела 37, слика 32, 32а).

Табела 37. Поединечни квалитети на ИАС кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 37. Specific characteristics of IAS in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

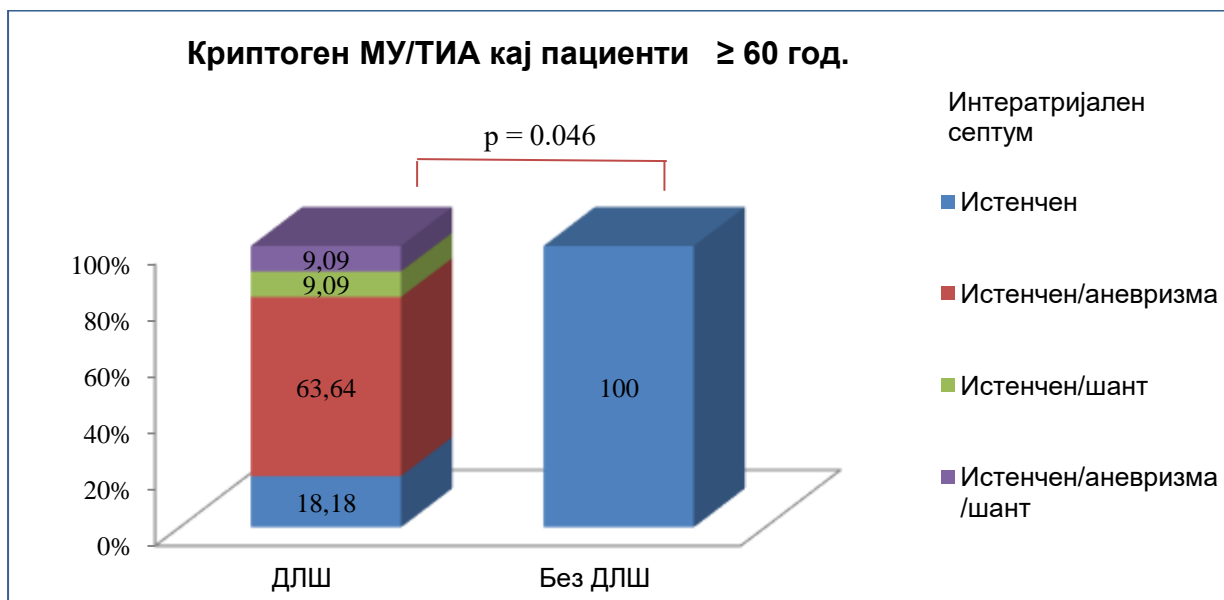
Криптоген МУ/ТИА						
Возрасна група (години)	ИАС	ДЛШ			p-level	difference test
		n	да n (%)	не n (%)		
< 60	истенчен	16	6 (27.27)	10 (90.91)	Fisher's exact p=0.0044	***p=0.0006
	истенчен/аневризма	8	8 (36.36)	0		*p=0.0216
	истенчен/шант	5	4 (18.18)	1 (9.09)		p=0.49
	истенчен/аневризма/шант	4	4 (18.18)	0		p=0.13
≥ 60	истенчен	5	2 (18.18)	3 (100)	Fisher's exact p=0.049	**p=0.0088
	истенчен/аневризма	7	7 (63.64)	0		p=0.051
	истенчен/шант	1	1 (9.09)	0		p=0.59
	истенчен/аневризма/шант	1	1 (9.09)	0		p=0.59

X² (Chi-square test), *sig p<0.05;**sig p<0.01;* **sig p<0.0001



Слика 32. Графички приказ на поединечните квалитети на ИАС кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ кај пациентите < 60 години

Figure 32. Graphical representation of the specific characteristics of IAS in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in patients < 60 years of age



Слика 32а. Графички приказ на поединечните квалитети на ИАС кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ кај пациентите ≥ 60 години

Figure 32a. Graphical representation of the specific characteristics of IAS in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in patients ≥ 60 years of age

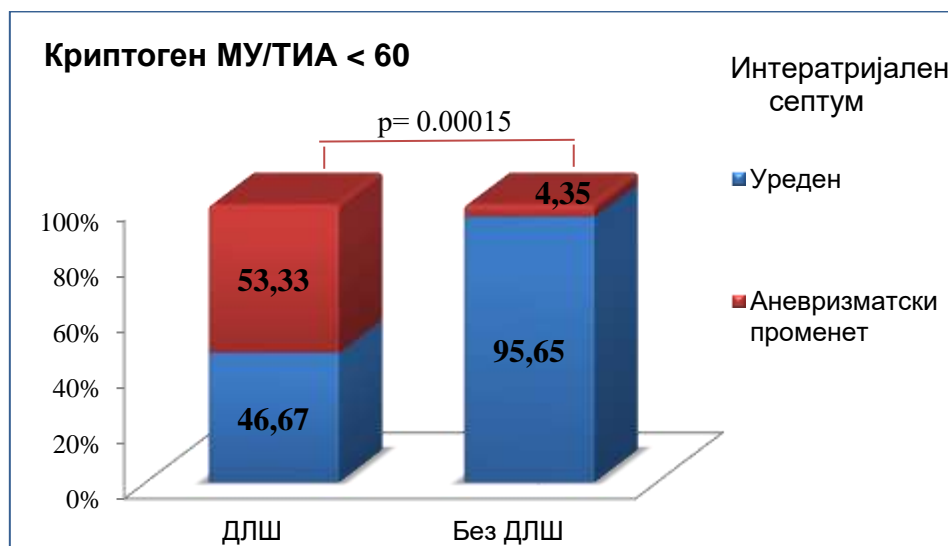
Ехокардиографскиот наод за аневризматски променет ИАС беше сигнификантно асоциран со ДЛШ кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во младата ($p=0.00015$) и во старата возрасна група ($p=0.000034$) (табела 38, слика 33, 33а).

Табела 38. Аневризматски променет ИАС кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

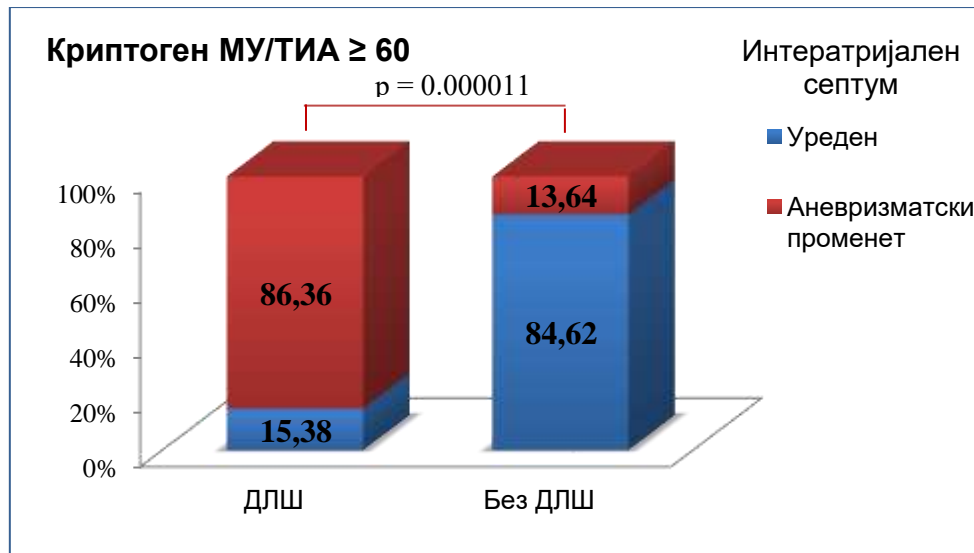
Table 38. Aneurysmal IAS in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	ИАС	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	уреден	36	14 (46.67)	22 (95.65)	X ² =14.33 *** p=0.00015
	аневризматски променет	17	16 (53.33)	1 (4.35)	
≥ 60	уреден	25	3 (15.38)	22 (86.36)	X ² =19.28 *** p=0.000011
	аневризматски променет	10	9 (84.62)	1 (13.64)	

X² (Chi-square test), * **sig p<0.0001



Слика 33. Графички приказ на аневризматски променет ИАС наод кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во возрасната група < 60 години
Figure 33. Graphical representation of aneurysmal IAS in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the age group < 60 years



Слика 33а. Графички приказ на аневризматски променет ИАС кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во возрастната група ≥ 60 години

Figure 33a. Graphical representation of aneurysmally altered IAS in patients with cryptogenic MI/TIA and RLS in the age group ≥ 60 years

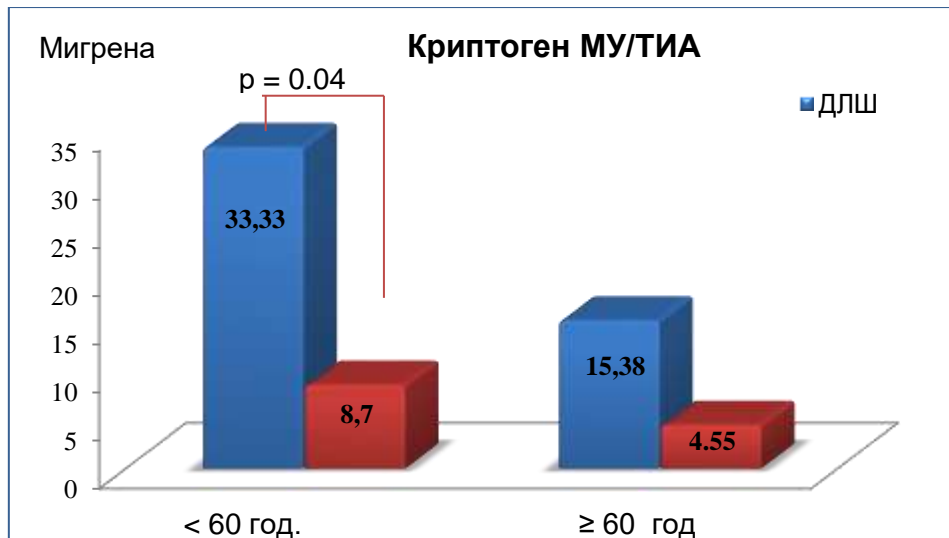
Сигнификантна асоцираност беше потврдена помеѓу анамнеза за историја на мигрена и криптогениот МУ/ТИА со ДЛШ кај возрастната група помлади од 60 години ($p < 0.04$). Историја за мигренозни главоболки имаа 33.33% од пациентите со ДЛШ и 8.7% од пациенти без ДЛШ (табела 39, слика 34). Во возрастната група пациенти на 60 годишна возраст и постари со криптоген МУ/ТИА, пациентите со ДЛШ незначајно почесто имаа мигрена од пациентите без ДЛШ (15.38% vs 4.55%, $p = 0.54$) (табела 39, слика 34).

Табела 39. Преваленца на мигрена кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрастни групи

Table 39. Prevalence of migraine in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	Мигрена	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	да	21	10(33.33)	2 (8.7)	Fisher's exact * $p = 0.04$
	не	32	20(66.67)	21 (91.3)	
≥ 60	да	3	2 (15.38)	1 (4.55)	Fisher's exact $p = 0.54$
	не	32	11 (84.62)	21 (95.45)	

χ^2 (Chi-square test), *sig $p < 0.05$



Слика 34. Графички приказ на преваленца на мигрена кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Figure 34. Graphical representation of migraine prevalence in patients with cryptogenic MI/TIA and RLS in both age groups

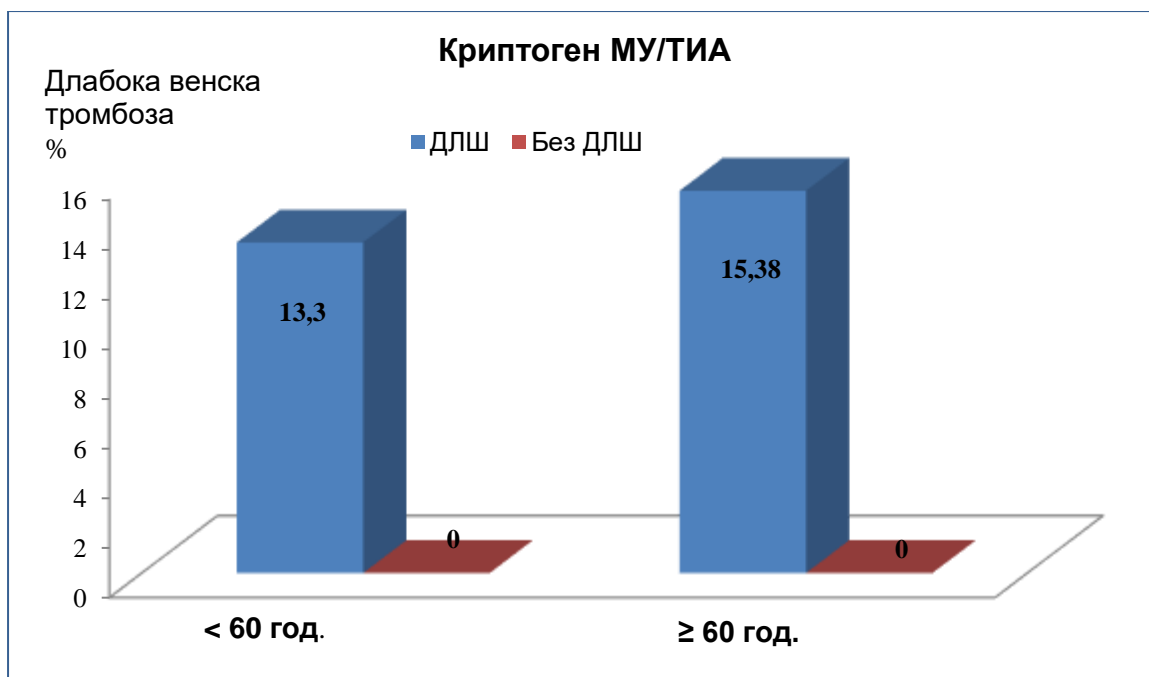
Во двете возрасни групи со криптоген МУ/ТИА историја за длабока венска тромбоза имаа само пациентите со ДЛШ, 13.333% во групата помлади од 60 години, 15.38% во групата 60 години и постари. Разликите во однос на пациентите без ДЛШ во двете возрасни групи не беа доволни за статистичка сигнификантност ($p > 0.05$) (табела 40, слика 35).

Табела 40. Преваленца на историја за венска тромбоза кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 40. Prevalence of history of venous thrombosis in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	Длабока венска тромбоза	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	да	4	4 (13.33)	0	Fisher's exact $p=0.124$
	не	49	26 (86.67)	23 (100)	
≥ 60	да	2	2 (15.38)	0	Fisher's exact $p=0.13$
	не	33	11 (84.62)	22 (100)	

χ^2 (Chi-square test)



Слика 35. Графички приказ на зачестеност на венска тромбоза кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Figure 35. Graphical representation of the incidence of venous thrombosis in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

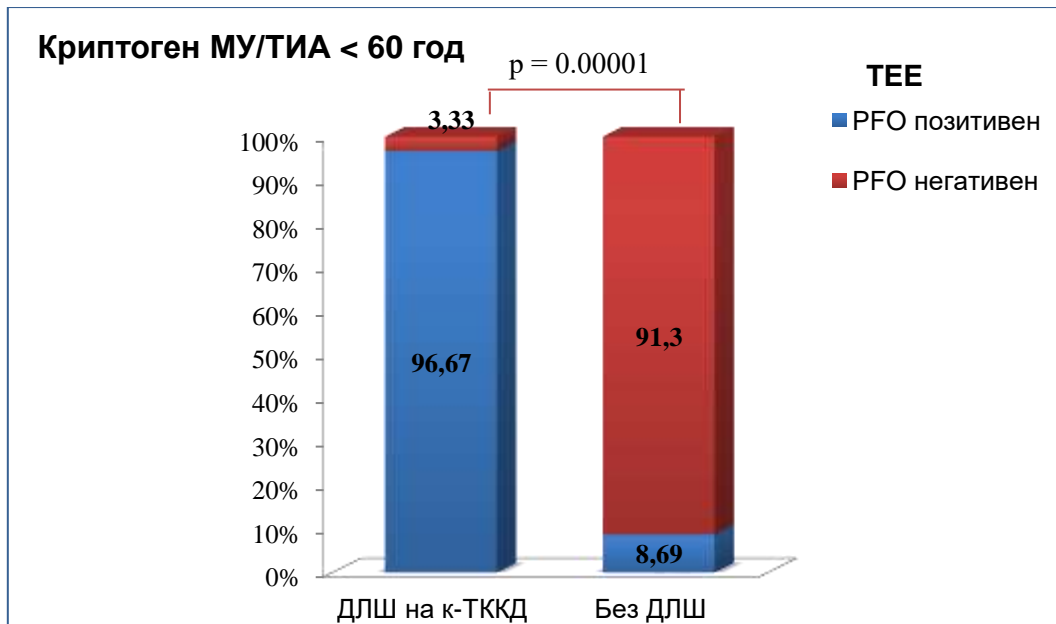
Наодите од ТЕЕ која беше реализирана само кај пациентите во младата возрасна група покажаа дека PFO беше детектиран сигнификантно почесто кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ ($p < 0.0001$). Дијагностициран PFO со ТЕЕ имаа 96.67% од пациентите со и 21.74% од пациентите без ДЛШ во младата возрасна група со криптоген МУ/ТИА (табела 41, слика 36).

Табела 37. Наод од ТЕЕ кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрасни групи

Table 37. TEE findings in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in both age groups

Криптоген МУ/ТИА					
Возрасна група (години)	PFO (ТЕЕ)	ДЛШ			p-level
		n	да n (%)	не n (%)	
< 60	позитивен наод	31	29 (96.67)	2 (8.69)	$X^2=41.49$ *** $p=0.00001$
	негативен наод	22	1 (3.33)	21 (91.3)	

X^2 (Chi-square test), * **sig $p < 0.0001$



Слика 36. Графички приказ на детектиран PFO со ТЕЕ кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во возрастна група < 60 години

Figure 36. Graphical representation of detected PFO by TEE in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS in the age group < 60 years old

Перкутано затворање на PFO имаа 73.33% пациенти со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ детектиран со ТККД со меурчиња. (табела 42) и 42 % од сите пациенти со криптоген МУ/ТИА во возрастната група помлади од 60 годишна возраст (слика 37).

Табела 42. Зачестеност на поставен PFO оклудер кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ

Table 42. Incidence of PFO occlude in patients with cryptogenic stroke/TIA and RLS

Криптоген МУ/ТИА				
Возрасна група (години)	PFO оклудер	ДЛШ		
		n	да n (%)	не n (%)
< 60	да	22	22 (73.33)	0
	не	31	8 (26.67)	23 (100)

χ^2 (Chi-square test)



Слика 37. Графички приказ на преваленцата на пациенти со криптоген МУ/ТИА и перкутано затворање на PFO со оклудер; возрастна група помлади од 60 години

Figure 37. Graphical representation of the prevalence of patients with cryptogenic stroke/TIA and percutaneous closure of PFO; age group younger than 60 years

8. ДИСКУСИЈА

Веќе речиси три децении е докажано дека преваленцата на PFO кај пациентите со криптоген МУ е значително повисока во споредба со општата популација. Цврсти се доказите за поврзаноста на PFO со криптоген МУ кај младите пациенти, но во последните неколку години оваа поврзаност, помала, но сепак значајна се потврдува и кај постари пациенти со криптоген МУ. Посебен предизвик е дијагностицирањето на МУ поврзан со PFO со цел соодветен план за понатамошна секундарна превенција.

Нашите резултати покажаа релативно висока преваленца од 51.16% на криптоген МУ/ТИА, вклучувајќи 61.63% од пациенти на возраст помлади од 60 години (просечна возраст $45,3 \pm 8,3$) и 40.70% од пациентите на 60 годишна возраст и постари (просечна возраст $70,4 \pm 6,9$). Криптогениот МУ сигнификантно почесто беше асоциран со помладата возраст. Етиолошката класификација беше направена пред да се направи к-ТККД со меуричиња како и во претходно објавените студии каде преваленцата на криптоген МУ била 45% (Handke et al. 2007) и 50% (Mazzucco et al 2018) кај помлади и постари пациенти. Пониска преваленца на криптогениот МУ има во студии каде

етиолошката класификација била направена после ТЕЕ (Petty et al., 1999; Kolominsky-Rabas et al., 2001). Најчеста причина за МУ во групата на МУ со позната причина кај помладата возрасна група беа други познати причини за МУ (51.51%) вклучително дисекција на каротидни или вертебрални артерии, инфламација, малигнитет, коагулопатии и генетски; додека пак кај постарата возрасна група кардиоемболичниот МУ како резултат на АФ беше најзастапен (37,25%). Во двете возрасни групи има слична застапеност на МУ како резултат на атероматоза на големите крвни садови.

Повисока преваленца на ДЛШ имаше кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во споредба со пациентите со МУ/ТИА со позната причина кај возрасната група < 60 години, 56.6% vs 18.18%, $p=0.0004$. Нашите резултати за поврзаноста помеѓу PFO и криптогените настани се конзистентни со резултатите од претходните студии кои покажале дека присуството на PFO кај пациенти помлади од 55 години е значајно поврзан со криптоген МУ. (Rus Mansilla et al., 2008; Overell et al., 2000; Lamy et al., 2002). Во мета - анализата на Overell et al. резултатите биле хомогени во групата на пациенти помлади од 55 години споредено со контролна група: за PFO OR 3,10 (95% CI, 2,29 до 4,21) и 15,59 (95% CI, 2.83 to 85.87) за PFO и АСА. Комприрањето на криптоген МУ со МУ со позната причина покажало OR 6.00 (95% CI, 3.72 to 9.68) за PFO кај пациенти помлади од 55 години што потврдило дека PFO е сигнификантно поврзан со криптоген МУ. Слични се нашите резултати и со резултатите од мета - анализата од Koutroulou et al. каде сумираните резултати од студиите во кои се користело к-ТКД за детекција на ДЛШ кај пациенти помлади од 55 години покажале преваленца на PFO од 58.1% кај криптоген МУ и 48.9 % кај студиите во кои ТЕЕ била користена како дијагностички модалитет (Koutroulou et al., 2020).

Нашите резултати за младата возрасна група се во согласност и со резултатите од мета-анализата на Alsheikh-Ali et al. каде биле анализирани 11 студии со помлади пациенти; PFO со криптоген МУ имале 29% до 73% (средна 56%) и контролната група со позната причина за МУ имала од 0% до 33% (средна 14%) (Alsheikh-Ali et al., 2009).

Во возрасната група на пациенти со 60 години и постари, повисока преваленца на ДЛШ беше детектиран кај пациентите со криптоген МУ/ТИА,

37.14% и 11.76% кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина ($p=0.0053$). Резултатите од претходните студии кои користеле к-ТКД за детекција на ДЛШ (Yeung et al., 1996; Serena et al., 1998; Mazzucco et al., 2018) и ТЕЕ (Di Tullio et al., 1992; Jones et al., 1994; Hausmann et al., 1992; Handke et al., 2007; Force et al., 2008; De Castro et al., 2010) кај постари пациенти се хетерогени, иако повеќето од нив покажале поголема преваленца на PFO кај пациенти со криптоген МУ. Во одамнешна студијата на Jones et al., резултатите покажале дека PFO не е фактор на ризик за МУ кај пациентите постари од 50 години. Студијата вклучувала 220 пациенти со МУ и 202 контроли, наодите од ТЕЕ покажале дека нема значајна разлика во преваленцата на PFO помеѓу пациентите со криптоген МУ (20%), некриптоген МУ (14%) и контролните субјекти (15%); возрасната група од 50 до 69 години (17% наспроти 15%; $p = 0,78$) и $>$ или $=$ 70 години (12% наспроти 17%; $p = 0,43$) (Jones et al. 1994). Студијата на De Castro et al., користејќи ТЕЕ како дијагностички модалитет покажала пак дека има голема поврзаност на криптоген МУ и PFO кај пациенти постари од 55 години и тоа 13% од пациентите со МУ со позната причина и 31% од пациентите со криптоген МУ имале ПФО (De Castro et al., 2010). Нашите резултати се конзистентни со резултатите и од студијата на Mazzucco et al., користејќи исти скрининг метод, тие покажале поголема преваленца на ДЛШ кај пациенти со криптоген МУ/ТИА во споредба со МУ од позната причина кај пациенти постари од 60 години (36% наспроти 21%) (Mazzucco et al., 2018). Пониска преваленца на ДЛШ од нашата има во студијата на Handke et al. кај пациенти постари од 55 години користејќи како скрининг метода ТЕЕ (28,3% наспроти 11,9%) (Handke et al., 2007). Во студијата на Mesa et al., која вклучувала возрасна група помлади од 55 години и постари од 55 години каде ТЕЕ била реализирана пред да се класифицира МУ во криптоген, кај 35% од пациентите постари од 55 години МУ не се сметал за криптоген поради идентификација на комплексни атероматозни плаки на аортниот лак со ТЕЕ, додека во останатите 65% кои се сметале за криптоген МУ 35 % имале PFO, слична дури и со помладата возрасна група во која 38 % од пациентите со криптоген МУ имале PFO (Mesa et al., 2010).

Повисока преваленца на PFO кај криптоген МУ покажале сумираните резултати од две мета-анализи. Резултатите од мета-анализата на Alsheikh-Ali

et al., во која биле вклучени 5 студии со постари пациенти покажале дека PFO имало кај 16% до 38% (средна 28%) кај постарите пациенти со криптоген МУ и во контролната група кај 8% до 23% (средна 13%) (Alsheikh-Ali et al., 2009). Сумираните резултати од мета-анализата на Koutroulou et al. во која се вклучени пациенти постари од 55 години покажале исто повисока преваленца на PFO кај пациентите со криптоген МУ наспроти МУ со позната причина користејќи TEE; преваленцата на PFO кај криптоген МУ била 27.3% vs 12.9% кај МУ со позната причина; со к-ТКД биле детектирани 41% со ДЛШ кај криптоген МУ наспроти 20 % со ДЛШ кај МУ со позната причина (Koutroulou et al., 2020).

Досегашните студии покажаа дека како во нашата така и во останатите студии има повисока преваленца на детектиран ДЛШ со примена на ТКД во споредба со преваленцата на детектиран PFO со TEE. Разликата во преваленцата како резултат на користење на различни скрининг методи се должат веројатно на тоа што мал дел од детектираните ДЛШ со к-ТКД се должат на извори кои не се PFO, обично пулмонални шантови, но поголемиот дел (околу 95%) од шантовите откриени со к-ТКД се сепак како резултат на PFO докажани со TEE (Mojadidi et al., 2014). Од друга страна пак TEE како инвазивна метода која побарува седација и е потешко изводлива кај постарите пациенти посебно при Валсалва маневарот, потешко може да ги детектира помалите шантови или пак со TEE може да се откријат и други причини за МУ како што се атероматозни плаки на аортата како причина за артеро-артериска емболизација.

Сепак, нашите резултати за поврзаноста на ДЛШ и криптоген МУ кај постарите пациенти се конзистентни со претходните студии кои користеле ист дијагностички метод (к-ТКД) поддржувајќи ја хипотезата дека PFO може да биде причина за МУ и кај постари пациенти. Иако постарите пациенти имаат повеќе модифицирачки и немодифицирачки фактори на ризик за исхемичен МУ, оние со PFO имаат особено висок ризик за парадоксална емболизација. Некои студии покажаа дека тенденцијата за венска тромбоза може да го зголеми ризикот за парадоксална емболизација (Chatuverdi et al.), востановена е поголема преваленца на длабока венска тромбоза кај некои пациенти со криптоген МУ и PFO (Stöllberger et al., 1993) Но, постарите пациенти имаат и зголемена склоност за формирање на длабока венска тромбоза поради

намалената физичка активност (Schina et al., 1993) со што е зголемен ризикот за парадоксална емболија. Покрај тоа, постојат промени во ендотелијалната и тромбоцитната функција кои може да го зголемат ризикот за формирање на венски тромб (Vilén et al., 1989). Со зголемувањето на возраста се зголемува и притисокот во десната комора што може да предиспонира за десно-лево шантирање во присуство на PFO (Dib et al., 1997). Зголеменото присуство на потенцијално емболичен тромботичен материјал со присуство на ДЛШ кај постарите пациенти предизвикува зголемена склоност за парадоксална емболизација.

Постарите пациенти може да бидат и повеќе подложни на парадоксална емболија поврзана со ДЛШ, а некои докази сугерираат дека присуството на PFO значително го зголемува ризикот за рецидивантен исхемичен МУ или смрт кај постарите пациенти со криптогени МУ отколку кај помладите пациенти со криптогени МУ поврзани со PFO (Homma et al., 2004).

Во согласност со другите студии (Mazzucco et al., 2018; Handke et al. 2007; De Castro et al., 2006) и нашата студија покажа пониска преваленца на PFO кај постарите пациенти со криптоген МУ споредено со помладите пациенти; ДЛШ сигнификантно почесто беше детектиран кај пациентите со МУ/ТИА на возраст < 60 години споредено со пациентите ≥ 60 годишна возраст (65.45% vs 34.55%; $p=0.0054$). Мета-анализа со случајни ефекти на студии и вклучување на возраста (Alsheikh-Ali et al. 2009) покажала значајна поврзаност помеѓу PFO и криптоген МУ (OR 2.9 [2.1,4.0]) со значителна хетерогеност меѓу студиите (I^2 0.63, $p < 0.0001$). Позначајна сигнификантна поврзаност помеѓу криптоген МУ и PFO имало во студиите со помлади пациенти (OR 5.1, [3.3, 7.8]) без значајна хетерогеност меѓу студиите (I^2 0.0, $p = 0.47$). Спротивно на тоа, поврзаноста помеѓу PFO и криптоген МУ во студиите со постари пациенти била послаба, но сепак достигнала статистичка сигнификантност (OR 2.0, [$>.0$, 3.7]) со значајна хетерогеност помеѓу студиите (I^2 0.67, $p = 0.018$).

Во неприлагодената униваријантна регресиона анализа OR за пациентите < 60 години е 5.870 (95% CI 2.079 – 16.574, $p<0.0001$), а за пациентите ≥ 60 години е 4.432 (95% CI 1.485 – 13.228, $p=0.008$). Во прилагодената регресиона анализа за возраста, хипертензија и коронарна артериска болест кај пациентите < 60 години е 4.012 (95% CI 1.323 – 12.171,

$p=0.014$), а кај пациентите ≥ 60 години е 3.197 (95% CI 1.140 – 10.877, $p=0.037$) што покажува дека пациентите < 60 години со криптоген МУ/ТИА споредено со оние со МУ/ТИА со позната етиологија имаат за околу 4 пати поголема веројатност за присутен ДЛШ, додека пак кај пациентите ≥ 60 години имаат за околу 3 пати поголема веројатност за ДЛШ. Нашите наоди се конзистентни со наодите од Handke et al. каде прилагодената мултиваријатната анализа покажала мала разлика помеѓу помладата возрасна група (OR 3,70; $P=0,008$) и постарата возрасна група (OR, 3,00; $P<0,001$) во преваленцата на PFO кај пациенти со криптоген МУ споредено со МУ со позната причина, што укажува на тоа дека како ја помладата, така и кај постарата возрасна група постои јасна поврзаност на PFO со криптоген МУ. (Handke et al.2007) Нашите резултати од мултиваријатната анализа го потврдија истото, дека присуството на ДЛШ е независно асоциран со криптогениот МУ/ТИА како ја помладата така и кај постарата возрасна група.

ТККД со меурчиња беше реализиран кај 92% од пациенти со МУ и ТИА. Кај 14 пациенти (8%) не можеше да се направи ТККД со меурчиња поради што не беа вклучени во студијата: 9 од групата пациенти на возраст ≥ 60 години и 2 од групата пациенти на возраст < 60 години поради несоработка при изведувањето на Валсава маневарот и 3 пациенти од групата на возраст ≥ 60 години бидејќи имаа проблеми поврзани со неуспешна канулација на контрастот.

Еден пациент со голем ДЛШ имаше епизода на ТИА по вбризувањето на суспензијата (физиолошки раствор со воздух - меурчиња) и тоа при изведување на Валсалва маневарот, но без дополнителни компликации. Ретроспективна студија од 2009 год. која вклучувала онлајн прашалник преку Американската академија за неврологија за евентуално појава на церебрални исхемични настани кај пациенти кои се подложени на метода со вбризување на суспензија (меурчиња) со ТКД или со ТЕЕ пријавила 5 пациенти со исхемични компликации при изведувањето на методот со меурчиња (сите женски, на возраст од 42 до 90 години) од 4 институции, од кои 3 исхемични МУ и 2 ТИА. Настаните се случиле за време или во рок од 5 минути по вбризувањето на суспензијата. Волуменот на инфарктите на МР бил мал, а дефицитот лесен кај оние кои развиле МУ. Дијагностичката евалуација открила

само PFO кај еден случај, пулмонална артериовенска малформација кај еден случај и PFO со пулмонален шант кај 3 случаи (Romero et al., 2009).

Безбедноста на ТКД со меурчиња за идентификација на ДЛШ била проспективно евалуирана и во меѓународна мултицентрична студија со примерок од 508 пациенти од три терциерни центри. Кај ниту еден пациент не бил регистриран исхемичен настан или ТИА што покажала дека ТКД со меурчиња е безбеден скрининг тест за идентификација на ДЛШ независно од присуството на срцеви структурни абнормалности. (Tsvigoulis et al., 2010) Пријавени се случаи и на визуелна аура асоцирана со голем ДЛШ ((Mazzucco et al., 2018) како и провоцирање на мигренозна атака асоцирани со голем ДЛШ кај пациенти кои имале мигрена со аура после вбризување на суспензијата со меурчиња (Caputi et al., 2010).

Систематски преглед од Stafford et al. покажал (Stafford et al., 2019) дека ТКД со меурчиња има најголема сензитивност за откривање на ДЛШ и тоа од 91% до 100%, (Souteyrand et al., 2006; Nemes et al., 1991; Zito et al., 2009; Mangiafico et al., 2009; Devuyst et al., 1997; Belvis et al., 2006; Klötzsch et al., 1994; Jauss et al., 1994) додека пак стапките на специфичност за ТКД биле помеѓу 78% и 100% и тоа во повеќето од студиите дури и над 90% специфичност (Nemes et al., 1991; Zito et al., 2009; Caputi et al., 2009; Mangiafico et al., 2009; Klötzsch et al., 1994; Jauss et al., 1994; Komar et al., 2014). ТКД има потесен опсег на лажно негативни наоди во споредба со ТТЕ или ТЕЕ, со опсег од 0% до 13% (Nemes et al., 1991; Zito et al., 2009; Caputi et al., 2009; Mangiafico et al., 2009; Klötzsch et al., 1994; Jauss et al., 1994; Komar et al., 2014). Лажно-позитивни резултати може да се добијат ако се присутни интрапулмонални шантови или кога има продолжена временска рамка за евалуација на транзиторните микроемболични сигнали (Jauss et al., 1994). ДЛШ може да се должи и на извори кои не се од PFO, обично пулмонални шантови, но поголемиот дел (околу 95%) од ДЛШ регистрирани со к-ТКД се како резултат на PFO докажани со ТЕЕ (Mojadidi et al., 2014; Droste et al., 1999). Во споредба со ТТЕ или ТЕЕ, ТКД е прецизен при откривање на средни и големи шантови (Tobe et al., 2016), но и најпрецизна техника (Souteyrand et al., 2006) за детекција на мали шантови. Откриено е дека околу 7% до 27% од испитувањата на ТЕЕ се лажно негативни, подоцна биле идентификувани како

позитивни со к-ТКД (Lange et al., 2010). Со к-ТКД биле детектирани 25% повеќе случаи со PFO отколку со TEE (Martínez-Sanchez et al., 2012) и 15% од позитивните PFO идентификувани со к-ТКД биле пропуштени на TEE дури и во случаи на ДЛШ со висок степен на шантирање (Tobe et al., 2016).

Во нашата студија TEE беше направена само кај пациентите помлади од 60 години. Детектиран PFO со TEE имаа 96.67% од пациентите со позитивен ДЛШ на к-ТКД и дури 21.74% пациенти без ДЛШ на к-ТКД, но во нашата студија беа вклучени само клинички значајни шантови со над 30 микроемболични сигнали што значи дека со TEE се детектирани и помалите шантови кои ние не ги вклучивме во нашата анализа.

Иако к-ТКД не е замена за TEE, која е сè уште неопходна за да се потврди големината на шантот и поврзаните анатомски карактеристики на интератријалениот септум; TEE е инвазивна и скапа, често бара седација и има ретки, но сериозни компликации (Daniel et al., 1991). Малите PFO тешко се откриваат со TEE, провокацијата со Валсалва маневарот е критична за нивно откривање (Rodrigues et al., 2013) која пак може тешко да се направи за време на TEE особено кај постари пациенти со тешки невролошки дефицити. Бидејќи провокација со Валсалва маневар е вообичаено за детекција на ДЛШ, ТКД со меурчиња игра важна комплементарна улога со TEE и треба да се земе предвид кога постои сомневање за мозочен удар поврзан со PFO (Kim BJ et al., 2014).

Комбинација на двете техники, првично к-ТКД како неинвазивен, точен метод за примарен скрининг кој ќе ги идентификува и селектира пациентите со среден и голем ДЛШ кои понатаму ќе се упатат за TEE е идеална стратегија со цел соодветно планирање на терапија со перкутано затворање на PFO. Во нашата студија неколку пациенти од групата на возраст ≥ 60 години (13%) кај кои не се реализира к-ТКД поради несоработка во изведувањето на Валсав маневарот или поради проблеми поврзани со канулација не би биле погодни и за TEE.

Во однос на поврзаноста со факторите на ризик за исхемичен МУ како што се историја на пушење, хипертензија, хиперлипидемија/дислипидемија, дијабетес мелитус, историја за коронарна болест и дебелината на интима медија комплексот на каротидните артерии, нашата студија покажа дека овие

фактори на ризик се значително повеќе застапени кај пациентите со позната причина за МУ/ТИА во споредба со пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрастни групи. Нашите резултати го покажаа истото како и во другите претходни студии, (Mazzucco et al., 2018; Handke et al., 2007) дека пациентите со криптогени МУ имале помалку васкуларни фактори на ризик, помала преваленца на коморбидитети, атеросклеротична болест и со поголема веројатност дека овие ризик фактори немаат влијание во етиологијата на криптогениот МУ/ТИА.

Помладата возрастната група < 60 години со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имаа значително помалку застапеност на овие ризик фактори во споредба со пациентите со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ што потврдува дека други фактори на ризик се вклучени во механизмот на настанување на МУ поврзан со ДЛШ. Во студијата на Lamy et al која вклучувала пациенти помлади од 55 години, пациентите со криптоген МУ покажале значајни разлики во факторите на ризик за МУ во зависност од присуството или отсуството на PFO, во логистичката регресивна анализа (возраст, пол, ризик фактори за мозочен удар), возраста (OR, 0.95; 95% CI, 0.93 to 0.97), хипертензијата (OR, 0.49; 95% CI, 0.28 to 0.85), хиперхолестеролемијата (OR, 0.56; 95% CI, 0.34 to 0.93) и моменталното пушење (OR, 0.67; 95% CI, 0.47 to 0.97) биле обратно поврзани со присуството на PFO (Lamy et al., 2002). Исти резултати добиле и во студијата на Cabau et al. кај пациенти помлади од 55 години; пациентите без PFO биле почесто пушачи, обезни и имале историја за хипертензија и дислипидемија (Cabau et al., 2009).

Преваленцата на васкуларните ризик фактори меѓу пациентите со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ беше исто така значително повисока во споредба со групата со ДЛШ, слично како и резултатите од Фондацијата за срце и мозочен удар од Канада на општата популација во провинцијата Квебек со исти опсег на возраст и пол. (The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada, 2003) Од друга страна пак во нашата анализа возрастната група ≥ 60 години со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имаа речиси слична застапеност на ризик факторите со пациентите кои имаат криптоген МУ/ТИА без ДЛШ; несигнификантно поретка застапеност на модифицирачките ризик фактори кај пациентите со ДЛШ што укажува на тоа дека сепак има и други ризик фактори за МУ кај постарите пациенти со криптоген МУ. Атероматозните промени на

аркусот на аорта евалуирани со TEE во претходните студии (Amarengo et al., 1994; Jones et al., 1995; Stone et al., 1995; Castellanos et al., 2001) е опишана со преваленца од 10-39 % кај криптоген МУ, што дава објаснување за нашите резултати бидејќи ние не го евалуиравме аркусот на аорта со TEE. Во студијата на Handke et al се покажало исто така, дека отсуството на PFO е поврзано со поголема дебелина на атеросклеротичните плаки на аркусот на аортата кај пациенти ≥ 55 години дијагностицирани со криптоген МУ (Handke et al., 2007).

Во нашата студија пушењето не беше сигнифичан ризик фактор за криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи. Меѓу пациентите со криптоген МУ и со и без ДЛШ беше потврдена статистичка сигнифичантна разлика во пушачкиот статус кај младата адултна возрасна група, пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ беа значајно поретко пушачи (26.67% наспроти 56.52%, $p=0.028$), но не и во старата адултна возрасна група со криптоген МУ/ТИА каде немаше значајна разлика во пушачкиот статус кај пациентите со и без ДЛШ. Во студијата на Kim et al. конвенционалните фактори на ризик како хипертензија, хиперлипидемија и претходна историја за МУ биле поретко поврзани со МУ поврзан со PFO, додека пушењето било почесто поврзано со МУ поврзан со PFO споредено со МУ поврзан со АФ, опфаќајќи ги сите возрасни групи (Kim VJ et al., 2013).

Кај пациентите < 60 години артериска хипертензија е значително помалку присутна како ризик фактор кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во споредба со пациентите со МУ/ТИА со позната причина (32.1% наспроти 72.7%) и значително помалку присутна кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во споредба со пациентите со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ (16.67% наспроти 52.17%, $p=0.0061$). Кај пациентите ≥ 60 годишна возраст помала е застапеноста на артериската хипертензија кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во споредба со пациентите со МУ/ТИА со позната причина (74.3% наспроти 90.2%), но слична е застапеноста кај пациенти со криптоген МУ/ТИА со и без ДЛШ (76.92% vs 72.73%)

Пациентите со МУ/ТИА со позната причина од двете возрасни групи значајно почесто имаа хиперлипидемија/дислипидемија од пациентите со криптоген МУ/ТИА (63.64% vs 33.96% и 64.71% vs 17.14%, соодветно пациенти

на возраст < 60 години и пациенти \geq 60 години). Хиперлипидемија имаа сигнификантно поретко пациентите со ДЛШ од помладата возрасна група со криптоген МУ/ТИА (16.67% vs 56.52%; $p=0.0024$), но не е сигнификантна разликата кај пациентите од постарата возрасна група со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА (7.69% vs 22.73%; $p=0.38$).

Во двете возрасни групи дијабетес мелитус имаа сигнификантно почесто пациентите со МУ/ТИА со позната причина во однос на пациентите со криптоген МУ/ТИА: 24.24% наспроти 5.66%, во возрасната група < 60 години; 45.1% наспроти 14.29% во возрасната група на пациенти \geq 60 години. Дијабетес мелитус имаа 13.04% пациенти од младата возрасна група со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ и ниту еден пациент со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ; слична беше и застапеноста во старата возрасна група со криптоген МУ/ТИА со и без ДЛШ (13.64% наспроти 15.38%), така што не беше најдена статистички значајна разлика во зачестеноста на дијабетес мелитус во зависност од присутен/отсутен ДЛШ кај криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи.

Историја за артериска коронарна болест во возрасната група < 60 години немаше ниту еден пациенти со криптоген МУ/ТИА и само двајца со позната причина за МУ/ТИА. Во групата \geq 60 години, пациентите со МУ/ТИА со позната причина значајно почесто од пациентите со криптоген МУ/ТИА имаа артериска коронарна болест (35.29% наспроти 5.71%; $p=0.0014$), но од тие со криптоген МУ/ТИА само 2 пациенти без ДЛШ имаа историја за присутна коронарна артериска болест.

Задебелувањето на интимата на каротидните артерии како предиктор за атероматозна болест на крвните садови и воедно ризик фактор за исхемичен МУ со дуплекс ултрасонографија покажа сигнификантно пониски вредности на ИМ кај пациентите со криптоген МУ/ТИА наспроти пациентите со МУ/ТИА со позната причина во двете возрасни групи. Во младата возрасна група пациенти < 60 години со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имаа сигнификантно пониски вредности на ИМ од пациентите без ДЛШ ($p=0.038$) кое е потврдено и во претходна студија која го компарирала ИМ кај пациенти со криптоген МУ со и без PFO. (Sabau et al., 2009). Просечната вредност на дебелината на ИМ изнесуваше 0.53 ± 0.08 кај пациентите со ДЛШ и 0.59 ± 0.1 кај пациентите без ДЛШ. Во старата возрасна група не беше најдена сигнификантна разлика во

вредностите на дебелината на ИМ меѓу пациентите со криптоген МУ/ТИА со и без ДЛШ (просечна вредност на ИМК: 0.66 ± 0.1 и 0.67 ± 0.1).

Атријална септална аневризма (АСА), мобилен септум заедно со PFO се дефинира како високоризичен наод за каузална поврзаност на PFO со мозочниот удар. Во нашето истражување со TTE се анализираа промените на ИАС, посебно аневризматските промени на ИАС кај пациентите со ДЛШ. Промените не беа дефинирани според критериумите за дефинирање на АСА, туку само како аневризматски променет ИАС, што значи дека и мало проширување на септумот дури и без наод за мобилност на истата се сметаше за позитивен наод.

Споредбата на пациентите со и без ДЛШ во однос на поединечните квалитети за аневризматски променет ИАС покажаа дека во младата возрасна група со криптоген МУ/ТИА аневризматски променет ИАС значајно почесто имаа пациентите со ДЛШ (36.56% vs 0%, $p=0.0216$); во старата возрасна група аневризматски променет ИАС имаа 7 пациенти (63.64%) од пациентите со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА. Немаше значајна разлика во асоцијацијата на аневризматски променет ИАС со ДЛШ помеѓу возрасните групи.

Студијата на Mesa et al. покажала дека нема значајна разлика во фреквенцијата на АСА помеѓу возрасните групите на пациенти со криптоген мозочен удар (18% во групата постари од 55 години наспроти 11% во групата помлади од 55 години; $P>.05$) (Mesa et al., 2010). Големи PFO пак имало почесто кај пациенти со АСА во споредба со оние без АСА во студијата на Nomma et al. (37,7% наспроти 10,9%, $p <0,001$ и 59,4% наспроти 43,1%, $p = 0,02$) (Nomma et al., 2003). Една одамнешна студија на Agmon et al. покажала исто повисок процент на АСА кај пациенти со церебрална емболија од непознато потекло (7,9%) во споредба со големата популација; PFO бил откриен кај 56% од испитаниците со АСА што значи дека присуството на АСА предвидува присуство на PFO (OR за PFO, 4.57; 95% CI, 2.18 до 9.57, кај субјекти со наспроти оние без АСА) (Agmon et al., 1999). Една четвртина од пациентите со криптоген МУ имале АСА која коегзистирала со PFO во студијата на Bogousslavsky et al., кај пациенти на возраст до 60 години (Bogousslavsky et al., 1996). Сумираните податоци од систематски преглед на повеќе студии покажале дека преваленцата на АСА е поголема кај пациенти со емболични

настани и дека АСА е поврзана со PFO, при што $\approx 60\%$ од пациентите со АСА имаат PFO. (Homma et al., 2005) Во студијата на Handke et al. преваленцата на PFO со истовремена АСА исто така била поголема кај пациенти со криптоген МУ отколку кај оние со МУ со позната причина, како во групата помлади од 55 години (13,4% наспроти 2,0%, $P=0,03$) така и во групата 55 години и постари (15,2% наспроти 4,4%, $P<0,001$), што покажало дека АСА претставува високоризична карактеристика и кај постарите пациенти (Handke et al., 2007).

Различните вредности на преваленцата во студиите сепак се должи на различните вредности на димензиите кои се користат за дефинирање на аневризмата или мобилниот септум. Нашите резултати покажаа повисока преваленца на аневризматски променет септум асоциран со ДЛШ во споредба со претходните студии, но тоа се должи токму на тоа што ние користевме ТТЕ за визуелизација на овие промени, а не ТЕЕ каде соодветно може да се измери и дефинира аневризмата на септумот; ние како позитивен наод го земавме аневризматски променет ИАС, а не АСА која според општата согласност во сите дефиниции се базира на мерење на ширината на АСА (поголема од 15 мм) и екскурзијата на аневризмата надвор од рамнината на преостанатиот атријален септум (најмалку 10 mm). Токму заради овие причини кај нас преваленцата на аневризматски променет ИАС е значително повисока бидејќи се земени во анализа и малите аневризматски промени на септумот. Сепак, нашите податоци како и претходните од другите студии исто така сугерираат дека ДЛШ е поврзан со истовремено аневризматски променет ИАС кај пациенти со криптоген МУ/ТИА, особено кај постарата возрасна група; ризикот на МУ е поголем кај PFO асоциран со АСА и соодветната проценката на атријалниот септум е неопходна за понатамошно одредување на високоризичните карактеристики на PFO кој е поврзан со МУ.

Досегашните испитувања покажале дека актуелен механизам за парадоксална емболија е премин на тромб од венската во артериската циркулација преку ДЛШ. Тргувајќи од таа хипотеза евалуацијата за коегзистенција и на венска тромбоза се наметнува во соодветното планирање на третманот кај овие пациенти. Ние немавме можност кај сите пациенти да испитаме постоење на длабока венска тромбоза, но собравме податоци за претходна историја за длабока венска тромбоза. Анализата на податоците

покажаа дека во двете возрасни групи со криптоген МУ/ТИА историја за длабока венска тромбоза имаа само пациентите со ДЛШ, 4 (13.333%) во групата помлади од 60 години и 2 (15.38%) во групата 60 години и постари. Во студијата на Mesa et al., клинички знаци за длабока венска тромбоза имале 3 пациенти од групата постари од 55 години и 2 од групата помлади од 55 години, сите со криптоген МУ и PFO (Mesa et al., 2010). Претходните студии исто така имале докази за длабока венска тромбоза, а се однесуваат на PFO и криптоген МУ (Lethen et al., 1997; Homma et al., 2005). Во одамнешна студија на Stöllberger et al., која ја евалуирала преваленцата на длабока венска тромбоза кај пациенти со парадоксална емболизација покажале дека венска тромбоза била клинички суспектна кај 6 пациенти и документирана кај 24 од 42 пациенти (57%) со PFO кои биле подложени на венографска студија. Повеќе од пациентите со венска тромбоза отколку без венска тромбоза имале историја за претходен тромбоемболизам (13 од 24 во споредба со 1 од 8, соодветно; $P = 0,001$) (Stöllberger et al., 1993). Сепак, некои студии не ја покажале поврзаност на длабока венска тромбоза со PFO и криптоген МУ, (Ranoux et al., 1993; Gautier et al., 1991; Lethen et al., 1997) во студијата на Meier et al., претходен венски тромбоемболизам не бил идентификуван како фактор на ризик што повторно го одвраќа фокусот од PFO (Meier et al., 2005) Но, и покрај хетерогените резултати откривањето на венски тромб ја зголемува можната улога на PFO како канал за парадоксална емболија, а пациентите со тенденција за формирање на венски тромб можат да бидат изложени на поголем ризик за парадоксална емболија во присуство на PFO (Homma et al., 2005). Потенцијалот на PFO да предизвика МУ се зголемува со возраста и паралелно со појавата на венски тромбоемболизам во понапредната возраст со што се зголемува и ризикот за МУ (Anderson et al., 1991; Homma et al., 2004). Соодветно на ова, Warfarin Aspirin Recurrence Stroke Study (Homma et al., 2002) покажала значајна корелација помеѓу PFO и рецидивантен МУ кај пациенти ≥ 65 години, но не и кај оние на возраст од 55 до 64 години (Homma et al., 2004).

Во однос на анализата за тежината на невролошкиот дефицит и МУ скорирано со NIHSS скалата, нашите резултати покажаа дека пациентите со криптоген МУ/ТИА имаат значително полесен мозочен удар и невролошкиот

дефицит е полесен кај пациентите со криптоген МУ отколку кај пациенти со МУ со позната причина.

Значително понизок резултат на NIHSS ($p=0,01$) е потврден кај пациенти со криптоген МУ/ТИА во споредба со пациенти со МУ/ТИА со позната причина кај возрасната група < 60 години. Просечниот резултат на NIHSS беше $5,49 \pm 2,6$ кај пациенти со криптоген МУ и $6,47 \pm 2,3$ кај пациенти со МУ со позната причина. По значителна беше разлика во NIHSS ($p=0.00452$) помеѓу пациентите со криптоген МУ/ТИА и МУ со позната причина во групата на пациенти ≥ 60 години; просечната вредност на NIHSS скор е 6.20 ± 1.9 кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и 7.28 ± 1.8 кај пациентите со МУ/ТИА со позната причина. Пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи имаа полесен невролошки дефицит и полесен мозочен удар во споредба со пациентите со МУ/ТИА со позната причина. Пациентите со позната причина за МУ имаа потежок МУ и поголем невролошки дефицит поради самиот факт што тие имаат почести МУ како резултат на стеноза на голем крвен сад, кардиоемболичниот како резултат на АФ кои се презентираат со поголема инфарктна зона и потежок мозочен удар, посебно во постарата возрасна група каде се најчести кардиоемболините МУ.

NIHSS скорот има слични вредности кај пациентите со криптоген МУ/ТИА со и без ДЛШ кај пациентите помлади од 60 годишна возраст ($p=1.0$). Просечниот NIHSS скор има вредност од 5.47 ± 2.5 кај пациентите со ДЛШ и 5.78 ± 3.3 кај пациентите без шант. Сигнификантно понизок NIHSS скор има кај пациентите со криптоген МУ/ТИА со ДЛШ наспроти пациентите без ДЛШ во групата на пациенти на 60 годишна возраст и постари ($p=0.0018$). Просечниот NIHSS скор има вредност од 4.23 ± 1.1 кај пациентите со ДЛШ и 6.36 ± 1.9 кај пациентите без ДЛШ.

Студијата на Lamu et al., која опфаќала пациенти помлади од 55 години покажала дека пациентите со МУ и PFO во просек имале помалку тежок МУ оценето со Ранкин скалата во споредба со пациентите со МУ без PFO (Lamu et al., 2002). Истото се потврдило и со прилагодување за возраста, полот, васкуларни фактори на ризик и присуство на АСА ($P=0,01$). Во студијата на Kim et al. NIHSS бил значително понизок кај пациенти со МУ поврзан со PFO во споредба со пациентите со МУ поврзан со АФ ($3,48 \pm 4,16$ наспроти $9,15 \pm 7,35$ и

2,30±3,32 наспроти 8,19±9,84, соодветно; $P < 0,001$). (Kim BJ et al., 2013) Во нашата студија иако немаше сигнификантна разлика кај помладата возрасна група сепак, пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имаа пониски вредности на скорот, односно имаа полесен МУ и полесен невролошки дефицит во споредба со пациентите со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ. Кај постарата возрасна група сигнификантно почесто криптогените МУ/ТИА со ДЛШ имаа понизок скор со полесен МУ и невролошки дефицит во споредба со тие без ДЛШ.

Објаснувањето за полесен МУ и помал невролошки дефицит би можело да биде тоа што PFO се смета како тунел низ кој поминуваат емболуси кои патуваат од венскиот систем до церебралната циркулација што генерално може да дозволи да минуваат само помалите емболуси (Kim JW et al., 2013). PFO може да функционира и како филтер, дозволувајќи само мали емболуси да поминуваат низ шантот. (Kim BJ et al., 2013) Во студија на He et al., која ги анализирала карактеристиките на мозочниот инфаркт на МР покажале дека малите инфарктни лезии биле почести кај пациенти со криптоген МУ и PFO во споредба со пациенти со криптоген МУ без PFO и поголема веројатноста за мала исхемична лезија со зголемување на шантот, (He et al., 2018) што објаснува дека емболусите што поминуваат низ PFO често се мали (Kim JW et al., 2013).

Конзистентно со другите студии нашите резултати покажаа почеста локализација на МУ во задната (вертебро-базиларна) циркулација кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во споредба со пациенти со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ.

Во студијата на Kim et al. МУ поврзан со PFO бил значајно почесто локализиран во вертебро-базиларната васкуларна територија споредено со МУ поврзан со АФ (44.4% versus 22.9%; $P < 0.001$). Немало разлика помеѓу МУ асоциран со PFO и МУ со АФ во однос на локализацијата во предната каротидна васкуларна територија (Kim BJ et al., 2013).

Студијата на He et al. која вклучувала три групи на пациенти со криптоген МУ: МУ без ДЛШ, МУ со мал ДЛШ и МУ со голем ДЛШ покажала дека МУ со ДЛШ почесто е локализиран во задната вертебро-базиларна циркулација. Кога биле споредени различни групи кои имаат МУ и ДЛШ со исхемични лезии во различни васкуларни територии, се следело тренд на зголемување на

застапеноста во задната циркулација (23,14% во групата МУ без ДЛШ, во споредба со 40,79% во групата со мал ДЛШ и 48,00% во групата со голем ДЛШ, $\chi^2 = 9,468$; $p = 0,002$) и тренд на намалување на застапеноста во предната каротидна циркулација (59,50% во групата без ДЛШ, споредено со 46,05% во групата со мал ДЛШ и 32,00% со голем ДЛШ, $\chi^2 = 7,771$; $p = 0,005$). (He et al., 2018)

Во нашата анализа криптогениот МУ/ТИА во младата возрасна група е локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација кај 60% пациенти со и 30.43% пациенти без ДЛШ; во предната, каротидна циркулација кај 40% пациенти со ДЛШ и 69.57% пациенти без ДЛШ. Овие опишани разлики се потврдија како статистички сигнификантни, криптогениот МУ/ТИА со ДЛШ беше почесто локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација ($p=0.03$). Истите резултати се потврдија и кај постарата возрасна група, криптогените МУ/ТИА со ДЛШ значајно почесто беа локализирани во задна циркулација споредено со мозочните удари без шант (76.92% vs 13.64%; $p=0.00031$).

Зголемената фреквенција на МУ поврзан со PFO во вертебро-базиларната циркулација е објаснета во студија на Hayashida et al. Во оваа студија која вклучувала 10 пациенти ја процениле регионалната дистрибуција на можни емболии од вените на долните екстремитети до мозокот користејќи ^{99m}Tc -macroaggregated albumin (MAA) SPECT (single-proton emission computer tomography) на мозок. Кај 7 од 10 пациенти, кортикалната апсорпција се визуелизирала само по Валсалва маневарот, кај тие 7 пациенти разликата во боенето помеѓу териториите на предната и задната циркулација бил 5,6% и 16,1% што значи дека протокот на крв во задната циркулација го надминува протокот во предната циркулација за време на Валсалва маневарот (Hayashida et al., 2001). Зголемениот проток во задната церебрална циркулација укажува на зголемена веројатност дека церебралната емболија потекнува од долните екстремитети и може да ја објасни повисоката фреквенција на исхемични лезии во задната циркулација кај МУ поврзан со PFO. Каротидниот систем е подобро снабден со присуството на бројни периваскуларни адренергични нерви отколку вертебралниот васкуларен систем (Edvinsson et al., 1976) и затоа за време на Валсалва маневар кога се зголемуваат симпатички стимули кои се помалку во задната циркулација има зголемен протокот на крв и можност за формирање

на тромби во вертебро-базиларната циркулација по преминувањето низ PFO (Kim BJ et al., 2013).

Досегашните студии покажале поврзаност дека одредени состојби како што се инфекција, консумирање на кофеин, консумација на алкохол, физичка активност или физички напор, сексуална активност или користење наркотични средства непосредно пред МУ би можеле да бидат тригер фактори за настанувањето на МУ.

Во студијата на Ekker et al., која вклучувала голем примерок на пациенти (1,043) со исхемичен МУ помлади од 50 години, анализирана била изложеноста на неколку тригер фактори пред настанувањето на МУ. Консумирање кока кола, енергични физички вежби, сексуална активност, употреба на недозволени дроги, треска и настинка биле потенцијални предизвикувачки фактори за МУ кај младата популација и исто така откриле дека постојат разлики во видот и бројот на тригер факторите поврзани со различни етиолошки подгрупи на исхемичен МУ (Ekker et al., 2023).

Систематски преглед од Guiraud et al. во кој биле вклучени 26 студии кои ги анализирале потенцијалните тригер фактори за исхемичен МУ покажала значајна поврзаност помеѓу МУ и консумација на алкохол, инфекција, лутина, обилно јадење, негативни или позитивни емоции, ненадејна промена на држењето на телото како одговор на некој изненаден настан, роденден и психолошка вознемиреност, но без значајна поврзаност со злоупотреба на дрога или при тежок физички напор (Guiraud et al., 2010).

Ограничени се податоците во врска со физичката активност или напорна физичка активност која индуцира Валсалва како тригер фактор за МУ поврзан со PFO. Физичката активност може да биде потенцијален тригер фактор за мозочен удар поврзан со PFO, Валсалва индуцирана со физичка активност или напор го зголемува интраторакалниот притисок предизвикувајќи шантирање од десно кон лево. Динамичиот ДЛШ во услови кога притисокот во десната преткомора го надминува притисокот од левата преткомора при состојби кои индуцираат Валсалва како што се кревање тешки предмети, сексуална активност, кашлање, кивање или повраќање, се ризик за влошување на голем ДЛШ, создавајќи терминални услови за појава на емболија (Wade et al., 2020).

Во студија со серија на случаи Wade et al. опишале четири случаи на кариптоген МУ (20-60 годишна возраст) на кои претходеле напрегање слично на Валсалва како што е интензивно туркање или кревање тешки предмети непосредно пред или за време на почетокот на симптомите; сите пациенти имале PFO со голем ДЛШ кој се зголемил за време на Валсалва маневарот (Wade et al., 2020).

ODYSSEY студијата, мултицентрична, проспективна кохортна студија која вклучувала примерок од 1322 пациенти со МУ, од кои 124 пациенти (18-49 годишна возраст) со МУ поврзан со PFO го испитувала влијанието на тригер факторите кај МУ поврзан со PFO. Резултатите од студијата покажале дека треска и настинка кои се појавиле 24 часа пред МУ значително го зголемуваат ризикот за МУ поврзан со PFO (RR 26,0, 95% CI 8,0-84,8 и RR 24,2, 95% CI 8,53-68,7, соодветно); тешките и тешки енергични физички вежби во време од 1 час пред МУ значително го зголемуваат ризикот за МУ поврзан со PFO, RR - 3,31 (95% CI 2,2-5,1). Изложеност на консумирање кафе што содржи кофеин, консумирање кола што содржи кофеин, консумирање алкохол, пушење цигари, употреба на недозволен дроги или сексуална активност не биле асоцирани со зголемен ризик за МУ поврзан со PFO (Immens et al., 2024).

Нашите резултати исто така ја покажа поврзаноста на физичката активност непосредно пред настанувањето на МУ со криптоген МУ и ДЛШ; сигнификантно почесто физичка активност која индуцира Валсалва има кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и детектиран ДЛШ во возрастната група помлади од 60 годишна возраст (36.66 % vs 8.33%, $p=0.023$) и несигнификантно почесто кај пациентите на 60 годишна возраст и постари (38.46% vs 13.64%, $p=0.11$).

Идните истражувања би требало да се фокусираат на тоа зошто повеќето пациенти со ПФО имаат МУ само еднаш во нивниот живот и покрај фактот што повеќето тригер фактори се присутни повеќекратно во текот на животот и зошто, на пример, породувањето не е главен фактор на ризик за МУ поврзан со PFO, и покрај фактот дека жените за време на породувањето се во протромботична состојба и треба да направат значителен Валсалва маневар (Immens et al., 2024).

Долго време се дискутирало за тоа дали PFO е случаен наод, невин посматрувач или е вистинскиот причинител на МУ. Со оглед на тоа дека PFO е присутен кај 20-25 % од општата популација тоа значи дека иако многу студии ја докажаа поврзаноста со МУ сепак неопходно е да се размислува и за тоа дека не секој PFO би бил причински поврзан со МУ.

Пропорцијата на инцидентни, случајни наоди на PFO наспроти патогени PFO кај пациенти со криптоген МУ може да се пресмета врз основа на преваленцата на PFO кај пациенти со криптоген МУ во споредба со преваленцата на PFO во контролната група (општата популација). На пример ако преваленцата на PFO е 40% кај криптоген МУ и 25% во контролната група, под овие услови, 50% од PFO кај пациенти со криптоген МУ би биле случајни. Ова се заснова на претпоставката дека пациентите со криптогени МУ кои не се поврзани со PFO ќе имаат иста преваленца на PFO како во контролната група (во овој случај 25%). Ако преваленцата на PFO кај пациенти со криптоген МУ е 50% и преваленцата на PFO кај контролните пациенти е 20%, тогаш стапката на инцидентни PFO кај пациентите со криптоген МУ и PFO би била 25%. Оваа едноставна концептуална рамка е директна примена на теоремата на Bayes, опишана од Alsheikh-Ali за пресметување на веројатноста за инцидентни PFO кај пациенти со криптоген МУ (Alsheikh-Ali et al., 2009).

Во систематскиот преглед од Alsheikh-Ali et al., каде се анализирани 17 студии, PFO и криптоген МУ имале 40% од пациентите кај контролната група со МУ со позната причина имале 20%. Во студиите со помлади пациенти, PFO со криптоген МУ имале 56% и контролната група 14% од пациентите. Во студиите со постари пациенти криптоген МУ со PFO кај 28 % и во контролната група 13%. Користејќи ја теоремата на Bayes како што е опишано погоре, веројатноста дека PFO е случаен наод кај пациенти со криптоген МУ е 33%, 20% за помлади пациенти и 48% за постари пациенти (Alsheikh-Ali et al., 2009).

Од друга страна пак, долго време многу автори се обидуваа да предложат соодветни препораки кои ќе утврдат дали PFO е поврзан со криптоген МУ. Досега RoPe скорот и PASCAL класификацијата која го комбинира RoPE скорот со високоризичните карактеристики на PFO (атријална септална аневризма или голем ДЛШ) ја проценува веројатноста дека PFO е каузално поврзан со МУ и исто така го проценува ризикот за рецидивантен МУ

во рок од 2 години по индексниот настан (Kent et al., 2013). Повисок резултат на RoPE вклучува млада возраст, кортикални инфаркти и отсуство на традиционалните ризик фактори за МУ; колку е поголем резултатот RoPE, толку е поголема веројатноста дека PFO е патоген и обично е поврзан со помал ризик од повторување на МУ (Kent et al., 2013). Резултатот од RoPE скорот од 0-3 проценува 0% веројатност за патоген PFO и 20% веројатност за повторен мозочен удар, додека резултатот од 9-10 проценува 88% веројатност за патоген PFO и 2% веројатност за повторен настан (He et al., 2018). Ова би значело дека МУ што се припишуваат на PFO може да имаат низок ризик за повторување во краткиот период од 2 години, но со оглед на тоа дека се работи за млади пациенти од суштинско значење е севкупниот ризик во рамките на животниот век на пациентот. RoPe скорот претставува индекс на веројатност; така да пониските вредности не можат со сигурност да ја исклучат можноста за мозочен удар поврзан со PFO, исто така повисоките скорови не можат да ја потврдат причинската врска на PFO со МУ (Kent et al., 2013; Tanzi et al., 2016). Сепак ефикасноста на RoPE скорот е тестирана во клиничката пракса и покажало дека ризикот за повторување на МУ бил висок по затворањето на PFO кај пациенти со низок RoPE скор што укажува на тоа дека етиологијата на МУ навистина не била поврзан со PFO (Morais et al., 2018). Треба да се има во предвид дека степенот на ДЛШ, АСА и други високоризични карактеристики на PFO не се вклучени во варијаблите на RoPE скорот (Ropper et al., 2017) и во случаи на МУ со позната етиологија RoPE скорот ја губи својата прогностичка вредност (Kent et al., 2013). Студија со пациенти ≤ 50 години и криптоген МУ покажала дека резултатот од RoPE скор над 7 е оптималната граница за идентификување на причинско-последична врска на PFO и криптоген МУ (Prefasi et al., 2016). Сепак, треба да се нагласи дека RoPE скорот не го карактеризира ризикот за МУ поврзан со PFO поединечно, туку дава насоки за да се дефинира дали има причинска врска на PFO со криптоген МУ по индексниот настан (Melkumova et al., 2017).

Во нашата студија просечната вредност на RoPE скорот изнесуваше 7.17 ± 0.9 кај пациентите помлади од 60 години со PFO и криптоген МУ/ТИА. Од нив 22 пациенти или 73,33% (22 пациенти) имаа RoPE скор ≥ 7 , а со тоа и веројатност $>72\%$ дека PFO е причински поврзан со МУ.

Во возрастната група пациенти на 60 годишна возраст и постари просечната вредност на RoPE скорот изнесуваше 3.85 ± 0.89 , немаше пациенти со RoPE скор ≥ 7 . Статистички сигнификантна разлика се потврди во вредноста на RoPE скорот меѓу двете возрастни групи ($p < 0.0001$), постарите пациенти имаа понизок RoPE скор бидејќи истиот се намалува пропорционално со зголемување на возраста, а со зголемување на возраста се зголемуваат и ризик факторите. Затоа прашањето за каузалноста помеѓу присуството на PFO и МУ е сепак потешко е да се одговори во однос на постарите пациенти отколку во однос на помладите пациенти. Од друга страна претходно споменавме дека RoPE скорот од 0-3 проценува 0% веројатност за патоген PFO и 20% веројатност за повторен МУ за 2 години (He et al. 2018) тоа значи дека во нашата студија кај постарите пациентите иако имаа низок скор сепак имаат голем ризик за рецидивантен МУ.

Валидизацијата и корисноста на RoPE скорот со кој може да се процени каузалноста на PFO со криптоген МУ е докажана во досегашните студии (Prefasi et al., 2016; Strambo et al., 2021). Сепак, RoPE скорот има 2 важни ограничувања: (1) методот со кој се изведува RoPE скорот не дозволуваат вклучување и на високоризични карактеристики на PFO и (2) пациентите со повисок RoPE скор имаат понизок ризик за рецидивантен мозочен удар. Затоа RoPE скорот не може да обезбеди сеопфатни информации и соодветна селекција на пациентите за затворање на PFO (Elgendy et al., 2018).

Системот за класификација PASCAL (PFO-Associated Stroke Causal Likelihood) ги дополнува овие ограничувања на RoPE скорот со интегрирање на информациите од RoPE скорот со функционалните и структурните карактеристики на PFO и тоа очекуваните физиолошки карактеристики и епидемиолошки потврдените дека го потенцираат ризикот за МУ поврзан со PFO, (Kent et al., 2021) големината на шантот и присуството на АСА. (Mas et al., 2001; Lee et al., 2010; Anzola et al., 2003). Врз основа на овие фактори овој систем алгоритамски дава веројатност за причинско-последична врска (Messé et al., 2013). Ретроспективна кохортна студија од Накајата ги поврза високоризичните морфолошки карактеристики на PFO со веројатноста за криптоген МУ и идентификуваа: (1) PFO со долг тунел ≥ 10 mm, (2) хипермобилен интератријален септум, (3) Евстахиевата валвула/мрежа на

Chiari, (4) голем ДЛШ за време на Валсалва маневарот и (5) PFO со низок агол $\leq 10^\circ$, на ехокардиографија создавајќи скала од 5 точки. PFO поврзан со резултат ≥ 2 во оваа скала бил значајно поврзан со криптоген МУ (Nakayama et al., 2019).

PASCAL класификацијата дава веројатност за каузалност на едно од петте нивоа: дефинитивно, многу веројатно, веројатно, можно и неверојатно. Оваа класификација го подобрува клиничкото одлучување, особено во врска со затворањето на PFO кај пациенти со криптоген МУ со идентификување на пациенти кои веројатно ќе имаат корист од затворањето на PFO (RoPE > 7 поени + високоризични PFO карактеристики) и намалување на непотребните интервенции во случаи кога PFO е малку веројатно дека е причински поврзано со МУ.

Истражувачите од Конзорциумот за систематско, колаборативно затворање на ПФО (SCOPE) ги сумираа податоците за поединечни пациенти од сите 6 рандомизирани клинички испитувања кои споредуваа затворање на PFO плус медикаментозна терапија со само медикаментозна терапија кај пациенти со МУ поврзан со PFO (Saver et al., 2018; Ahmad et al., 2018) со вклучување на вкупно 3740 учесници. Оваа мета - анализа испита дали RoPE скорот е поврзан со различен ефект од третманот и дали системот за класификација на причинска веројатност за МУ поврзан со PFO (PASCAL) е асоциран со различен ефект на третманот. (Kent et al., 2021) Резултатите биле стратификувани со RoPE скор 7 или поголем наспроти помалку од 7. Ризикот за МУ во првите 2 години за пациенти со RoPE скор под 7 беа: 4,0% за медикаментозна терапија и 2,9% за оклудер, а за пациентите со висок RoPE скор (≥ 7) беа 2,6% за медикаментозна терапија и 0,6% за оклудер. Анализите на подгрупата засновани на PASCAL класификацијата покажале клинички значајни разлики за 2 годишниот ризик за МУ. Апсолутниот ризик од МУ во првите 2 години за пациентите класифицирани како малку веројатна бил 3,4% за медикаментозниот третман и 4,1% за третман со оклудер; пациентите со можна поврзаност на PFO со МУ имале апсолутен 2-годишен ризик за МУ од 3,6% за медикаментозен третман и 1,5% за третман со оклудер; пациенти со веројатна поврзаност на PFO со МУ имале 2-годишниот ризик за МУ од 2,5% кај третираните со медикаментозен третман и 0,3% ризик за повторен МУ кај

пациентите со поставен оклудер. Според ова, затворањето на PFO со оклудер нема никаква корист кај 15% од пациентите кои според PASCAL класификацијата немале веројатност дека МУ е поврзан со PFO, тие немале PFO со високоризични карактеристики и исто така имале васкуларни фактори на ризик (т.е. RoPE скор <7). Спротивно на ова, затворањето на PFO со оклудер било поврзано со приближно 90% намалување на релативниот ризик за пациенти со веројатна причинска поврзаност на PFO со МУ според PASCAL класификацијата (овие пациенти имале и високоризични PFO карактеристики и висок резултат на RoPE скорот) (Kent et al., 2021).

Комбинирањето на варијаблите создава поголема разлика во ефектите помеѓу пациентите кои се поволни и неповолни за третман и може да помогне со детално опишување на поединецот да се донесат соодветни одлуки за понатамошен третман.

Во нашата студија кај помалата возрасна група (< 60) 73 % од пациентите со ДЛШ и криптоген МУ со RoPe скор од 7 и повисок заедно со карактеристиките на PFO од TEE според PASCAL класификацијата имале можен или веројатен МУ поврзан со PFO и беа упатени за понатамошен третман со перкутано затворање на PFO. Ако ја примениме теоремата на Bayes (Alsheikh-Ali et al., 2009) за пресметување на веројатноста за инцидентни PFO кај пациенти со криптоген МУ, 56.6% од пациентите со ДЛШ и криптоген МУ и 18.18% со ДЛШ во контролната група, односно кај пациентите со позната причина за МУ, веројатноста дека PFO е инцидентен би била кај 20% пациенти со ДЛШ и криптоген МУ што се поклопува и со нашите резултати. Имено, во групата со ДЛШ и криптоген МУ 72 % од пациентите според системот за скорирање заедно со наодите од TEE беа дијагностицирани како МУ поврзан со PFO, а кај 28 % од пациентите со криптоген МУ и ДЛШ се сметаше дека веројатно PFO е инцидентен наод.

Завршени се шест рандомизирани клинички испитувања кои го споредуваа перкутаното затворање заедно со медикаментозна терапија и само медикаментозна терапија, RESPECT, (Carroll et al., 2013) REDUCE, (Søndergaard et al., 2017) PC Trial, (Meier et al., 2013) CLOSURE I, (Furlan et al., 2012) CLOSE (Mas et al, 2017) и DEFENSE-PFO (Lee et al., 2018). Испитувањата биле спроведени ширум светот од 2000 до 2017 година. Во мета-анализата

(SCOPE) која ги вклучува овие 6 рандомизирани клинички испитувања со 3740 пациенти со криптоген МУ и PFO, затворањето на PFO плус медикаментозна терапија, во споредба со само медикаментозна терапија (антиагрегантна или антикоагулантна), покажало различно намалување на ризикот за рецидивантен МУ (Kent et al., 2021). Во текот на просечното следење од 57 месеци се случиле 121 исхемични настани кај 3740 пациенти. Годишната инциденца на МУ со медикаментозна терапија била 1,09% (95% CI, 0,88%-1,36%) и со перкутано затворање на PFO била 0,47% (95% CI, 0,35%-0,65%). Во однос на безбедносниот профил AF била значително повисока во групата со перкутано затворање на PFO (adjusted relative risk [RR], 4,54 [95% CI, 2,78-7,39]), но 46% (50/109) од настаните биле транзиторни што се случиле само во првите 45 дена. Надвор од овој перипроцедурален период, стапката на AF во текот на следење од 57 месеци била 5,0% со перкутано затворање на PFO и 1,1% со медикаментозна терапија (adjusted RR, 2,60 [95% CI, 1,44-4,70]).

Оваа мета-анализа (Kent et al., 2021) покажува дека затворањето на PFO кај пациенти со криптоген МУ е поврзано со значајно намалување на релативниот ризик за повторен МУ. Годишниот ризик за повторен МУ кај пациентите со медикаментозна терапија бил приближно 1% кој се акумулира со текот на времето; овој ризик се намалува за околу 60% со перкутано затворање на PFO. Генерално затворањето на PFO било релативно безбедно. AF обично била минлива и не предизвикувала трајни последици; постперипроцедурална AF била зголемена само за малку повеќе од 1% во споредба со пациентите кои биле на медикаментозна терапија.

Актуелните препораки за третман на МУ поврзан со PFO од европската организација за МУ (European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on the diagnosis and management of PFO after stroke) кај пациенти на возраст од 18-60 години се перкутано затворање на PFO кај селектирани пациенти (можен или веројатен МУ поврзан со PFO според PASCAL класификацијата) заедно со антиагрегантна терапија (Caso et al., 2024). Кај пациенти на возраст од 18-60 години со малку веројатен МУ поврзан со PFO според PASCAL класификацијата се препораките се против затворање на PFO освен ако не постои голема веројатност за клиничка каузалност (нецеребрална емболија, длабока венска тромбоза и/или пулмонална емболија временски блиску до МУ,

пулмонална артериска хипертензија, историја на апнеја при спиење или друга хипоксемија поврзана со PFO, Валсалва при почеток на МУ, поблиска историја за продолжена неподвижност, неодамнешно патување со авион, присуство на венска тромбофилија, декомпресивна болест кај нуркачи, синдром на платипнеа-ортодеоксија или Евстахиевата валвула или други анатомски карактеристики на ехокардиографија) (Caso et al., 2024).

Кај пациенти на возраст од 18-60 години со можен или веројатен МУ поврзан со PFO нема доволно докази во врска со ризиците и придобивките од долготрајната антикоагулација наспроти затворањето на PFO, се предлага затворање на PFO наместо долготрајна антикоагулантна терапија. Постои континуирана несигурност во врска со ризиците и придобивките од употребата на антикоагулантна наспроти антиагрегантна терапија кај пациенти кои одбиваат затворање на PFO, се предлага индивидуализиран пристап во изборот на антикоагулантна наместо антиагрегантна терапија; треба да се балансира очекуваниот помал ризик од повторување на МУ поврзан со PFO со можното зголемување на долгорочниот ризик за големо крварење и да се земе предвид и желбата на пациентот (Caso et al., 2024).

Кај пациенти постари од 60 и помлади од 18 години, не може да се дадат препораки засновани на докази. Само студијата DEFENCE-PFO (Lee et al., 2018; Kwon et al., 2021) вклучила рандомизација на пациенти постари од 60 години, но само 13 пациенти биле рандомизирани за затворање на PFO и 21 само со медикаментозна терапија. За време на следењето, ниту еден пациент не доживеал повторен МУ или ТИА по затворањето на PFO, додека 4 настани се случиле во групата со медикаментозен третман ($p=0,07$). За 2 години стапката за повторен МУ била 24,6% во групата со медикаментозен третман, што одговара на HR од 0,14 (95% CI: 0,005-3,57, $p=0,23$). Препораките се вклучување на пациенти постари од 60 години со МУ поврзан со PFO во рандомизирани испитувања секогаш кога е можно, или барем во регистар. Ако ова не е можно, мнозинството од членовите на работната група предлагаат користење на системот за класификација PASCAL и клиничко расудување при одлучување за терапија. Сепак, постојат неколку важни тековни студии со цел да се добијат дополнителни податоци за клиничката ефикасност од затворањето на PFO кај пациенти постари од 60 години и препораки за

соодветен третман. CLOSE-2 студијата (затворање на PFO, орални антикоагуланти или антиагрегантна терапија по МУ асоциран со PFO кај пациенти на возраст од 60 до 80 години (ClinicalTrials.gov NCT05387954) ќе процени дали затворањето на PFO плус антиагрегантна терапија е супериорна во однос на антиагрегантна само и дали антикоагулантната терапија е супериорна во однос на антиагрегантната за да превенира повторување на мозочниот удар кај пациенти на возраст од 60 до 80 години. Студијата COACH ESUS (Prospective Registry of Elderly ESUS With PFO) (ClinicalTrials.gov NCT05238610) е мултицентрален регистар на постари пациенти со криптоген МУ кои се подложени на перкутано затворање на PFO. Студијата DefenseElderly (Евалуација на преваленцата и клиничкото влијание на АФ кај постари пациенти со криптоген МУ и високоризичен PFO) (ClinicalTrials.gov NCT04285918) ќе ја одреди инциденцата и клиничкото влијание на АФ кај пациенти постари од 60 години со емболичен удар од недетерминиран извор (ESUS) и високоризичен PFO, споредувајќи ги со слични пациенти без високоризичен PFO.

Друг интересен наод од нашата студија е поврзаноста на историја за мигрена со МУ поврзан со PFO. Многу помалку се знае за подтипот МУ поврзан со PFO и мигрена. Досегашни три мета-анализи (Spector et al., 2010; Etminan et al., 2005; Schürks et al., 2009) кои анализирале податоци од ретроспективни, кохортни и болнички студии со контрола на случаи, како и мали и големи проспективни студии воспоставиле значајна врска помеѓу мигрена и МУ (Mawet et al., 2014), а почеста била асоцијацијата на мигрена со аура и криптоген МУ (MacClellan et al., 2007).

Од друга страна пак досегашните истражувањата укажуваат на силна корелација помеѓу PFO и зголемената преваленца на мигрена (Tang et al., 2022; Schwedt et al., 2008) Пресечна студија спроведена во Кина покажала дека преваленцата на мигрена без аура кај пациенти со PFO била 12,83%; нивната анализа, исто така, покажала дека присуството на PFO го зголемува ризикот за морбидитет мигрена без аура (Tang et al., 2022). Врската помеѓу PFO и мигрената е исто така документирана во мета-анализа која ги сумирала податоците од 18 студии, каде анализите покажале значајна врска помеѓу PFO и мигрена (OR 5,13 и 95% CI 4,67 - 5,59) (Schwedt et al., 2008). Во студија на

Del Sette et al. преваленцата на ДЛШ кај пациенти со мигрена со аура била значително повисока отколку кај контролната група (здрава популација без морбидитети) и била слична на преваленцата на ДЛШ кај млади пациенти со МУ (Del Sette et al., 1998).

Помалку достапни податоци од студии има за преваленцата на мигрена кај МУ поврзан со PFO. Во студијата Италијански проект за МУ кај млади пациенти (Pezzini et al., 2011) зачестеноста на ДЛШ била поголема кај пациенти со МУ кои имале мигрена со аура (OR 2.41, 95% CI 1.47–3.95). Во оваа анализа сигнификантна асоцираност била потврдена помеѓу мигрена и криптоген МУ со ДЛШ кај возрастната група помлади од 60 години ($p < 0.04$). Историја за мигренозни главоболки имаа 33.33% пациенти со ДЛШ и 8.7% пациенти без ДЛШ. Во возрастната група пациенти на 60 годишна возраст и постари со криптоген МУ/ТИА, пациентите со ДЛШ незначајно почесто имаа мигрена од пациентите без ДЛШ (15.38% vs 4.55%, $p = 0.54$). Нашите наоди се во согласност со другите студии кои вклучувале пациенти со МУ и без МУ и покажале асоцијација на мигрена со аура и PFO детектиран со ТКД или ТЕЕ (Del Sette et al. 1998; Anzola et al., 1999; Wilmshurst et al., 2000). Конзистентни се нашите наоди и со наодите од студијата на Lamu et al., каде мигрената била почеста кај пациенти со криптоген МУ и PFO (27,3%) отколку кај оние без PFO (14,0%) (Lamu et al., 2002). Таа студија била прва што ја потврдила поврзаноста помеѓу PFO и мигрената базирана на голема популација на млади пациенти со МУ и која покажала дека PFO е независно поврзан со мигрената и дека оваа поврзаност е посилна кога PFO е поврзан со АСА. Немало значајна поврзаност на мигрена со степенот на шантот и не била пронајдена статистички значајна поврзаност помеѓу мигрената и изолирано АСА. Врската помеѓу мигрената и PFO е нејасна. Одреден генетски супстрат може да ги одреди и атријалните септални абнормалности (Arquizan et al., 2001) и мигрената (Del Sette et al., 1998). Друга хипотеза, неодамна предложена од Wilmshurst et al. е дека PFO може да дозволи активирачките супстанции (вазоактивни) на мигрената во венската крв да го заобиколат пулмоналниот филтер и да стигнат во доволно големи количини во системска циркулација и да предизвикаат мигренозна атака (Wilmshurst et al., 2000). Овие наоди за преваленца на мигрена кај МУ поврзан со PFO се корисни во разбирањето на врската помеѓу мигрената и МУ.

Како и сите клинички истражувања и оваа студија има неколку ограничувања. Поголем примерок на пациенти би овозможил поверодостојни заклучоци и нивна примена во популацијата. Повисоката преваленца на криптоген МУ во нашата студија, особено кај пациенти на возраст од ≥ 60 години веројатно е како резултат на тоа што пациентите не беа следени доволно долго за да се открие пароксизмална АФ. Поширока временска рамка за детекција на пароксизмална АФ треба да се зема во предвид кога се прават испитувања со криптоген МУ, посебно во постарата популација.

Исто така, пациентите во возрастната група од ≥ 60 години не беа подложени на ТЕЕ со цел да се потврди присуството на PFO детектиран со ДЛШ или со која би се откриле и атероматозни промени на аортата кои би биле причина за МУ.

Во оваа студија АСА беше дијагностицирана со ТЕЕ со која не можеше прецизно да се измерат клучните димензии за нејзино дијагностицирање, затоа евалуирано беше само аневризматски ИАС.

Друго значајно ограничување во оваа студија е што не ги евалуиравме инфарктните зони на КТ или МР скеновите со цел да се направи корелацијата на МУ поврзан со PFO со евентуални мултиинфарктни зони.

Ова истражување е сепак релевантно. Споредивме ист број на пациенти во двете возрастни групи во одреден временски период и вклучивме пациенти со умерен и лесен МУ кои беа хоспитализирани или амбулантски лекувани во нашата болница. Со цел да имаме посигурни резултати, само пациентите со клинички значаен ДЛШ (степен од ≥ 3) што може да биде причина за МУ беа вклучени во нашата студија.

9. ЗАКЛУЧОК

Студијата обработува 172 болни со исхемичен МУ и ТИА, поделени во две возрастни групи, од 18-59 години и од 60 години и постари кои според етиологијата се поделени во две подгрупи на МУ со позната причина и криптоген МУ со цел да се утврди поврзаност на PFO со криптоген МУ/ТИА. Како скрининг метода за откривање на PFO се користеше ТККД со меурчиња преку детекција на ДЛШ.

Поголема застапеност има на криптоген МУ/ТИА кај младата возрасна група во споредба со постарата возрасна група. Пациентите со криптоген МУ/ТИА имаа помалку модифицирачки ризик фактори за МУ споредено со пациентите со позната причина за МУ, сигнификантна е разликата кај помладата возрасна група. Постарите пациенти имаа повеќе ризик фактори за МУ во споредба со помладата возрасна група, како кај криптогените МУ, така и кај МУ со позната причина. Пушењето не беше сигнификантен ризик фактор за криптоген МУ во двете возрасни групи. Значајно почесто пациентите со позната причина за МУ/ТИА имаа артериска хипертензија, хиперлипидемија/дислипидемија и дијабетес мелитус во споредба со пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи. Историја за артериска коронарна болест имаа значајно почесто пациентите со позната причина наспроти криптогениот МУ/ТИА во постарата возрасна група. Пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи имаат сигнификантно пониски вредности на интима медија комплексот на каротидните артерии во споредба со групата со позната причина на МУ/ТИА во двете возрасни групи.

Присуството на ДЛШ е независно асоциран со криптогениот МУ/ТИА како кај помладата така и кај постарата возрасна група. Сигнификантна е поврзаноста на ДЛШ со криптоген МУ/ТИА кај младата возрасна група. Во постарата возрасна група оваа поврзаност е послаба во споредба со помладата возрасна група, но сепак статистички сигнификантна. Кај постарите пациенти присутни се и инхерентни фактори на ризик поврзани со возраста кои може да го зголемат ризикот за парадоксална емболија и да го зголемат ризикот за рецидивантни исхемични настани.

ТККД со меурчиња за дијагностицирање на PFO преку детекција на ДЛШ како неинвазивна метода се покажа лесна за реализација бидејќи има соработка со пациентот, без несакани ефекти посебно кај повозрасната група на пациенти. Во споредба со наодите од TEE се покажа како соодветна комплементарна метода со виска специфичност и сензитивност за детекција на ДЛШ. Сите овие карактеристики ја прават погодна за почетен скрининг кај сите возрасни групи на пациенти за идентификација и селекција на пациентите кои

понатаму ќе се упатат за ТЕЕ со цел соодветна анатомска визуелизација на PFO.

Модифицирачките ризик фактори немаат никаква улога во настанувањето на МУ/ТИА кај пациенти со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ, значајно поретко се застапени кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во споредба со пациентите со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ во возрастната група помлади од 60 години. Историја за пушење, артериска хипертензија, хиперлипидемија/дислипидемија и дебелината на интима медија комплексот се сигнификантно поретко присутни кај пациентите од помладата возрастна група со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ. Кај постарата возрастна група од 60 години и постари незначајно почесто пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имаа помала застапеност на овие ризик фактори. Нема статистички сигнификантна разлика во зачестеноста на дијабетес мелитус во зависност од присуството или отсуството на ДЛШ во двете возрастни групи.

Аневризматски променет ИАС како високоризична карактеристика на PFO кај пациентите е сигнификантно поврзан со криптоген МУ/ТИА и присутен ДЛШ. Пациентите со криптоген МУ/ТИА имаа значајно почесто аневризматски изменет ИАС во споредба со пациентите без ДЛШ, оваа сигнификантна поврзаност е иста и во двете возрастни групи.

Венскиот тромбоемболизам кој се смета за основа во механизмот на парадоксална емболија сепак има улога во настанувањето на МУ поврзан со PFO. Историја за претходна венска тромбоза имаа само пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во двете возрастни групи.

Помал невролошки дефицит и полесен МУ скоринан со NIHSS скалата имаа пациентите со криптоген МУ. Пациентите со МУ со позната причина имаа потежок МУ со поголем невролошки дефицит со самото тоа што МУ како резултат на атероматоза на големите крвни садови и кардиоемболичниот од АФ имаат тенденција за зафаќање на големи васкуларни територии и масивни исхемични настани.

Полесен МУ со помал невролошки дефицит претежно локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација имаа пациентите со криптоген МУ и ДЛШ во двете возрастни групи што ја потврдува теоријата дека PFO може да се

смета како тунел или да функционира како филтер, дозволувајќи само мали емболуси да поминуваат низ шантот.

Физичката активност или напорна физичка активност која индуцира Валсалва непосредно пред настанување на МУ е тригер фактор за настанување на МУ поврзан со PFO. Значајно почесто има физичка активност која индуцира Валсалва пред настанувањето на МУ кај пациентите со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА кај помладите пациенти и помалку често, но присутно и кај постарата возрасна група на пациенти кое се објаснува преку зголемувањето на интраторакалниот притисок и последователно зголемување на шантирањето при голем физички напор.

Корисноста на RoPE скорот за веројатноста дека PFO е каузално поврзан со МУ се потврди и во нашата анализа. Кај 73,33% од пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ кај пациентите помлади од 60 години имаа RoPE скор ≥ 7 , а со тоа и веројатност $>72\%$ дека PFO е причински поврзан со МУ. Комбинирајќи го заедно со PASCAL класификацијата 73 % од пациентите имаа можен или веројатен МУ поврзан со PFO со што помогна да се донесат соодветни одлуки за понатамошна секундарна превенција со перкутано затворање на PFO.

Мигрена како коморбидитет има поврзаност со МУ поврзан со PFO, сигнификантна асоцираност е потврдена помеѓу мигрена и криптоген МУ со ДЛШ кај возрасната група помлади од 60 години и иако несигнификантно, но почесто кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ кај пациентите на 60 годишна возраст и постари. Овие наоди за зголемена преваленца на мигрена кај МУ поврзан со PFO се корисни во разбирањето на врската помеѓу мигрената и МУ.

Севкупно, студијата покажа дека постои значајна поврзаност на PFO со исхемичен МУ или ТИА, како кај помладите пациенти така и кај постарите пациенти и таа поврзаност е уште поголема со присуство на АСА и историја за венска тромбоза. Потребни се повеќе студии и докази за поврзаноста на PFO со МУ кај постари пациенти што ќе биде основа за понатамошни клинички истражувања во однос на третманот на оваа возрасна група. Физичката активност како тригер фактор може да има улога во настанувањето на МУ поврзан со PFO. Соодветно користење на скорирањето за веројатноста на

каузалната поврзаност на PFO со криптоген МУ е неопходно во соодветната селекција на пациентите за перкутано затворање на PFO. ТККД со меурчиња како неинвазивна метода, без несакани ефекти со виска сензитивност и специфичност за детекција на ДЛШ е соодветна метода за првичен скрининг кај пациентите со криптоген МУ. Студијата овозможи анализа на клиничките карактеристики на МУ поврзан со PFO и овозможи приказ на соодветната методологијата за соодветното дијагностицирање и селектирање на пациентите со МУ поврзан со PFO со цел соодветна секундарна превенција.

Користена литература

- Adams, HP Jr, Bendixen, BH, Kappelle, LJ, 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* 1993;24:35-41
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Covalt JL, Wiebers DO, Seward JB. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999 Apr 20;99(15):1942-4. doi: 10.1161/01.cir.99.15.1942. PMID: 10208995.
- Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;39(18):1638-1649. doi: 10.1093/eurheartj/ehy121
- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2349-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14. PMID: 19443800; PMCID: PMC2764355)
- Amarenco P Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma, patent foramen ovale, and the risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20: 68-74.
- Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1474–1479. Crossref. PubMed.

- Anderson F.A., Wheeler Jr, H.B, Goldberg R.J. et al., The Worcester DVT Study. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 151 (1991), pp. 933-938.
- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 1999; 52: 1622–1625.
- Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol*. 2003;10(2):129-135. doi:10.1046/j.1468-1331.2003.00561.x
- Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke*. 2001; 32: 1563–1566.
- Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 15;45(4):489-92. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.075. PMID: 15708691.
- Belvis R, Leta RG, Matri-Fabregas J, et al: Almost perfect concordance between simultaneous transcranial Doppler and transesophageal echocardiography in the quantification of right-to-left shunts. *J Neuroimaging* 2006;16(2):133–138.
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology* 1996;46:1301–1305
- Caputi L, Carriero MR, Falcone C, et al: Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18(5):343–348.
- Caputi L, Usai S, Carriero MR, Grazi L, D'Amico D, Falcone C, Anzola GP, Del Sette M, Parati E, Bussone G. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? *Headache*. 2010 Sep;50(8):1320-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01621.x. Epub 2010 Jan 28. PMID: 20132338.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. ; RESPECT Investigators . Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1092-1100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440) /Saver JL, Carroll JD,

- Thaler DE, et al. ; RESPECT Investigators . Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057)
- Caso V, Turc G, Abdul-Rahim AH, Castro P, Hussain S, Lal A, Mattle H, Korompoki E, Søndergaard L, Toni D, Walter S, Pristipino C. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on the diagnosis and management of patent foramen ovale (PFO) after stroke. *Eur Stroke J.* 2024 Dec;9(4):800-834. doi: 10.1177/23969873241247978. Epub 2024 May 16. PMID: 38752755; PMCID: PMC11569559)
- Castellanos M, Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Silva Y, Davalos A. Atherosclerotic aortic arch plaques in cryptogenic stroke: a microembolic signal monitoring study. *Eur Neurol.* 2001; 45: 145–150. Crossref. PubMed.
- Chatuverdi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci.* 1998; 160: 158–160.
- Cloutier N, Allaeyes I, Marcoux G, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115 (2018), pp. E1550-E155915.
- Daniel WG, Erbel R, Kasper W, et al. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10 419 examinations. *Circulation* 1991; 83: 817–21)
- De Castro S, Papetti F, Di Angelantonio E, et al. Feasibility and clinical utility of transoesophageal echocardiography in the acute phase of cerebral ischaemia. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1339–44
- De Castro S, Rasura M, Di Angelantonio E, et al. Distribution of potential sources of embolism in young and older stroke patients: implications for recurrent vascular events. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7:191-6.
- Deen, M, Hansen HD, Hougaard A, et al. High brain serotonin levels in migraine between attacks: a 5-HT(4) receptor binding PET study *Neuroimage Clin*, 18 (2018), pp. 97-102
- Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 1998 Nov-Dec;8(6):327-30. doi: 10.1159/000015875. PMID: 9774749.

- Del Sette M, Dinia L, Rizzi D, Sugo A, Albano B, Gandolfo C. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording. *Stroke* 2007; 38: 2254–56.
- Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, et al: Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997;38:21–25.
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992;117:461-5.
- Di Tullio MR, Homma S. Mechanism of cardioembolic stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2002;4:141-8.
- Dib JC, Abergel E, Rovani C, Raffoul H, Diebold B. The age of the patient should be taken into account when interpreting Doppler assessed pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiog.* 1997; 10: 72–7.
- Donkor ES. Stroke in the 21 st century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:3238165. [https://doi.org/10.1155/2018/3238165.](https://doi.org/10.1155/2018/3238165))
- Dreier JP, Kleeberg J, Alam M, et al. Endothelin-1-induced spreading depression in rats is associated with a microarea of selective neuronal necrosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232: 204–213.
- Droste DW, Reisener M, Kemény V, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; 30: 1014–18.
- Edvinsson L, Owman C, Sjöberg NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res.* 1976 Oct 22;115(3):377-93. doi: 10.1016/0006-8993(76)90356-5.
- Ekker MS, Verhoeven JI, Rensink KML, Schellekens MMI, Boot EM, van Alebeek ME, Brouwers PJAM, Arntz RM, van Dijk GW, Gons RAR, van Uden IWM, den Heijer T, de Kort PLM, de Laat KF, van Norden AGW, Vermeer SE, van Zagt M, van Oostenbrugge RJ, Wermer MJH, Nederkoorn PJ, Kerkhoff H, Rooyer F, van Rooij FG, van den Wijngaard IR, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Trigger Factors for Stroke in Young Adults: A Case-Crossover Study. *Neurology.* 2023 Jan 3;100(1):e49-e61. doi: 10.1212/WNL.0000000000201341. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36127143.

- Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, Elgendy IY, et al.. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke. *JAMA Neurol.* (2020) 77:878–86. 10.1001/jamaneurol.2020.0458.
- Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, et al. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke. *JAMA Neurol.* 2020;77(7):878-886. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0458 / Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al; Evidence Synthesis Team, Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee, International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 2018;40(38):3182-3195. doi:10.1093/eurheartj/ehy649)
- Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6. PMID: 18477843.
- Farkkila M, Palo J, Saijonmaa O, et al. Raised plasma endothelin during acute migraine attack. *Cephalalgia* 1992; 12: 383–384; discussion 340
- Force M, Massabuau P, Larrue V. Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack. *ClinNeurolNeurosurg* 2008; 110: 779–83.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. ; CLOSURE I Investigators . Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366(11):991-999. doi: 10.1056/NEJMoa1009639)
- Gautier JC, Dürr A, Koussa S, Lascault G, Grosgeat Y. Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale- a report of 29 patients. *Cerebrovascular Dis.* 1991; 1: 193–202.
- Guiraud V, Amor MB, Mas J-L, Touzé E. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2010; 41: 2669–2677

- Hagen PT, Scholz DG and Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17–20.
- Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2262–68.
- Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol.* (1985) 6:1370–82. doi: 10.1016/S0735-1097(85)80228-X.
- Harris AD, Coutts SB, Frayne R, et al. Diffusion and Perfusion MR Imaging of Acute Ischemic Stroke. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17:291-313. 10.1016/j.mric.2009.02.001.
- Hart, RG, Diener, HC, Coutts, SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-438
- Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transoesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668–72.
- Hayashida K, Fukuchi K, Inubushi M, Fukushima K, Imakita S, Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med.* 2001 Jun;42(6):859-63.
- He D, Shi Q, Xu G, Hu Z, Li X, Li Q, Guo Y, Xu S, Lin Y, Yu Z, Wang W, Luo X. Clinical and infarction patterns of PFO-related cryptogenic strokes and a prediction model. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Sep 24;5(11):1323-1337. doi:10.1002/acn3.64727
- Heart and Stroke Foundation of Canada. *The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada 2003.* Ottawa: Heart and Stroke Foundation of Canada; 2003
- Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke* 2004; 35: 2145–4917
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1066–1072.

- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):1063-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371. PMID: 16103257.
- Homma S., Sacco R.L., Di Tullio M.R., Sciacca R.R. and Mohr J.P. : "Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study". *Circulation* 2002; 105: 2625
- Immens MH, Ekker MS, Verburgt E, Verhoeven JI, Schellekens MM, Hilkens NA, Boot EM, Van Alebeek ME, Brouwers PJ, Arntz RM, Van Dijk GW, Gons RA, Van Uden IW, den Heijer T, de Kort PL, de Laat KF, Van Norden AG, Vermeer SE, Van Zagten MS, Van Oostenbrugge RJ, Wermer MJ, Nederkoorn PJ, Kerkhoff H, Rooyer FA, Van Rooij FG, Van den Wijngaard IR, Klijn CJ, Tuladhar AM, Ten Cate TJ, de Leeuw FE. Trigger factors in patients with a patent foramen ovale-associated stroke: A case-crossover study. *Int J Stroke*. 2024 Aug;19(7):809-816. doi: 10.1177/17474930241242625. Epub 2024 Apr 2. PMID: 38497344; PMCID: PMC11298114.
- Jauss M, Kaps M, Keberle M, et al: A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994;25(6):1265–1267.
- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Nov-Dec;10(6):490-6. doi: 10.1159/000016119. PMID: 11070388.
- Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 1994;74: 596-9.
- Jones EF, Kalman JM, Calfiore P, Tonkin AM, Donnan FA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke*. 1995; 26: 218–224. PubMed.
- Josep Rodés-Cabau, MD, FESC, Martin Noël, PhD, Alier Marrero, MD, Donald Rivest, MD, Ariane Mackey, MD, Christine Houde, MD, Elizabeth Bédard at al, Atherosclerotic Burden Findings in Young Cryptogenic Stroke Patients With and Without a Patent Foramen Ovale, *Stroke*, Volume 40, Issue 2, 1 February 2009; Pages 419-425, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527507>).

- Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2016; 23: 569–79
- 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) 81:619–25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
- Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, et al.. Heterogeneity of treatment effects in an analysis of pooled individual patient data from randomized trials of device closure of patent foramen ovale after stroke. *JAMA*. (2021) 326:2277–86. 10.1001/jama.2021.20956
- Kim BJ, Kim NY, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Provoked right-to-left shunt in patent foramen ovale associates with ischemic stroke in posterior circulation. *Stroke*. 2014 Dec; 45(12):3707-10. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007453
- Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke* 2013;44:3350-6.
- Kim JW, Kim SJ, Yoon CW, Park CH, Kang KW, Kim SK, Kim YH, Bang OY. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke*. 2013 Dec;8(8):657-62. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00846
- Klötzsch C, Janben G, Berlitz P, et al: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale. *Neurology* 1994;44:1603–1606.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a populationbased study. *Stroke* 2001;32:2735-40
- Komar M, Olszowska M, Podolec P, et al: Transcranial Doppler ultrasonography: should it be the first choice for persistent foramen ovale screening? *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:16.
- Koutroulou I, Tsivgoulis G, Tsalikakis D, Karacostas D, Grigoriadis N, Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2020 Apr

28;11:281. doi: 10.3389/fneur.2020.00281. PMID: 32411074; PMCID: PMC7198765.)

- Kwon H, Lee PH, Song JK, et al. Patent foramen ovale closure in old stroke patients: a subgroup analysis of the DEFENSE-PFO trial. *Stroke* 2021; 23: 289–292)
- Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystam D, et al, for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *The PFO-ASA Study. Stroke.* 2002;33:706-11
- Lange MC, Zetola VF, Souza AM, et al: Intracranial embolism characteristics in PFO patients: a comparison between positive and negative PFO by transesophageal echocardiography the rule of nine. *J Neuro Sci* 2010;239:106–109
- Lantz M, Sieurin J, Sjölander A, Waldenlind E, Sjöstrand C, Wirdefeldt K, Migraine and risk of stroke: a national population-based twin study, *Brain*, Volume 140, Issue 10, October 2017, Pages 2653–2662
- Lee BK, Lessler J, Stuart EA. Improving propensity score weighting using machine learning. *Stat Med.* 2010;29(3):337-346. doi:10.1002/sim.3782
- Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am CollCardiol* 2018;71:2335-2342
- Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, Hanrath P. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1066–1069
- Li, Xin-yu et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990–2021: an analysis of data from the global burden of disease study 2021, *e Clinical Medicine*, Volume 75, 102758.
- Lippmann H, Rafferty T. Patent foramen ovale and paradoxical embolization: a historical perspective. *Yale J Biol Med.* 1993 Jan-Feb;66(1):11-7. PMID: 8256459; PMCID: PMC2588833.
- Lucà F, Pino PG, Parrini I, Di Fusco SA, Ceravolo R, Madeo A, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: integrated management. *J Clin Med.* (2023) 12:1952. doi:10.3390/jcm12051952).

- MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: The stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438–2445.
- Mangiafico S, Scandura S, Ussia GP, et al: Transesophageal echocardiography and transcranial color Doppler: independent or complementary diagnostic tests for cardiologists in the detection of patent foramen ovale? *J Cardiovasc Med* 2009;10:143–148.
- Martínez-Sánchez P, Medina-Baez J, Lara-Lara M, et al: Low sensitivity of the echocardiograph compared with contrast transcranial Doppler in right-to-left shunt. *Neurology* 2012;27(2):61–67
- Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. ; CLOSE Investigators . Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1011-1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
- Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):165-81. doi: 10.1177/0333102414550106. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25228681
- Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM, Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. (2018) 17:609–17. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30167-4.
- McCarthy K, Ho S, Anderson R. Defining the morphologic phenotypes of atrial septal defects and interatrial communications. *Images in Paediatric Cardiology*. 2003 Apr;5(2):1-24. PMID: 22368625; PMCID: PMC3232540
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. ; PC Trial Investigators . Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1083-1091. doi: 10.1056/NEJMoa1211716)
- Meier B. Patent foramen ovale, guilty but only as a gang member and for a lesser crime. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):446-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.024. Epub 2005 Dec 6. PMID: 16412875.

Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale risk assessment. *Int Card Clin.* (2017) 6:487–93. doi: 10.1016/j.iccl.2017.05.005

Merino JG, Warach S. Imaging of acute stroke. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(10):560.

Mesa D, Ruiz M, Delgado M, Suárez de Lezo J, Pan M, Tejerol, 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? *Rev EspCardiol.* (2010) 63:315–22. doi: 10.1016/S1885-5857(10)70064-5.

Messé SR, Kent DM. Still no closure on the question of PFO closure. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1152-1153. doi:10.1056/NEJMe1301680).

Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 236–50

Morais LA, Sousa L, Fiarresga A, Martins JD, Timoteo AT, Monteiro AV, et al. Rope score as a predictor of recurrent ischemic events after percutaneous patent foramen ovale closure. *Int Heart J.* (2018) 59:1327–32. doi: 10.1536/ihj.17-489

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) 91:2785–92. doi: 10.1161/01.CIR.91.11.2785.

Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(4):654–9

Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, Watanabe N, Ikeda M, Nakagawa K, et al. Identification of high-risk patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: development of a scoring system. *J Am Soci Echocardiogr.* (2019) 32:811–6. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.021

Nemec JJ, Marwick TH, Lorig RJ, et al: Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991;68(15):1498–1502/

Noriaki T, Kazuo U, Atsushi I, et al. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988;168:463-7. 10.1148/radiology.168.2.3393665),

- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172-9.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30:2513-6.
- Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, et al. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: The Italian project on stroke in young adults. *Stroke* 2011; 42: 17–21.
- Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Fuentes B, Diez-Tejedor E. The utility of the rope score in cryptogenic stroke patients ≤ 50 years in predicting a stroke-related patent foramen ovale. *Int J Stroke*. (2016) 11:NP7–8. doi: 10.1177/1747493015607505
- Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke*. 1993; 24: 31–34
- 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1337–1343.
- Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, Demaerschalk BM, Chaliki HP, Parikh G, Burke RF, Babikian VL. Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2343-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.549683. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19498192)
- Ropper AH. Tipping point for patent foramen ovale closure. *N Engl J Med*. (2017) 377:1093–5. doi: 10.1056/NEJMe1709637
- Rus Mansilla C, Mesa Rubio D, Suárez de Lezo Cruz-Conde J, Rodríguez Almodóvar A, Durán Torralbo C, Delgado Ortega M. Utilidad del ecocardiograma transesofágico en pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido y bajo riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:241-5.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology

and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Stroke*. 2019 Aug;50(8):e239. doi: 10.1161/STR.0000000000000205. PMID: 23652265; PMCID: PMC1107853

Sacco, RL, Ellenberg, JH, Mohr, JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-390

Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review. *Stroke*. 2018;49(6):1541-1548. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018153

Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):e26. doi: 10.1056/NEJMc1609156. PMID: 27626542.

Schima MJ, Meumyer MM, Healy DA, Atnip RG, Thiele BL. Influence of age on venous physiologic parameters. *J Vasc Surg*. 1993; 18: 749–752.

Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am CollCardiol*. (1990) 16:1000–9. doi: 10.1016/S0735-1097(10)80354-7.

Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.

Schwedt TJ, Demaerschalk BM and Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28(5):531–540.

Serena J, Segura T, Perez-Ayuso J, Bassaganys J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischaemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998; 29: 1322–28.

Sevgi EB, Erdener SE, Demirci M, et al. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e001735–e001735

- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. ; Gore REDUCE Clinical Study Investigators . Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404),
- Souteyrand G, Motreff P, Cassagnes J, et al: Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):147–154.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 612–624
- Spencer M.P., Moehring M.A., Jesurum J., Gray W.A., Olsen J.V., Reisman M. Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J. Neuroimaging*. 2004;14:342–349. doi: 10.1111/j.1552-6569.2004.tb00261.x.
- Stafford MB, Bagley JE, DiGiacinto D. Comparison of Transthoracic Echocardiography, Transesophageal Echocardiography, and Transcranial Doppler in the Detection of Patent Foramen Ovale as the Etiology for Cryptogenic Stroke. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2019;35(2):127-133. doi:10.1177/875647931881698332
- Stöllberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 461–465).
- Stone DA, Hawke ME, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Corretti M, Sample C, Price TR, Plotnick G. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke. A multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 1995; 130: 105–108. Crossref. PubMed.
- Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S, et al. Embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: risk of paradoxical embolism score validation and atrial fibrillation prediction. *Stroke*. 2021;52(5):1643-1652. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032453
- Tang Y, Peng A, Peng B, et al. Association between patent foramen ovale and migraine without aura: a community-based cross-sectional study in China. *BMJ Open* 2022; 12(3): e056937.

- Tanzi A, Onorato E, Casilli F, Anzola GP. Is the search for right-to-left shunt still worthwhile? *Acta Neurol Scand*. 2016 Apr;133(4):281-8. doi: 10.1111/ane.12456
- Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, Akinseye OA, Ibebuogu UN. Patent foramen ovale: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*. (2020) 45:100392. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.08.004
- 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 pfo's. *Neurology*. (2014) 83:221–6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000589
- Tobe M, Bogiatzi C, Munoz C, et al: Transcranial Doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale. *Can J Cardiol* 2016;32:9–16
- Tsivgoulis Georgios MD, FESO, Heliopoulos Ioannis MD, and Stamboulis Elefterios MD. Safety of TCD “Bubble Study”. *Stroke*, 2010, Volume 41, Number 4 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.562793>
- Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal*. 2019;4(1):6-12. doi:10.1177/2396987319832140).
- Vilén L, Jacobsson S, Wadenvik H, Kutti J. ADP-induced platelet aggregation as a function of age in healthy humans. *Thromb Haemost*. 1989; 61: 490–492.
- Wade E, Robinson M, Singla A and Salerian J. PFO and push-ups: a case series of Valsalva before cryptogenic stroke (5393). *AAN Enterprises*, 2020, doi/10.1212/WNL.94.15_supplement.539334
- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000; 356: 1648–1651
- Yeung M, Khan KA, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:445-9.
- Zetola VF, Lange MC, Scavasine VC, Bazan R, Braga GP, Leite ACCB, Fabio SRC, Pontes Neto OM, Moro CHC, Sampaio G, Bor-Seng Shu E, de Lima Oliveira M, A de Miranda Alves M, Gomes DL, Pereira de Jesus PA, Oliveira-Filho J, Avelar

WM, de Freitas GR, Borsoi R, Puppo C, Cocorullo SV, Brunser A, Massaro A, Bornstein NM, Razumovsky A, Del Sette M. Latin American Consensus Statement for the Use of Contrast-Enhanced Transcranial Ultrasound as a Diagnostic Test for Detection of Right-to-Left Shunt. *Cerebrovasc Dis.* 2019; 48(3-6):99-108. doi: 10.1159/000503851. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31694010.

Zito C, Dattilo G, Oreto G, et al: Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography* 2009;26(5):495–503.