

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

Κατσάνος Α.Χ.¹, Πατσούρας Δ.², Φρογκουδάκη Α.³, Βρεττού Α.-Ρ.³, Οικονομίδης Ι.³, Παρίσις Ι.³, Παρασκευαΐδης Ι.³, Παππάς Κ.⁴, Λιαντινιώτη Χ.⁵, Ρουσσοπούλου Α.⁵, Χονδρογιάννη Μ.⁵, Ζόμπολα Χ.⁵, Παπαδημητρώπουλος Γ.⁵, Παππά Α.⁵, Φιολλάκη Α.¹, Τατσιώνη Α.⁶, Κοσμίδου Μ.⁷, Γουδέβενος Ι.⁴, Γιαννόπουλος Σ.¹, Τσιβγούλης Γ.^{5,8}, Κυρίτσας Α.Π.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

² Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο «Χατζηκώστα», Ιωάννινα, Ελλάδα

³ Β' Καρδιολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

⁴ Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁵ Β' Νευρολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

⁶ Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁷ Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁸ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο του Τεννέσι, Μέμφις, Τεννέσι, ΗΠΑ

Περίληψη

Η διερεύνηση πιθανών εμβολογόνων εστιών στους ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι η πιο συχνή κλινική ένδειξη χρήσης του διοισοφαγίου υπερηχοκαρδιογραφήματος. Παρόλα αυτά υπάρχει έντονη αμφισβήτηση τόσο για τη διαγνωστική αξία του διοισοφαγίου υπερηχοκαρδιογραφήματος, όσο και για την επίδραση των ευρημάτων που προκύπτουν από την εξέταση αυτή στις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης. Το διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα εντοπίζει ανατομικές ανωμαλίες περίπου στους μισούς ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ. Ωστόσο, η εμφάνιση των καρδιακών παθήσεων που θεωρούνται ότι σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εκδήλωση του ισχαιμικού ΑΕΕ (ενδοκαρδιακοί θρόμβοι και όγκοι) είναι σπάνια. Επιπλέον, τα διαγνωστικά ευρήματα του διοισοφαγίου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ (ΠΙΕ) φαίνεται να ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των μελετών, καθώς το διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια εξέταση που εξαρτάται κατά πολύ από τον εξεταστή που την πραγματοποιεί και συνεπώς υπάρχουν διαφορές στην εκπαίδευση και την εμπειρία των εξεταστών μπορεί να εκφράζονται σαν ετερογένεια στην αναφορά των ευρημάτων μεταξύ των μελετών. Η ηλικία, αλλιώς όχι το φύλο, φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων από τα ευρήματα αυτά, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ανωμαλιών του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Επίσης, φαίνεται ότι η εξέταση με διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό ρόλο στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα συνιστάται ότι όλοι οι ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση με διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας.

Λέξεις ευρετηρίου: Διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα, κρυπτογενές ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιοεμβολισμός

THE CONTRIBUTION OF TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN THE INVESTIGATION OF PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR ISCHEMIA

Katsanos A.H.¹, Patsouras D.², Frogoudaki A.³, Vrettou A.-R.³, Ikonomidis I.³, Parissis I.³, Paraskevaidis I.³, Pappas K.⁴, Liantinioti C.⁵, Rousopoulou A.⁵, Chondrogianni M.⁵, Zompola C.⁵, Papadimitropoulos G.⁵, Pappa A.⁵, Fiolaki A.¹, Tatsioni A.⁶, Kosmidou M.⁷, Goudevenos I.⁴, Giannopoulos S.¹, Tsiygoulis G.^{5,8}, Kyritsis A.P.¹

¹ Department of Neurology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

² Department of Cardiology, "Chatzikosta" General Hospital, Ioannina, Greece

³ Second Department of Cardiology, "Attikon" University Hospital, University of Athens, Athens Greece

⁴ Department of Cardiology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

⁵ Second Department of Neurology, "Attikon" University Hospital, University of Athens, Athens Greece⁶ Division of Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece⁷ First Department of Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece⁸ Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Tennessee, USA

Abstract

Even though the detection of possible embolic sources in patients with acute ischemic stroke (AIS) or transient ischemic attack (TIA) is the most common clinical indication for investigation with transesophageal echocardiography (TEE), there is increasing skepticism on both the diagnostic value of TEE and the impact of its findings in secondary stroke prevention strategies. Recent data suggest that TEE detects anatomical abnormalities approximately in half of the patients with cryptogenic ischemic stroke (CS). However, the prevalence of heart diseases considered to be etiopathologically related to the occurrence of AIS (intracardiac thrombi and tumors) is rare. Furthermore, diagnostic findings from TEE in patients with CS or TIA seem to vary widely between studies, as TEE is an operator-dependent diagnostic test and thus existing differences in education and experience of the examiners may be expressed as heterogeneity in the reported findings between studies. Age, but not sex, significantly affects the prevalence of some of these findings, as younger patients have an increased prevalence of atrial septal abnormalities (patent foramen ovale and/or atrial septal aneurysm), while elderly patients present more frequently atherosclerotic lesions in the ascending aorta and/or aortic arch. Also, it appears that TEE examination may have a decisive impact on secondary stroke prevention in patients with CS or TIA. Consequently, it is recommended that all patients with CS or TIA should be referred to TEE examination, regardless of their gender or age.

Key words: Transesophageal echocardiography, cryptogenic stroke, transient ischemic attack, cardioembolism

Εισαγωγή

Ένα ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) θεωρείται ως κρυπτογενές, όταν η αιτία του δεν έχει σαφώς εντοπιστεί. Συνεπώς, η θεώρηση ενός ΑΕΕ ως κρυπτογενούς εξαρτάται άμεσα από την έκταση και την ποιότητα της αιτιολογικής διερεύνησης, καθώς και την τρέχουσα γνώση, που υπάρχει σχετικά με τους μηχανισμούς οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική ισχαιμία (1). Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ πρέπει να υποβάλλονται σε μια σειρά επιπλέον εξετάσεων για να βρεθεί τελικά η αιτία της ισχαιμίας, με μια από τις σημαντικότερες εξ' αυτών να είναι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς (transesophageal echocardiography, TEE) (2).

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

1. Η εξέταση με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα: ενδείξεις-αντενδείξεις, επιπλοκές

Σε αντίθεση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια επεμβατική διαδικασία και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας, ενώ θα πρέπει

να πραγματοποιείται μόνο από ειδικά εκπαιδευμένους ιατρούς (3). Σε γενικές γραμμές, η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφο εκτελείται, όταν αναμένεται να προστεθούν σημαντικές πληροφορίες στα δεδομένα που προκύπτουν από τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία (Πίνακας 1). Ο διοισοφάγειος υπέρηχοκαρδιογράφος δεν προσφέρει μόνο εικόνα υψηλότερης ανάλυσης σε σύγκριση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, αλλά και τη δυνατότητα απόκτησης εικόνων από τις καρδιακές και αγγειακές περιοχές που δεν είναι συνήθως προσβάσιμες από τη διαθωρακική εξέταση (3). Οι κυριότερες κλινικές ενδείξεις για μελέτη με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Ο ασθενής πρέπει να είναι νηστικός για τουλάχιστον τέσσερις ώρες πριν την εξέταση, ενώ ένα πλήρες ιστορικό για συμπτώματα δυσφαγίας ή άλλης γαστροοισοφαγικής νόσου πρέπει να λαμβάνεται πριν την έναρξη της εξέτασης. Όγκοι του οισοφάγου, στενώσεις, εκκολπώματα, κισσοί, όπως και διατρήσεις κοίλων οργάνων, θεωρούνται γενικά ως αντενδείξεις για τη διενέργεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Επίσης, το ιστορικό θεραπευτικής ακτινοβολήσης του θώρακα και σοβαρής νόσου της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (που απαγορεύει επαρκή κάμψη του αυχένα) είναι σχετικές αντενδείξεις. Αν και η λήψη αντιπηκτικής

Πίνακας 1. Διαγνωστική υπεροχή των μεθόδων προσέγγισης της καρδιαγγειακής απεικόνισης, ανάλογα με την υπό εξέταση δομή ή κλινική ένδειξη

Υπεροχή της διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας	Υπεροχή της διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφίας
Ανάδειξη περικαρδιακής συλλογής	Απεικόνιση των περισσότερων τμημάτων της αορτής
Απεικόνιση της κορυφής της αριστερής κοιλίας	Απεικόνιση του δεξιού κόλπου, της μιτροειδούς βαλβίδας και του Ανοικτού Ωοειδούς Τρήματος
Μεγάλη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της Doppler φασματοσκοπίας	Αξιολόγηση των προσθετικών βαλβίδων
Απεικόνιση του αριστερού κόλπου	Όταν η διαθωρακική προσπέλαση είναι αδύνατη (εμφύσημα, τραύμα κτλ.)

Πίνακας 2. Οι κυριότερες κλινικές ενδείξεις προς διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

1. Η ανεύρεση εμβολιογόνων εστιών
2. Η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας και των επιπλοκών της
3. Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων και όγκων παρακείμενων δομών
4. Η διάγνωση διαχωρισμού αορτής/ανευρύσματος αορτής
5. Η διάγνωση παράδοξης εμβολής μέσω ανοικτού ωοειδούς τρήματος ή μέσω αρτηριοφλεβώδους πνευμονικής φίστουλης
6. Η αξιολόγηση της λειτουργίας των προσθετικών βαλβίδων

αγωγής δεν αποτελεί από μόνη της αντένδειξη για τη διενέργεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (3), η εξέταση δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοκυτοπενία ($<50.000/\text{mL}$), με αυξημένο INR >4 , ή παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής $\text{aPTT} > 150$ δευτερόλεπτα (4).

Τα ποσοστά των σοβαρών επιπλοκών που αναφέρονται σε περιπατητικούς ασθενείς κυμαίνονται από 0.2% έως 0.5%, ενώ το ποσοστό που σχετίζεται με τη θνησιμότητα έχει εκτιμηθεί ότι είναι $<0.01\%$ (5). Η χρήση της προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας για την αποφυγή ενδοκαρδίτιδας παραμένει αμφιλεγόμενη, με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρδιολογίας να προτείνουν τέτοια προφύλαξη σε ασθενείς που έχουν προσθετικές βαλβίδες, ιστορικό ενδοκαρδίτιδας, συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια, και χειρουργικά κατασκευασμένη επικοινωνία συστηματικής-πνευμονικής κυκλοφορίας (4).

2. Ευρήματα σε ασθενείς με κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 35 μελέτες παρατήρησης ασθενών με κρυπτογενές ΑΕΕ

που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (σύνολο 5772 ασθενείς, μέση ηλικία 53.6 έτη, 56.9% άνδρες) (6).

Το πιο κοινό εύρημα στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν η αθηρωμάτωση στην ανιούσα αορτή ή/και στο αορτικό τόξο [51.2% (27.4% -74.5%)], ακολουθούμενο από την παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος (ΑΩΤ) [43.2% (36.3% -50.4%)]. Μεγάλες αορτικές πλάκες ($>4\text{mm}$), με ή χωρίς την παρουσία εξέλιξης ή ευκίνητου θρόμβου, και μεγάλα ΑΩΤ ανευρέθηκαν στο 14% (10.2% -18.9%) και 19.5% (16.6% -22.8%) των εξετάσεων, αντιστοίχως. Η παρουσία ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος ανακαλύφθηκε σε 12.3% (7.9% -18.7%) των εξετάσεων με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ σε συνδυασμό με ΑΩΤ βρέθηκε στο 14.5% (9.9% -20.6%). Θρόμβος στον αριστερό κόλπο [3.0% (1.1% -8.3%)] και αυτόματη νχοαντίθεση [3.8% (2.3% -6.2%)] δεν διαπιστώθηκαν συχνά κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων ήταν εξαιρετικά σπάνια [0.2% (0% -0.7%)] (6).

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

ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των μελετών, και η παρατήρηση αυτή δε φαίνεται να οφείλεται στον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε για το κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και κατά συνέπεια πιθανώς να σχετίζεται με την εμπειρία του υπερηχοκαρδιογραφιστή. Τέλος, η εμφάνιση του ΑΩΤ φαίνεται να είναι το μοναδικό εύρημα το οποίο βρέθηκε να συσχετίζεται με τη νεαρότερη ηλικία των ασθενών με κρυπτογενή ΑΕΕ (6).

Τέλος, σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήσαμε σε 88 ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα βρήκαμε ότι η ηλικία, αλλιώς όχι το φύλο, επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης μεσοκοιλιακών ανωμαλιών και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο (7). Βρήκαμε επίσης ότι η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε έναν από τους έντεκα ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβλήθηκαν σε έρευνα με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, χωρίς σημαντικές διαφορές ανάλογα με το φύλο και την ηλικία (7).

3. Αθηρωματικές αλλοιώσεις στην ανιούσα αορτή και στο αορτικό τόξο σε ασθενείς με ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Οι αορτικές πλάκες είναι μια εκδήλωση γενικευμένης αθηροσκλήρωσης, κατά την οποία υπάρχει προοδευτική συσσώρευση χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων στον έσω και μέσο χιτώνα της αορτής με δευτερογενή εμφάνιση φλεγμονής και επαναλαμβανόμενες εναποθέσεις ινώδους ιστού, που καταλήγουν τελικώς σε διαβρώσεις της επιφάνειας του αυλού και στην εμφάνιση συχνά κινητών θρόμβων που προεξέχουν μέσα στον αυλό της αορτής (8). Οι αορτικές πλάκες μπορούν να οδηγήσουν σε δύο τύπους εμβολισμού: θρομβοεμβολισμό και αθηροεμβολισμό (με έμβολα από κρυστάλλους χοληστερόλης).

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι ιστορικά η κύρια υπερηχοκαρδιογραφική μέθοδος για την οπτικοποίηση των αθηροσκληρωτικών πλάκων στην θωρακική αορτή και παραμένει μέχρι και σήμερα η εξέταση εκλογής (9, 10). Στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα οι αορτικές πλάκες μπορούν να ταξινομηθούν σε ήπιες, μέτριες και σοβαρές βαρύτητας. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται στο πάχος της πλάκας και στην εμφάνιση της επιφάνειας του αυλού της. Ήπιες βαρύτητας πλάκες έχουν τυπικά πάχος από 1.0 mm ή λιγότερο. Πλάκες μέτριας βαρύτητας συνήθως ορίζονται αυτές που έχουν πάχος από 1.1 mm έως 3.9 mm. Σοβαρές βαρύτητας πλάκες συχνά ορίζονται ως αυτές

που έχουν ένα πάχος ίσο ή μεγαλύτερο από 4 mm. Οι πλάκες αναφέρονται ως σύνθετες όταν φέρουν εξελκώσεις ή κινητά στοιχεία (τα οποία αντιπροσωπεύουν προσκολλημένους θρόμβους) στον αυλό της επιφάνειάς τους. Οι πλάκες αναφέρονται ως σύνθετες όταν φέρουν εξελκώσεις ή κινητά στοιχεία (τα οποία αντιπροσωπεύουν προσκολλημένους θρόμβους) στον αυλό της επιφάνειάς τους (11).

Η εμφάνιση ΑΕΕ είναι από τις πιο σημαντικές κλινικές πτυχές της αορτογενούς εμβολής. Τα διαθέσιμα στοιχεία από τη βιβλιογραφία (νεκροτομικές μελέτες, σειρές ασθενών, προοπτικές και αναδρομικές κοόρτες ασθενών, μελέτες παρατήρησης) στο σύνολο τους καταδεικνύουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ισχαιμικού ΑΕΕ και της ύπαρξης σοβαρών αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου, και κυρίως αυτών που βρίσκονται κοντά στην έκφυση της αριστερής υποκλειδιάς αρτηρίας. Η προαναφερθείσα συσχέτιση είναι επίσης ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας, η οποία υποστηρίζει περαιτέρω την άποψη της αιτιότητας. Η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας φαίνεται επίσης να είναι ένας ισχυρός δείκτης κινδύνου εμβολής, καθώς ο κίνδυνος αυτός εμφανίζεται ιδιαίτερα υψηλός στις πιο παχιές πλάκες, στην παρουσία ευκίνητων συστατικών, και ενδεχομένως στην παρουσία εξέλκωσης και υποηχογένειας στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (12).

Ο βαθμός των αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου συνεπώς φαίνεται πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΠΙΕ. Σε μία μελέτη παρακολούθησης 1231 ασθενών με ΑΕΕ ή ΠΙΕ, που υπεβλήθησαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ανευρέθηκε σημαντική διαφορά στην αύξηση του ετήσιου κινδύνου υποτροπής ενός νέου ΑΕΕ ανάμεσα στους ασθενείς χωρίς (2.2%), με μέτριου (4.1%) ή με σοβαρού βαθμού (6.6%) αθηρωμάτωσης του αορτικού τόξου (13). Ο κίνδυνος υποτροπής και θανάτου φάνηκε μάλιστα σε μια παρόμοια μελέτη να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και παρουσία σοβαρού βαθμού αθηρωματικών αλλοιώσεων, παρά τη θεραπεία με βαρφαρίνη ή ασπιρίνη (14).

Η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή αθηρωμάτωση της αορτής δεν είναι ακόμη γνωστή. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (15) η χρήση των αναστολέων της HMG-CoA (στατίνες) στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να είναι λογική, καθώς έχει διαπιστωθεί πως οι αορτικές πλάκες που υφίστανται θρόμβωση περιέχουν περίσσεια λιπιδίων (16), και συνεπώς μέσω της μείωσης των λιπιδίων οι στατίνες μπορούν να σταθεροποιήσουν τις αθηρωματικές πλάκες και να βοηθήσουν στην πρόληψη ενός ΑΕΕ. Οι στατίνες έχουν επίσης βρεθεί ότι μειώνουν την παραγωγή θρομβίνης από τα αιμοπετάλια, και η οποία φαίνεται να είναι αυξημένη στους υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (17). Τα αποτελέ-

σματα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, που είχε στόχο να αξιολογήσει την επίδραση της χορήγησης ροσουβαστατίνης στην αλλαγή των αθηρωματικών πλάκων που βρίσκονται στην αορτή ασθενών με ΑΕΕ, υποδεικνύουν ότι όντως η θεραπεία με 5 mg ροσουβαστατίνης για 6 μήνες προκαλεί σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας στην αορτή σε συνδυασμό με σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης (18).

Επειδή οι θρόμβοι έχει τεκμηριωθεί ότι αναπτύσσονται στην αθηρωματική πλάκα και στη συνέχεια από τη θέση αυτή εμβολίζουν άλλα αγγεία, η υπόθεση ότι η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη μπορεί να αποδειχτεί ωφέλιμη σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται λογική. Παρά ταύτα η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη έναντι της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ακόμη δεν έχει αποδειχθεί, και συνεπώς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (15) προτείνεται η έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ στους ασθενείς με αθηρωματικές αλλοιώσεις στην αορτή. Μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που είχε ως στόχο τον έλεγχο της ανωτερότητας του συνδυασμού ασπιρίνης (75 έως 150 mg/ημέρα) και κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα) σε σύγκριση με τη θεραπεία με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ/ΠΙΕ ή περιφερική εμβολή και παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην θωρακική αορτή >4 mm, χωρίς τον εντοπισμό άλλων πηγών εμβόλων, τερματίστηκε πρόωρα λόγω έλλειψης εμφάνισης σημαντικών διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων (19).

4. Σύνθετες αθηρωματικές αλλοιώσεις στην κατιούσα θωρακική αορτή και ο κίνδυνος παλίνδρομου εμβολισμού σε ασθενείς με κρυπτογενή ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Οι αθηρωματικές πλάκες που βρίσκονται στην κατιούσα θωρακική αορτή συχνά παραβλέπονται κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, και συνεπώς μπορεί να αγνοηθεί η ύπαρξη πιθανού μηχανισμού εγκεφαλικής εμβολής μέσω ανάδρομης αιματικής ροής στην αορτή (20-22). Πολύ ενδιαφέροντα πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από μελέτες με μαγνητική τομογραφία (MRI) τριών (3D) και τεσσάρων διαστάσεων (4D) ανέδειξαν ότι έμβολα από σύνθετες πλάκες στην κατιούσα αορτή έφθαναν στην αριστερή υποκλείδια αρτηρία και την κοινή καρωτίδα στο 67% και 25% των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν. Επιπλέον, η παλίνδρομη εμβολή από την κατιούσα αορτή θεωρήθηκε ως η μόνη πιθανή εξήγηση για την εμφάνιση εμβολισμού στον αμφιβληστροειδή ή στο εγκεφαλικό παρέγχυμα στο 24% των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (22).

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των διαθέσιμων μελετών παρατήρησης ασθενών στις οποίες ανευρέθηκαν αθηρωματικές αλλοιώσεις

κατιούσας αορτής κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (11 μελέτες με συνολικά 4.000 ασθενείς, μέση ηλικία 65 έτη, 55% άνδρες) για να αξιολογήσουμε την πιθανή συσχέτιση της παρουσίας αθηρωμάτωσης στην κατιούσα θωρακική αορτή με την εμφάνιση ΑΕΕ (23). Τα ευρήματά της μελέτης μας υποστηρίζουν ότι η ανεύρεση σύνθετων αθηρωματικών πλάκων στην κατιούσα θωρακική αορτή είναι περίπου τέσσερις φορές συχνότερη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα για διάφορους άλλους λόγους. Μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ, εκείνοι με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έτειναν να έχουν χαμηλότερο επιπολασμό ανεύρεσης αθηρωματικών πλάκων σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη ταξινομημένο ΑΕΕ. Στις επακόλουθες αναλύσεις υποομάδων, οι ασθενείς με κρυπτογενή και αταξινόμητα ΑΕΕ δε φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά σε δημογραφικά χαρακτηριστικά και σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (23).

Κατά συνέπεια, η παρουσία σύνθετων αθηρωματικών πλάκων στην κατιούσα αορτή μπορεί να αποτελεί δείκτη γενικευμένης αθηρωμάτωσης και υψηλού αγγειακού κινδύνου, αλλά δε μπορεί να συσχετιστεί -σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα- αιτιολογικά με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κρυπτογενούς ισχαιμικού ΑΕΕ. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, ο μηχανισμός παλίνδρομης εγκεφαλικής εμβολής από αθηρωματική βλάβη της κατιούσας αορτής εξακολουθεί να παραμένει υποθετικός, και συνεπώς μόνο η απεικόνιση αθηρωματικής πλάκας στην κατιούσα αορτή στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ή σε άλλες απεικονιστικές μεθόδους θα πρέπει να θεωρείται ως ένα επιπλέον και όχι οριστικό εύρημα στη διερεύνηση των ασθενών με ΑΕΕ (23).

5. Κλινική σημασία της εύρεσης ανοικτού ωοειδούς τρήματος και ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το ωοειδές τρήμα είναι μια φυσιολογική ανατομική δομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας που συνήθως κλείνει μετά τη γέννηση, λόγω της σύντηξης των δύο εμβρυολογικών τμημάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το πρωτογενές διάφραγμα και το δευτερογενές διάφραγμα. Ωστόσο, σε πολλή άτομα μια μικρή επικοινωνία επιμένει στην ενήλικη ζωή, και η οποία αναφέρεται ως ανοικτό ωοειδές τρήμα (ΑΩΤ). Η συχνότητα του ΑΩΤ στον πληθυσμό έχει αναφερθεί κατά 15%-35% σε νεκροτομικές μελέτες και φαίνεται να μειώνεται με την ηλικία (24-26).

Οι διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για την ανίχνευση του ΑΩΤ είναι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, και η διακρανιακή υπε-

ρηχογραφία, που εκτελούνται με ταυτόχρονη έγχυση σκιαγραφικού ή φυσαλίδων αέρα για να αναδείξουν την πιθανή ύπαρξη δεξιο-αριστερής διαφυγής. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα θεωρείται προς το παρόν η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΑΩΤ, λόγω της υψηλότερης διαγνωστικής του ακρίβειας έναντι των άλλων μεθόδων (27). Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει επίσης την άμεση οπτικοποίηση του ανοίγματος ενός ΑΩΤ στους περισσότερους ασθενείς, και ως εκ τούτου την άμεση μέτρηση του διαχωρισμού μεταξύ του πρωτογενούς και δευτερογενούς διαφράγματος σαν δείκτη μεγέθους του ΑΩΤ. Επίσης, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των πνευμονικών φλεβών, με αποτέλεσμα μια πιο ακριβή διάκριση μεταξύ ενός ΑΩΤ και μιας ενδοπνευμονικής διαφυγής (πνευμονική αρτηριοφλεβώδης φίστουλα) (27).

Η σχέση μεταξύ ΑΩΤ και κρυπτογενούς ΑΕΕ περιγράφηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με ηλικία μικρότερης των 55 (28) και 40 ετών (29). Ο υποτιθέμενος μηχανισμός ΑΕΕ είναι ο παράδοξος εμβολισμός στη συστηματική κυκλοφορία ενός θρόμβου που προέρχεται από την φλεβική κυκλοφορία, διαμέσου του ΑΩΤ. Παράδοξος εμβολισμός από θρόμβο που δημιουργείται στο ίδιο το ΑΩΤ παραμένει ένα υποθετικό παρά διαπιστωμένο σενάριο. Συνολικά, οι νεότεροι ασθενείς με ΑΕΕ φαίνεται να έχουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ΑΩΤ έως και 4 φορές σε σύγκριση με ασθενείς ίδιου φύλου και ηλικίας που δεν εμφάνισαν ΑΕΕ (30). Η ανεύρεση ΜΚΑ έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, καθώς η ανεύρεση ΜΚΑ βρέθηκε να είναι σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ από ότι σε μάρτυρες (15% έναντι 4%, $p < 0.05$) (31). Ωστόσο, η συνύπαρξη ΑΩΤ είναι πολύ πιο συχνή σε ασθενείς με ΜΚΑ (60%-70% των περιπτώσεων), καθώς επίσης και το μέγεθος του ΑΩΤ τείνει να είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς αυτούς (32, 33), και ως εκ τούτου, ο σχετικός κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ μπορεί να αντανakλά τη συχνή συνύπαρξη ενός ΑΩΤ. Ωστόσο, η συνύπαρξη των δύο ανατομικών ανωμαλιών μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ από την ύπαρξη της κάθε μιας ανωμαλίας χωριστά. (34).

Τα ανωτέρω στοιχεία προέρχονται από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ως εκ τούτου, τα άτομα που είχαν ήδη υποστεί ΑΕΕ συγκρίθηκαν με παρόμοιους ασθενείς σε φύλο και ηλικία και ελεύθερο ιστορικό ΑΕΕ. Η προσέγγιση αυτή, αν και είναι αποτελεσματική, πάσχει από τον εγγενή κίνδυνο της ελλιπούς αντιστοιχίας ασθενών και μαρτύρων όσον αφορά τις σχετικές μεταβλητές, και μπορεί επομένως να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα. Οι προοπτικές μελέτες δεν πάσχουν από αυτούς τους περιορισμούς, και δύο τέτοιες μελέτες εξέτασαν το ρόλο του ΑΩΤ στο γενικό πληθυσμό. Στη μελέτη SPARC ο επιπολασμός του ΑΩΤ στο γενικό πληθυσμό βρέθηκε να είναι 24.3%

στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, και μέσα σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης περίπου 5 ετών η ύπαρξη ΑΩΤ δε βρέθηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ (αναλογία κινδύνου=1.46, 95%ΔΕ: 0.74–2.88) (35). Στη μελέτη NOMAS, που περιελάμβανε πληθυσμό από το Βόρειο Μανχάταν, η ανεύρεση του ΑΩΤ ήταν χαμηλότερη (14.9%), εύρημα που αντανakλά τη μικρότερη ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή (36). Σε μια μέση παρακολούθηση σχεδόν 7 ετών, η ύπαρξη ΑΩΤ δε συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον κίνδυνο ΑΕΕ (αναλογία κινδύνου 1.64, 95%ΔΕ: 0.87–3.09). Ως εκ τούτου, οι δύο μελέτες, αν και πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς και χρησιμοποίησαν διαφορετικές διαγνωστικές εξετάσεις, είχαν παρόμοια αποτελέσματα και ανέφεραν μη σημαντική αύξηση του κινδύνου ΑΕΕ σε ασθενείς που φέρουν ΑΩΤ. Μάλιστα, η συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ στη μελέτη NOMAS, ενώ μια τέτοια συσχέτιση δεν ήταν διαθέσιμη στην μελέτη SPARC. Ομοίως, στη μελέτη SISIFO, η οποία ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική, και συγχρονική έρευνα που διενεργήθηκε σε διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ η ανεύρεση ΑΩΤ δε βρέθηκε από μόνη της να αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ (37). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 15 ανεξάρτητων μελετών, ο συγκεκριτικός απόλυτος ρυθμός της υποτροπής του ΑΕΕ ή ΠΙΕ σε ασθενείς με PFO ήταν 4.0 περιστατικά ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ: 3.0–5.1), ενώ το ποσοστό μόνο των υποτροπιάζόντων ΑΕΕ ήταν 1.6 περιστατικά ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ: 1.1–2.1) (38). Παρομοίως, στη δική μας μετα-ανάλυση (14 μελέτες, 4251 συνολικοί ασθενείς) βρήκαμε ότι οι ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και ΑΩΤ δε φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός υποτροπιάζοντος ΑΕΕ/ΠΙΕ (λόγος κινδύνου=1.18, 95%ΔΕ: 0.78–1.79, $p=0.43$) σε σύγκριση με ασθενείς με ΑΕΕ χωρίς ΑΩΤ. Ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής ΑΕΕ/ΠΙΕ φάνηκε να μην διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και ΑΩΤ (5.6%, 95% ΔΕ: 2.6%–8.5%) και σε εκείνους τους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ που δε φέρουν ΑΩΤ (5.0%, 95%ΔΕ: 2.1%–7.9%), ενώ ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπιάζοντος ΑΕΕ ήταν 2.0% (95%ΔΕ: 1.1%–2.8%) και 2.4% (95% ΔΕ: 1.6%–3.3%) αντίστοιχα στις προαναφερθείσες υπο-ομάδες. (39).

Καθώς τα αποτελέσματα των προοπτικών πληθυσμιακών μελετών δεν επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων, φαίνεται λογική η σκέψη ότι υπάρχουν παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΩΤ, και μπορεί οι παράγοντες αυτοί να ανευρίσκονται συχνότερα στους ασθενείς με ΑΕΕ. Σε μια προσπάθεια απόδοσης της πιθανότητας ένα ισχαιμικό ΑΕΕ να σχετίζεται αιτιολογικά με τη συνύπαρξη ΑΩΤ έχει προταθεί

ένος δείκτης 10-σημείων (Risk of Paradoxical Embolism - RoPE score). Σημεία που φάνηκε να σχετίζονται με την αιτιολογική -παρά τυχαία- παρουσία ενός ΑΩΤ ήταν η μικρή ηλικία του ασθενούς, η παρουσία ΑΕΕ του φλοιού κατά τη νευροαπεικόνιση, και η απουσία παραγόντων κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, προηγούμενο ΑΕΕ). Ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και μεγαλύτερο σκορ φαίνεται λοιπόν να είναι πιο πιθανό όχι μόνο να φέρουν ένα ΑΩΤ και αλλιώς το εύρημα αυτό να σχετίζεται και αιτιολογικά με το συμβάν. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με το υψηλότερο σκορ (υψηλότερη πιθανότητα το ΑΩΤ να σχετίζεται με το ΑΕΕ) ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν υποτροπή, ενώ αντίστοιχα τα άτομα με χαμηλό σκορ (που έχουν πιο παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ) βρέθηκε ότι είναι πιο πιθανό να έχουν μια υποτροπή στα 2 έτη από το πρώτο επεισόδιο (40). Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε και σε μια προσπάθεια για την επικύρωση των προηγούμενων αναφερθέντων μορφολογικών χαρακτηριστικών που καθιστούν ένα ΑΩΤ ως "υψηλού κινδύνου". Παρά ταύτα κανένα από τα χαρακτηριστικά αυτά (μεγάλο μέγεθος, ευκίνητο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, διαφυγή στην ηρεμία) δε βρέθηκαν να παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα των ΑΩΤ που φέρονται να σχετίζονται αιτιολογικά με το ΑΕΕ (βαθμολογία σκορ >6). Επίσης δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ειδικών χαρακτηριστικών της ηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης των ΑΩΤ με τα αντίστοιχα ευρήματα της νευροαπεικόνισης (41). Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν τη δυσκολία διάκρισης μεταξύ ενός ΑΩΤ που σχετίζεται αιτιολογικά με το ΑΕΕ και ενός ΑΩΤ που αποτελεί τυχαίο εύρημα (42), καθώς επίσης αναδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με διαφορετικούς μηχανισμούς πρόκλησης των ΑΕΕ (43, 44).

Μια μελέτη από το αρχείο ΑΕΕ της Λωζάνης όταν συνέκρινε τη λήψη ασπιρίνης με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ δεν κατέγραψε σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 θεραπειών μετά από μια περίοδο τριετούς παρακολούθησης (45). Η μελέτη του ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε ασθενείς με κρυπτογενή ισχαιμικό ΑΕΕ (PICSS) υπήρξε μελέτη υποπληθυσμού της μελέτης WARSS, κατά την οποία διερευνήθηκαν με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ΑΕΕ να λάβουν είτε ασπιρίνη 325 mg ή βαρφαρίνη (46). Στην μελέτη PICSS, 630 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα νωρίς μετά από την εγκατάσταση του ΑΕΕ. Σε πάνω από 2 χρόνια παρακολούθησης, καμία σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής του ΑΕΕ και θανάτου δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΑΩΤ (αναλογία κινδύνου= 0.96, 95%ΔΕ: 0.62-1.48) (47). Τέλος, σε μια πολύ πρόσφατη ανάλυση από 12 βάσεις δεδομένων, με 2385 συνολικά ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό

ΑΕΕ και ΑΩΤ που έλαβαν θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά επίσης δε βρέθηκε διαφορά ως προς τις 2 θεραπείες για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (48).

Παρόμοια αποτελέσματα είχαν προηγούμενες παρουσιαστεί και από άλλες δύο προοπτικές μελέτες κοόρτης. Στη μελέτη La Sapienza 86 ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη ή βαρφαρίνη, και τις δύο θεραπείες ή καμία θεραπεία (49). Αντίθετα, στη γαλλική μελέτη PFO/ASA 581 ασθενείς με ΑΕΕ ηλικίας κάτω των 55 έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη (50). Και στις 2 μελέτες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ετήσια ποσοστά υποτροπής ΑΕΕ ή θανάτου ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΑΩΤ (3.7% έναντι 4.5% στην μελέτη La Sapienza και 1.5% έναντι 1.8% στη μελέτη PFO/ASA). Η μελέτη PFO/ASA ανέφερε υψηλότερη ετήσια συχνότητα εκδήλωσης ΑΕΕ (3.7%) για τους ασθενείς με συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ, εισάγοντας τον προβληματισμό για το εάν η ασπιρίνη μπορεί να θεωρηθεί επαρκής προστασία σε αυτούς τους ασθενείς. Στη μελέτη PICSS ωστόσο, ο συνδυασμός ΑΩΤ και ΜΚΑ δε φάνηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (αναλογία κινδύνου=1.04, 95%ΔΕ: 0.51 - 2.12). Η διαπίστωση αυτή μάλιστα επιβεβαιώθηκε από την Ισπανική μελέτη CODICIA, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 200 ασθενείς με ΑΕΕ και ΑΩΤ υπό θεραπεία με βαρφαρίνη ή ασπιρίνη (51). Η παρουσία μάλιστα μεγάλου βαθμού δεξιο-αριστερής διαφυγής μέσω του ΑΩΤ δε βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ τόσο στην PICSS όσο και στην CODICIA (51). Το συμπέρασμα αυτό, όπως αναφέρθηκε και προηγούμεως, επιβεβαιώθηκε και στη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε (39). Ενώ λοιπόν φαίνεται ότι η αντιθρομβωτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΩΤ, δεν υπάρχουν διαθέσιμα πειστικά στοιχεία για τη σχετική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βαρφαρίνη έναντι της ασπιρίνης, με τη μελέτη PICSS να μην δίνει βέβαιο προβάδισμα στην αντιπηκτική αγωγή έναντι της χρήσης αντιαιμοπεταλιακών.

Η εισαγωγή των συσκευών διαδερμικής σύγκλεισης προσέφερε μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική λύση για τη σύγκλειση ενός ΑΩΤ. Παρά ταύτα σε μια μετα-ανάλυση 1355 ασθενών η εμφάνιση μειζόνων επιπλοκών, όπως ο θάνατος, οι μεγάλες αιμορραγίες, ο καρδιακός επιπωματισμός, και η θανατηφόρα πνευμονική εμβολή, αναφέρθηκε σε περίπου 1.5% των ασθενών (52). Άλλες επιπλοκές, όπως κοιλιακές αρρυθμίες, κατάγματα του βραχίονα της συσκευής, εμβολισμός, θρόμβωση, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, και σχηματισμός αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας παρατηρήθηκαν στο 7.9% των επεμβάσεων (52). Σε μία πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη 430 ασθενών, περι-επεμβατικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 11.5% των ασθενών, με το 0.2% των οποίων να ορίζονται ως μείζονες (53). Η διαδερμική σύγκλειση με καθετήρα

ενός ΑΩΤ μπορεί επίσης να προκαλέσει μικροεμβολές στον εγκέφαλο. Παροδικά σήματα μικροεμβολών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σύγκλεισης ανιχνεύθηκαν με διακρανικό υπερηχογράφημα σε 28 από τους 29 ασθενείς (54). Σε μια άλλη μελέτη, επανάληψη της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου μετά την επέμβαση διαδερμικής σύγκλεισης τεκμηρίωσε την εμφάνιση νέων μικροεμβολικών βλαβών σε 3 από τα 35 άτομα (8.6%) (55). Η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής είναι σχετικά συχνή μετά το κλείσιμο του ανοικτού ωοειδούς τρήματος, με μια ετήσια επίπτωση 2.5%, η οποία δε φαίνεται να σχετίζεται με το μέγεθος ή τον τύπο της συσκευής (56).

Η πρώτη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε τη διαδερμική σύγκλειση έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας ήταν η μελέτη CLOSURE I. Στη μελέτη αυτή τυχαίοποιήθηκαν ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 60 ετών που είχαν υποστεί ΑΕΕ ή ΠΙΕ και βρέθηκαν να έχουν ΑΩΤ στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είτε σε σύγκλειση του ΑΩΤ είτε σε λήψη φαρμακευτικής αγωγής (την οποία αποφάσιζε ο θεράπων ιατρός) (57). Από τους 447 ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία προς σύγκλειση του ΑΩΤ με τη συσκευή STARFlex, μόνο οι 315 είχαν αποτελεσματική σύγκλειση (μη ύπαρξη ίχνους διαφυγής). Στην ομάδα της σύγκλεισης το 5.5% εμφάνισε νέο ΑΕΕ/ΠΙΕ έναντι του 6.8% στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής, με αποτέλεσμα μια μη σημαντική αναλογία κινδύνου 0.78 (95%ΔΕ: 0.45–1.35) μεταξύ των δύο υπο-ομάδων. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε θανάτους ή στον αριθμό των σοβαρών παρενεργειών μεταξύ των υπο-ομάδων, αν και στην ομάδα της σύγκλεισης του ΑΩΤ παρατηρήθηκαν πιο συχνά αγγειακές επιπλοκές και εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής. Η μελέτη CLOSURE I δεν διαπίστωσε επίσης καμία σημαντική επίδραση της παρουσίας ΜΚΑ ή του βαθμού της διαφυγής στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Οι ερευνητές μάλιστα της μελέτης αυτής εντόπισαν ότι εναλλακτικές αιτιολογίες, παρά ο μηχανισμός της παράδοξης εμβολής, ήταν συχνά υπεύθυνες για τα υποτροπιάζοντα συμβάντα εντός της μελέτης CLOSURE I (58). Στη μελέτη PC Trial συμμετείχαν επίσης ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Στη μελέτη αυτή τυχαίοποιήθηκαν 204 ασθενείς σε σύγκλειση με τη συσκευή AMPLATZER, και στην ακόλουθη λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για διάστημα έως 6 μήνες μετά τη σύγκλειση (59). Μόνο 148 ασθενείς είχαν επιτυχία εμφύτευσης της συσκευής ενώ αποτελεσματική σύγκλειση επιτεύχθηκε σε 142 ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ΑΕΕ/ΠΙΕ, θανάτου, ή περιφερικής εμβολής παρουσιάστηκε σε 7 ασθενείς στην ομάδα σύγκλεισης και σε 11 ασθενείς στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας, με αποτέλεσμα μη στατιστικά σημαντική αναλογία κινδύνου 0.63 (95% ΔΕ: 0.24 – 1.62) μεταξύ των 2 ομάδων. Τέλος, η μελέτη RESPECT ήταν μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς μεταξύ

18 και 60 ετών, με ΑΩΤ και κρυπτογενή ισχαιμικά ΑΕΕ, αλλά όχι ΠΙΕ (60). Σε σύγκλειση με τη συσκευή AMPLATZER τυχαίοποιήθηκαν 499 ασθενείς, ενώ 481 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά. Εννέα (1.8%) νέα ΑΕΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα σύγκλεισης και 16 (3.3%) ΑΕΕ στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας, με μια συνοδό μη στατιστικά σημαντική αναλογία κινδύνου 0.49 (95% ΔΕ: 0.22 – 1.11). Συνεπώς, οι παραπάνω τρεις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν κατάφεραν να αποδείξουν την υπεροχή της σύγκλεισης του ΑΩΤ σε σύγκριση με τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή.

Οι υπάρχουσες μετα-αναλύσεις των προαναφερθέντων τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολόγησαν τη διακαθετηριακή σύγκλειση του ΑΩΤ για τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ επιβεβαίωσαν ότι δεν υπάρχει όφελος σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία, ενώ υπάρχουν και πιθανοί κίνδυνοι (61-65). Αρκετές μετα-αναλύσεις πάνω στο θέμα υπογραμμίζουν ως πρωταρχικά προβλήματα των παραπάνω κλινικών δοκιμών την έλλειψη επαρκούς τυφλοποίησης καθώς και τη μεροληψία στην επιλογή των ομάδων, καθώς επίσης επισημαίνουν τόσο τις σχετικά σύντομες περιόδους παρακολούθησης των ασθενών όσο και τα χαμηλά ποσοστά ΑΕΕ που προέκυψαν και στις 3 κλινικές δοκιμές (66, 67). Μια μετα-ανάλυση δικτύου μάλιστα επισημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα της σύγκλεισης εξαρτάται από τη συσκευή που χρησιμοποιείται, με την συσκευή Amplatzer να αναδεικνύεται ανώτερη της φαρμακευτικής θεραπείας στην πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενή εμβολή (68).

Η μελέτη Gore REDUCE είναι μια εν εξελίξει κλινική δοκιμή φάσης 3 η οποία θα αξιολογήσει κατά πόσον η σύγκλειση με τη συσκευή GORE HELEX SEPTAL Occluder μαζί με την ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα συμβάλει στη μείωση της υποτροπής του ΑΕΕ σε σύγκριση με τη λήψη μόνο αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (69). Η DEFENSE-PFO είναι μια ακόμη σε εξέλιξη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή, τα πρώτα αποτελέσματα της οποίας αναμένεται να ανακοινωθούν το 2017, και σκοπός της οποίας είναι να εκτιμήσει κατά πόσον η διαδερμική σύγκλειση του ΑΩΤ είναι ανώτερη από τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή στην πρόληψη του υποτροπιάζοντος ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και παρουσία ΑΩΤ «υψηλού κινδύνου» (ΑΩΤ μεγέθους ≥ 2 mm ή παρουσία ΜΚΑ ή υπερκινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα) (70).

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

σύγκληση του ΑΩΤ (Σύσταση κατηγορίας III, επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων Α). Στην περίπτωση ΑΩΤ και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, η σύγκληση θα μπορούσε να επιλεγεί ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (Σύσταση κατηγορίας IIβ, Επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων Γ) (15). Συνεπώς, θα πρέπει κανείς να προσεγγίσει την ύπαρξη ΑΩΤ σε νέους ασθενείς με ΑΕΕ με ενδελεχή αξιολόγηση για αποκλεισμό φλεβικής θρόμβωσης και, αν αυτή βρεθεί μπορεί να ξεκινήσει η θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, με τη επιλογή της σύγκλησης να προορίζεται για τους ασθενείς αυτούς στους οποίους η αντιπηκτική θεραπεία αντενδείκνυται. Προσοχή και σύνεση θα πρέπει συνεπώς να επικρατεί πριν από τη λήψη της απόφασης για σύγκληση ακόμη σε περιπτώσεις μεγάλων ΑΩΤ ή υποτροπιαζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων, λόγω της έλλειψης επαρκών αποδεικτικών στοιχείων.

6. Η κλινική σημασία και η θεραπευτική αντιμετώπιση των ενδοκαρδιακών όγκων που ανευρίσκονται σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ενδοκαρδιακό μύζωμα ανευρίσκεται στο 40% των καλοήθων όγκων της καρδιάς, με περίπου το 75%-90% αυτών να ανευρίσκονται στον αριστερό κόλπο (71). Η εμφάνιση μυζώματος είναι σποραδική και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι πιο συχνή στη μέση ηλικία (30 έως 60 έτη) με μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης τα 43 έτη. Οι γυναίκες φαίνεται να είναι πιο ευάλωτες από τους άνδρες, με μια αναφερόμενη αναλογία ανδρών-γυναικών στη συχνότητα εμφάνισης 2:3. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τουλάχιστον το 7% των περιπτώσεων προσβολής είναι οικογενείς. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ισλανδία υπολογίστηκε ότι η επίπτωση της ανεύρεσης μυζώματος ήταν 0.11 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (72).

Περίπου το 10% των ασθενών με μύζωμα του κόλπου δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα. Σε ένα 30% των ασθενών με κοιλικά μυζώματα παρουσιάζονται συστηματικά συμπτώματα, όπως κόπωση, πυρετός, αρθραλγία, ερύθημα και απώλεια βάρους. Μετατόπιση του μυζώματος κοντά στο στόμιο της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να οδηγήσει σε στένωση ή/και απόφραξη της μιτροειδούς, με συνοδό εμφάνιση σημαντικής δύσπνοιας και κοιλικής μαρμαρυγής. Η αρτηριακή εμβολή παραμένει η κύρια κλινική εκδήλωση και εμφανίζεται στο 30%-40% των ασθενών, ειδικά σε εκείνους με παρουσία μυζώματος στον αριστερό κόλπο. Πνευμονική εμβολή εμφανίζεται σε περίπου 10% των ασθενών, ενώ στο 83% των περιπτώσεων η αρτηριακή εμβολή συμβαίνει σε εγκεφαλικά αγγεία με το 41% των ασθενών να παρουσιάζουν ταυτόχρονα πολλαπλά εγκεφαλικά έμβολα. Η πρόσθια κυκλοφορία φαίνεται πιο συχνά να επηρεάζεται, και ειδικότερα η μέση εγκεφαλική αρτηρία (73).

Η εμφάνιση εμβολισμού της εγκεφαλικής κυκλοφορίας φαίνεται να σχετίζεται με τη δραστηριότητα του όγκου και την ευθραυστότητα του όγκου, παρά με το μέγεθος του. Θραύσματα όγκου μπορούν να εισέλθουν συνεπώς στη ροή του αίματος και να οδηγήσουν σε αρτηριακή εμβολή, επειδή οι πολυποδιδείς σχηματισμοί του μυζώματος μπορεί εύκολα να αποπέσουν. Επίσης, ασθενείς με καρδιακό μύζωμα που παρουσιάζουν εμβολικές επιπλοκές είναι πιο πιθανό να έχουν ενδοκρανική αιμορραγία, ενδοκρανια ανευρύσματα, και εγκεφαλική μεταστατική νόσο (74). Η ηχοκαρδιογραφία είναι η πιο εύκολη και αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος για την ανεύρεση καρδιακού μύζωματος, με την ευαισθησία του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος να φτάνει το 100% (75).

Παρά το γεγονός ότι η βέλτιστη χρονική στιγμή για την αφαίρεση ενός μυζώματος του αριστερού κόλπου είναι αμφιλεγόμενη, η χειρουργική εκτομή θεωρείται ακόμα το κύριο μέσο της πρόληψης ΑΕΕ σε ασθενείς με μύζωμα (76, 77). Είναι πάντως ευρέως αποδεκτό ότι η χειρουργική θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μετά την διάγνωση του αριστερού κοιλιακού μυζώματος, ειδικά για τους ασθενείς με ιστορικό εμβολισμού και συγκοπτικού επεισοδίου. Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό υποτροπής-επανεμφάνισης του μύζωματος είναι χαμηλό μετά τη χειρουργική εκτομή, με ένα ποσοστό κάτω από 5% σε σποραδικές περιπτώσεις, οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται ακόμη τακτική υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση τυχόν επανεμφάνισης ή υποτροπής (78).

Το θηλώδες ινοελάστωμα είναι ο δεύτερος πιο συχνός πρωτοπαθής καρδιακός όγκος μετά το μύζωμα (7% του συνόλου των καρδιακών όγκων) και ο πιο κοινός όγκος των βαλβίδων της καρδιάς (79, 80). Η πραγματική συχνότητά του είναι άγνωστη. Στη μεγαλύτερη ενιαία βάση δεδομένων που έχει δημοσιευτεί από την κλινική του Κλίβελαντ στο Οχάιο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 16 ετών, αναφέρεται ο εντοπισμός 162 περιπτώσεων σε μια βάση δεδομένων που περιελάμβανε τη μελέτη περισσότερων από 100.000 ηχοκαρδιογραφημάτων. Σε αυτή τη σειρά, μόνο 8 ασθενείς έφεραν πολλαπλά ινοελαστώματα (81).

Παρά τη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης του, η παρουσία ινοελαστώματος είναι κλινικά σημαντική λόγω του ότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρά κλινικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων του ισχαιμικού ΑΕΕ, του ΠΙΕ, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, της καρδιακής ανεπάρκειας, του αιφνιδίου θανάτου, της συγκοπής, της τύφλωσης, και της πνευμονικής εμβολής. Το ινοελάστωμα συχνά ανευρίσκεται τυχαία κατά την αυτοψία. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί με συμπτώματα στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή αιφνιδίου καρδιακού θανάτου (82).

Η ανεύρεση του είναι δύσκολη καθώς δεν έχει τυπικά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα, ενώ συχνά διαγιγνώσκεται με ηχοκαρδιογραφία ως σαφώς διαχωρισμένη, στενόμακρη, κινητή αλλοίωση, συνήθως

εντοπιζόμενη στην αορτική (44%) ή στη μιτροειδή βαλβίδα (35%) (82). Σε αντίθεση με την ετερογενή ηχοκαρδιογραφική εμφάνιση του μύξωματος, το ινοελαστώμα εμφανίζεται συνήθως ως ομοιογενής όγκος, με την πλειοψηφία τους να είναι λιγότερο από 1 εκατοστό σε διάμετρο. Αν και η τυπική τοποθέσία του ινοελαστώματος είναι στην κοιλιακή επιφάνεια των κοιλιοκοιλιακών βαλβίδων, μπορεί να ανευρεθεί σε κάθε ενδοκαρδιακή επιφάνεια, και συννηθέστερα στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες, (83, 84). Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα συχνά αποτυγχάνει να ανιχνεύσει την παρουσία ινοελαστώματος. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος για την ανεύρεση ινοελαστώματος ήταν 61.9%, ενώ η αντίστοιχη του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος βρέθηκε να είναι 76.6% (82). Ακόμη και όταν μη φυσιολογικές αλληλώσεις εντοπιστούν στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, είναι συχνά δύσκολο να διαγνωστούν απευθείας ως ινοελαστώματα (85). Σε αντίθεση, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα βοηθά στη διαφοροποίηση ενός ινοελαστώματος από άλλους ενδοκαρδιακούς όγκους, και ιδιαίτερα από το μύξωμα και τις εκβλησθήσεις της ενδοκαρδίτιδας (85).

Η θεραπεία ενός συμπτωματικού ινοελαστώματος είναι η χειρουργική εκτομή για την πρόληψη μελλοντικών εμβολικών επεισοδίων (86, 87) με την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μέχρι την ημέρα της χειρουργικής εκτομής. Εναλλακτικά, η χορήγηση αντιπηκτικών εφόρου ζωής μπορεί να προσφερθεί στους ασθενείς με αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο (88), θεωρώντας ότι δεν ευθύνεται ο ίδιος ο όγκος, αλλά μάλλον οι θρόμβοι που σχηματίζονται στην επιφάνεια του για τα εμβολικά φαινόμενα που παρατηρούνται. Συνεπώς οι κίνδυνοι μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι των πιθανών οφελών από την εκτομή του όγκου, ιδίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και σε ασθενείς που στερούνται άλλων παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ (89). Όμως, στις περιπτώσεις εκείνες που ο όγκος είναι κινητός, μισχωτός, ή έχει διάμετρο >10mm οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί (85, 90).

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

Η διάταση του αριστερού κόλπου που αναδεικνύεται κατά τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο φαίνεται να είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αρκετά μεγάλης πληθυσμιακής μελέτες έχει αναδειχθεί μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του αριστερού κόλπου και του κινδύνου εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής (91, 92). Μάλιστα, στη μελέτη

Framingham Heart Study, κάθε αύξηση 5 χιλιοστών σε διάμετρο του αριστερού κόλπου βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιακής μαρμαρυγής κατά 39% (91), ενώ η Cardiovascular Health Study έδειξε μια τετραπλάσια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής με κάθε αύξηση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου κατά 0.5 χιλιοστά (93).

Αν και η συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του μέγεθους του αριστερού κόλπου, της νέας εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής και της συνοδού αύξησης του κινδύνου για ΑΕΕ είναι προφανής, η σχέση μεταξύ του μεγέθους του αριστερού κόλπου και της εμφάνισης ΑΕΕ δε φαίνεται να περιλαμβάνει πάντοτε την κοιλιακή μαρμαρυγή. Πρόσφατα, σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή η αύξηση του αριστερού κόλπου >32ml/m² αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ενός πρώτου ισχαιμικού ΑΕΕ. Μάλιστα υπάρχουν δεδομένα παρατήρησης που υποστηρίζουν ότι η διάταση του αριστερού κόλπου μπορεί να αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο ΑΕΕ σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (94).

Στη Framingham Heart Study βρέθηκε επίσης ότι το μέγεθος του αριστερού κόλπου μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ σε άτομα χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή και βαλβιδική νόσο (95). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης στη μελέτη ΑΕΕ από το Βόρειο Μανχάταν (μελέτη NOMASS) (96). Από την ίδια μελέτη προέκυψε επίσης ότι η ύπαρξη μέτριας έως σοβαρής διάτασης του αριστερού κόλπου είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης της υποτροπής καρδιοεμβολικού ή κρυπτογενούς ΑΕΕ, αναδεικνύοντας μάλιστα ότι η χρήση των αντιπηκτικών θα μπορούσε πιθανά να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή διάταση του αριστερού κόλπου (97).

Αυτόματη ηχοαντίθεση ορίζεται ως το στροβιλώδες μοτίβο -σαν "καπνός"- που μπορεί να είναι ορατό κατά την εξέταση με διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (98, 99). Θεωρείται ότι αποτελεί το σημάδι μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ ερυθροκυττάρων και πρωτεϊνών του πλάσματος, ειδικότερα του ινωδογόνου (100). Η παρουσία της θεωρείται ότι σχετίζεται στενά με θρομβοεμβολικά επεισόδια και ενώ μπορεί να είναι ορατή και στην εξέταση με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, περιγράφεται πιο συχνά στις μελέτες που αναφέρουν τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος (101). Θεωρείται μάλιστα ότι αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και σχετίζεται άμεσα με τις συνθήκες που ευνοούν τη στάση του αίματος στον αριστερό κόλπο (102).

Η κοιλιακή μαρμαρυγή, η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η διεύρυνση του αριστερού κόλπου, η μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αποτελούν οντότητες, οι οποίες συνδέονται άμεσα με

μειωμένη ταχύτητα ροής του αίματος και έχουν αναγνωριστεί ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση αυτόματης ηχοαντίθεσης κατά την υπερηχοκαρδιογραφία (98, 103). Η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης και θρόμβου στον αριστερό κόλπο ανιχνεύονται πιο συχνά σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, αντικατοπτρίζοντας τη διεύρυνση του αριστερού κόλπου και τη συνοδό στάση του αίματος (104). Μια προοπτική μελέτη 272 ασθενών με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 17.5 μήνες κατέδειξε ότι η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης στον αριστερό κόλπο συσχετιζόταν τόσο με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ ή άλλων εμβολικών γεγονότων ($p=0.003$), όσο και με μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου ($p=0.02$) (105).

Μάλιστα η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης βρέθηκε να είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με την εμφάνιση θρόμβου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υποψία εμβολικού ΑΕΕ ανεξάρτητα από την συνύπαρξη κοιλιακής μαρμαρυγής (106). Επίσης, σε μια αναδρομική ανάλυση της βάσης δεδομένων ενός τριτογενούς ηχοκαρδιογραφικού εργαστηρίου προέκυψε ότι οι ασθενείς στους οποίους ανευρέθηκε η ύπαρξη αυτόματης ηχοαντίθεσης στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ($p=0.04$) (101).

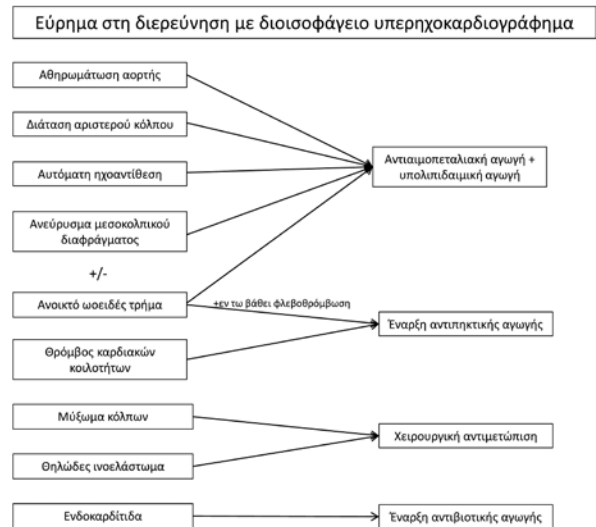
Συμπεράσματα

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα εντοπίζει ανατομικές ανωμαλίες περίπου στους μισούς ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Θα πρέπει όμως να λαμβάνουμε υπόψη ότι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια εξέταση που εξαρτάται κατά πολύ από τον εξεταστή που την πραγματοποιεί, και συνεπώς υπάρχουν διαφορές στην εκπαίδευση και την εμπειρία των εξεταστών μπορεί να εκφράζονται σαν ετερογένεια στην αναφορά των ευρημάτων μεταξύ των μελετών. Η ηλικία, αλλά όχι το φύλο, βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων από τα ευρήματα αυτά, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ανωμαλιών του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Επίσης, φαίνεται ότι η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου (Σχήμα 1).

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για τη δυνατότητα, την ευκαιρία και την υποστήριξη, καθώς και τη Β' Νευρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» για την υποστήριξη και την

Σχήμα 1. Θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύμφωνα με τα ευρήματα που προκύπτουν από τη διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα



απρόσκοπτη παραχώρηση δεδομένων ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2015;22(4):618-23.
2. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. Acta neurologica Belgica. 2010;110(2):135-47.
3. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. The New England journal of medicine. 1995;332(19):1268-79.
4. Cote G, Denault A. Transesophageal echocardiography-related complications. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie. 2008;55(9):622-47.
5. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. 2010;23(11):1115-27; quiz 220-1.
6. Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Zompola C, Vadiolias K, Boviatis E, Parissis J, Voumvourakis K, Kyritsis AP, Tsivgoulis G. The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. Eur J Neurol [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/ene.12897

7. Katsanos AH, Patsouras D, Tsigoulis G, Kosmidou M, Katsanos KH, Kyritsis AP, et al. The value of transesophageal echocardiography in the investigation and management of cryptogenic cerebral ischemia: a single-center experience. *Neurological Sciences: e-pub ahead of print*
8. Saric M, Kronzon I. Aortic atherosclerosis and embolic events. *Current cardiology reports*. 2012;14(3):342-9.
9. Rana BS, Monaghan MJ, Ring L, Shapiro LS, Nihoyannopoulos P. The pivotal role of echocardiography in cardiac sources of embolism. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(10):i25-31.
10. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(6):461-76.
11. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1994;331(22):1474-9.
12. Capmany RP, Ibanez MO, Pesquer XJ. Complex atheromatosis of the aortic arch in cerebral infarction. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):184-93.
13. Guidoux C, Mazighi M, Lavallee P, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, et al. Aortic arch atheroma in transient ischemic attack patients. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):124-8.
14. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S, et al. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009;119(17):2376-82.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(7):2160-236.
16. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *British heart journal*. 1993;69(5):377-81.
17. Aoki I, Aoki N, Kawano K, Shimoyama K, Maki A, Homori M, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(1):91-6.
18. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Miyamoto N, Shimada Y, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):476-82.
19. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(5):1248-57.
20. Chhabra L, Niroula R, Phadke J, Spodick DH. Retrograde embolism from the descending thoracic aorta causing stroke: an underappreciated clinical condition. *Indian heart journal*. 2013;65(3):319-22.
21. Tenenbaum A, Motro M, Shapira I, Feinberg MS, Schwammenthal E, Tanne D, et al. Retrograde embolism and atherosclerosis development in the human thoracic aorta: are the fluid dynamics explanations valid? *Medical hypotheses*. 2001;57(5):642-7.
22. Harloff A, Simon J, Bredecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, et al. Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(6):1145-50.
23. Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis JT, Kyritsis AP, et al. Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(6):1764-70.
24. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1994;87(1):15-21.
25. Schroegenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minnesota medicine*. 1972;55(1):11-3.
26. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings*. 1984;59(1):17-20.
27. Homma S, Di Tullio MR. Patent foramen ovale and stroke. *Journal of cardiology*. 2010;56(2):134-41.
28. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *The New England journal of medicine*. 1988;318(18):1148-52.
29. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ,

- Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2(8601):11-2.
30. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2262-8.
 31. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(5):1223-9.
 32. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(6):1066-72.
 33. Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *American heart journal*. 2003;145(4):730-6.
 34. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9.
 35. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):440-5.
 36. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):797-802.
 37. Consoli D, Paciaroni M, Galati F, Aguggia M, Melis M, Malferrari G, et al. Prevalence of Patent Foramen Ovale in Ischaemic Stroke in Italy: Results of SISIFO Study. *Cerebrovascular diseases*. 2015;39(3-4):162-9.
 38. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;73(2):89-97.
 39. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(11):3352-9.
 40. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-25.
 41. Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Elkind MS, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(3):675-80.
 42. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014;7(1):125-31.
 43. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Di Angelantonio E, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology*. 2014;83(3):221-6.
 44. Mono ML, Geister L, Galimanis A, Jung S, Praz F, Arnold M, et al. Patent foramen ovale may be causal for the first stroke but unrelated to subsequent ischemic events. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(10):2891-5.
 45. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Neurology*. 1996;46(5):1301-5.
 46. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2001;345(20):1444-51.
 47. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, Investigators PFOiCSS. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
 48. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *European heart journal*. 2015;36(35):2381-9.
 49. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2407-13.
 50. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *The New England journal of medicine*. 2001;345(24):1740-6.
 51. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter

- (CODICIA) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(12):3131-6.
52. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2003;139(9):753-60.
 53. Spies C, Timmermanns I, Reissmann U, van Essen J, Schrader R. Patent foramen ovale closure with the Intrasept occluder: Complete 6-56 months follow-up of 247 patients after presumed paradoxical embolism. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2008;71(3):390-5.
 54. Morandi E, Anzola GP, Casilli F, Onorato E. Silent brain embolism during transcatheter closure of patent foramen ovale: a transcranial Doppler study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2006;27(5):328-31.
 55. Dorenbeck U, Simon B, Skowasch D, Stusser C, Gockel A, Schild HH, et al. Cerebral embolism with interventional closure of symptomatic patent foramen ovale: an MRI-based study using diffusion-weighted imaging. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007;14(4):451-4.
 56. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schrader R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *The American journal of cardiology*. 2008;102(7):902-6.
 57. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):991-9.
 58. Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, Burke D, Vardi M, Wimmer NJ, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(8):913-20.
 59. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1083-91.
 60. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1092-100.
 61. Udell JA, Opatowsky AR, Khairy P, Silversides CK, Gladstone DJ, O'Gara PT, et al. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(10):1216-24.
 62. Spencer FA, Lopes LC, Kennedy SA, Guyatt G. Systematic review of percutaneous closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *BMJ open*. 2014;4(3):e004282.
 63. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;169(2):101-5.
 64. Kwong JS, Lam YY, Yu CM. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):4132-8.
 65. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, DiNicolantonio JJ, Lansky AJ, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(5):389-95.
 66. Chen L, Luo S, Yan L, Zhao W. A systematic review of closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Journal of the neurological sciences*. 2014;337(1-2):3-7.
 67. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, Kirtane AJ, Sommer RJ, Beohar N. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;82(6):968-75.
 68. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *European heart journal*. 2015;36(2):120-8.
 69. Ponnuthurai FA, van Gaal WJ, Burchell A, Mitchell A, Wilson N, Ormerod O. Single centre experience with GORE-HELEX septal occluder for closure of PFO. *Heart, lung & circulation*. 2009;18(2):140-2.
 70. DEFENSE-PFO trial protocol. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01550588>.

71. Sha D, Fan G, Zhang J. Multiple cerebral infarction as the initial manifestation of left atrial myxoma: a case report and literature review. *Acta cardiologica*. 2014;69(2):189-92.
72. Sigurjonsson H, Andersen K, Gardarsdottir M, Petursdottir V, Klemenzone G, Gunnarsson G, et al. Cardiac myxoma in Iceland: a case series with an estimation of population incidence. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2011;119(9):611-7.
73. Perez Andreu J, Parrilla G, Arribas JM, Garcia-Villalba B, Lucas JJ, Garcia Navarro M, et al. Neurological manifestations of cardiac myxoma: experience in a referral hospital. *Neurologia*. 2013;28(9):529-34.
74. Brinjikji W, Morris JM, Brown RD, Thielen KR, Wald JT, Giannini C, et al. Neuroimaging Findings in Cardiac Myxoma Patients: A Single-Center Case Series of 47 Patients. *Cerebrovascular diseases*. 2015;40(1-2):35-44.
75. Lampropoulos K, Bogaert J, Voigt JU, Budts W. Left atrial myxoma. Evaluation with transoesophageal echocardiographic and real time three-dimensional imaging. *Acta clinica Belgica*. 2011;66(4):318-20.
76. Abe M, Kohama A, Takeda T, Ishikawa A, Yamada Y, Kawase Y, et al. Effective intravenous thrombolytic therapy in a patient with cerebral infarction associated with left atrial myxoma. *Internal medicine*. 2011;50(20):2401-5.
77. Ekinci EI, Donnan GA. Neurological manifestations of cardiac myxoma: a review of the literature and report of cases. *Internal medicine journal*. 2004;34(5):243-9.
78. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine*. 2001;80(3):159-72.
79. Edwards FH, Hale D, Cohen A, Thompson L, Pezzella AT, Virmani R. Primary cardiac valve tumors. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;52(5):1127-31.
80. Yee HC, Nwosu JE, Lii AD, Velasco M, Millman A. Echocardiographic features of papillary fibroelastoma and their consequences and management. *The American journal of cardiology*. 1997;80(6):811-4.
81. Kanarek SE, Wright P, Liu J, Boglioli LR, Bajwa AS, Hall M, et al. Multiple fibroelastomas: a case report and review of the literature. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(4):373-6.
82. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation*. 2001;103(22):2687-93.
83. Roberts WC. Papillary fibroelastomas of the heart. *The American journal of cardiology*. 1997;80(7):973-5.
84. al-Mohammad A, Pambakian H, Young C. Fibroelastoma: case report and review of the literature. *Heart*. 1998;79(3):301-4.
85. Kuwashiro T, Toyoda K, Otsubo R, Ishibashi-Ueda H, Tagusari O, Minematsu K. Cardiac papillary fibroelastoma as a cause of embolic stroke: ultrasound and histopathological characteristics. *Internal medicine*. 2009;48(1):77-80.
86. Minatoya K, Okabayashi H, Yokota T, Hoover EL. Cardiac papillary fibroelastomas: rationale for excision. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(5):1519-21.
87. Scalia D, Basso C, Rizzoli G, Lupia M, Budano S, Thiene G, et al. Should right-sided fibroelastomas be operated upon? *The Journal of heart valve disease*. 1997;6(6):647-50.
88. Veinot JP. Fibroelastoma and embolic stroke. *Circulation*. 1999;99(20):2709-12.
89. Bevilacqua JA, Larrain E, Corredoira YA. Fibroelastoma of the mitral valve--a curable cause of stroke. *The Lancet Neurology*. 2002;1(6):388-9.
90. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *American heart journal*. 2003;146(3):404-10.
91. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89(2):724-30.
92. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
93. Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS. Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *Journal of clinical ultrasound: JCU*. 1979;7(6):439-47.
94. Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S. Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Annals of neurology*. 1986;19(2):158-61.
95. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
96. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(10):2019-24.
97. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial

- enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46(6):1488-93.
98. Uretsky S, Shah A, Bangalore S, Rosenberg L, Sarji R, Cantales DR, et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(3):363-71.
 99. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, Fuster V, Collier B, Badimon JJ, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4):603-10.
 100. Merino A, Hauptman P, Badimon L, Badimon JJ, Cohen M, Fuster V, et al. Echocardiographic "smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(7):1661-8.
 101. Kupczynska K, Kasprzak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Archives of medical science: AMS*. 2013;9(5):808-14.
 102. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(2):398-404.
 103. Karatasakis GT, Gotsis AC, Cokkinos DV. Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with rheumatic mitral valve disease. *The American journal of cardiology*. 1995;76(4):279-81.
 104. Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K. Transesophageal echocardiographic detection of cardiac sources of embolism in elderly patients with ischemic stroke. *Internal medicine*. 1999;38(10):766-72.
 105. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(3):755-62.
 106. Kumagai T, Matsuura Y, Yamamoto T, Ugawa Y, Fukushima T. Risk factors for left atrial thrombus from transesophageal echocardiography findings in ischemic stroke patients. *Fukushima journal of medical science*. 2014;60(2):154-8.