
Jaunų žmonių galvos smegenų infarktas

G. Lengvenis*

D. Jonuškaitė**

R. Marcinkutė***

K. Ryliškienė****

D. Jatuzis****

**Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų Radiologijos
ir branduolinės medicinos centras;
Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Rezidentūros centras;
Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

****Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

*****Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Neurologijos centras;
Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

Santrauka. Galvos smegenų infarktas jauno amžiaus žmogui laikomas retu įvykiu, tačiau jo pasekmės reikšmingai pablogina asmens gyvenimo kokybę, sudaro nemažą socialinę ir ekonominę naštą šeimai ir visuomenei. Jauniems asmenims galvos smegenų išemiją dažnai sukelia tokios priežastys, kurios vyresniems yra gana retos. Esant kai kurioms iš jų, gali būti taikomos specialios gydymo ar profilaktikos priemonės, todėl, tiriant jauną pacientą be tradicinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių, svarbu atidžiai ieškoti priežasties ir, jeigu reikia, taikyti papildomus tyrimo metodus. Tradiciniai rizikos veiksniai, nors ir nėra taip paplitę tarp jaunų pacientų, taip pat yra reikšmingi jauno insulto etiopatogenezei.

Šiame straipsnyje apžvelgti pastarųjų metų literatūros duomenys apie jaunų žmonių sergamumą galvos smegenų infarktu, tradicinių ir specifinių jaunų asmenų rizikos veiksnių paplitimą ir etiologinę šios amžiaus grupės insulto struktūrą, taip pat aptartos pagrindinės „retosios“ galvos smegenų infarkto priežastys.

Raktažodžiai: smegenų infarktas, jaunas amžius, sergamumas, rizikos veiksniai, etiopatogenezė.

Neurologijos seminarai 2015; 19(63): 19–31

ĮVADAS

Galvos smegenų infarktas (GSI) laikomas vyresnių žmonių liga, tačiau pastaraisiais metais literatūroje gausėja pranešimų apie sergamumo GSI poslinkį į jaunesnę amžiaus grupę [1–3]. Ši tendencija kelia susirūpinimą, kadangi susirgę jauni asmenys praranda daug darbingo gyvenimo metų ir tampa didele našta visuomenei [4]. Paprastai laikoma, kad jaunų žmonių galvos smegenų infarkto rizikos veiksniai ir etiologija yra visai kitokie nei vyresnių asmenų, bet vis labiau ryškėja tradicinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtaka jauno insulto etiopatogenezei [4, 5].

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti pastarųjų metų literatūros duomenis apie jaunų žmonių sergamumą GSI, tradicinių ir specifinių jaunų asmenų rizikos veiksnių paplitimą ir etiologinę šios amžiaus grupės GSI struktūrą.

Adresas:

*Givi Lengvenis
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų
Radiologijos ir branduolinės medicinos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 688) 62 504, el. paštas givi.lengvenis@gmail.com*

EPIDEMIOLOGIJA

Jauno amžiaus insulto epidemiologiniai duomenys, kuriuos skelbia įvairios studijos, skiriasi. Iš dalies šie skirtumai priklauso nuo nevienodų apibrėžimų vartojimo. Nėra visuotinai sutarta dėl „jauno“ asmens amžiaus ribų – literatūroje amžius svyruoja nuo 15–20 iki 45–55 metų [1, 3, 6, 7]. Pasirinktas amžiaus intervalas yra svarbus sergamumo duomenims vertinti, kadangi senstant labai didėja ir insulto atvejų skaičius. Be to, dalis šaltinių pateikia bendrą visų ūminių galvos smegenų kraujotakos sutrikimo tipų (išeminio, hemoraginio insulto, subarachnoidinės kraujosruvos) sergamumą ir nepalieka galimybės atskirai vertinti GSI epidemiologinių duomenų [6].

Pirminio sergamumo GSI duomenys pateikti 1 lentelėje. Nors subarachnoidinės kraujosruvos sudaroma dalis yra didesnė tarp jaunų pacientų nei kitose amžiaus grupėse, GSI visgi yra pagrindinė jauno amžiaus galvos smegenų kraujotakos sutrikimo forma [6, 8].

Ūminių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų pasiskirstymas lyčių atžvilgiu nėra tolygus. Vyrai GSI dažniau patiria, būdami vyresni nei 30–45 metai, o tarp jau-

1 lentelė. Bendras jaunų žmonių sergamumas galvos smegenų kraujotakos sutrikimais, galvos smegenų infarktu ir kraujotakos sutrikimų struktūra

Studija	Šalis	Amžius, m.	Bendras sergamumas (GSI, ICK, SAK)*	Sergamumas GSI*	Kraujotakos sutrikimo tipai, %		
					GSI	ICK	SAK
Marini, 2001 [121]	Italija	18-45	10,18	5,83	57	20	23
Naess, 2002 [9]	Norvegija	18-49	-	11,4	-	-	-
Jacobs, 2002 [8]	JAV	20-44	23	10	45	30	26
Putala, 2009 [7]	Suomija	15-49	-	10,8	-	-	-
Kissela, 2012 [1]	JAV	20-54	48	-	69	17	10
Grosso, 2012 [122]	Italija	15-44	11,76	7,42	62	26	10
Rosengren, 2013 [15]	Švedija	18-44	-	9,55	-	-	-
Wang, 2013 [13]	JK	15-54	24	-	57	20	17
Béjot, 2014 [3]	Prancūzija	18-55	20**	18	-	-	-

GSI – galvos smegenų infarktas; ICK – intracerebrinė kraujosruva; SAK – subarachnoidinė kraujosruva.

*sergamumas pateiktas atvejais 100 000 gyventojų.

**sergamumas pateiktas tik GSI ir ICK.

2 lentelė. Įvairių studijų pateikiama galvos smegenų infarkto etiologinė struktūra

Studija	Pacientų skaičius	TOAST klasifikacijos kategorija, %				
		SAA	KE	SAO	KNP	NP
Rolfs, 2014 [25]	3 291	19	17	14	18	33
Renna, 2014 [23]	150	11	24	8	27	29
Barlas, 2013 [21]	3 331	9	17	12	22	40
Ji, 2013 [20]	215	2	47	7	34	11
Fromm, 2011 [18]	100	3	21	14	23	39
Spengos, 2010 [22]	252	7	16	17	27	34
Putala, 2009 [7]	1 008	8	20	14	26	33

SAA – stambųjų arterijų aterosklerozė; KE – kardioembolija; SAO – smulkiųjų arterijų okliuzija; KNP – kitos nustatytos priežastys; NP – nenustatytos priežastys; TOAST – *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* klasifikacija.

nesnių pacientų (< 30 metų) stebimas atvirkščias pasiskirstymas – dažniau serga moterys [6, 7, 9, 10]. Autorių nuomone, didesni vyresnių vyrų sergamumą GSI gali lemti labiau paplitę tradiciniai rizikos veiksniai, jaunesnių moterų – lyčiai specifiniai rizikos faktoriai: hormoninė kontracepcija, nėštumas, pogimdyminis laikotarpis [10].

Dauguma tyrimų praneša apie bendros populiacijos mažėjantį, lyginant su ankstesniais dešimtmečiais, naujų GSI atvejų skaičių [4, 11–15]. Tačiau duomenys apie jaunų asmenų sergamumą yra prieštaringi. Vieni tyrimai skelbia apie dažnėjančius jaunų žmonių GSI atvejus [1, 3, 15]. Kai kurios kitos publikacijos šios tendencijos nepalaiko ir praneša apie stabilų [13, 16] sergamumą ar net jo mažėjimą [12]. Autoriai, aprašantys didėjantį jaunų žmonių GSI skaičių, pateikia keletą galimų paaiškinimų. Svarbiausias – didėjantis tradicinių rizikos veiksnių paplitimas [1, 3]. Kitos įvardijamos priežastys yra pagerėjusios populiacijos žinios apie insulto simptomus ir dėl to padažnėjęs kreipimasis į gydytojus bei vis plačiau diagnostikai naudojamas magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas, jautriau aptinkantis mažus išemijos židinius [1–3].

ETIOLOGIJA

Dauguma autorių GSI priežastims grupuoti naudoja TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) tyrimui sukurtą klasifikaciją [17]. Etiologinių grupių pasiskirstymas pateiktas 2 lentelėje.

Fromm ir kt. bei Toni ir kt. lygino jaunesnius ir vyresnius nei 50 m. amžiaus pacientus ir nustatė, kad jaunesniems ligoniams stambųjų arterijų aterosklerozė (SAA) buvo reikšmingai retesnė, o kitos nustatytos priežastys (KNP) – dažnesnės [18, 19]. Kardioembolinių (KE) insultų dažnis buvo panašus [18] arba didesnis tarp vyresnių ligonių [19]. Pastarąją tendenciją galbūt iš dalies galėtų paaiškinti labai didėjantis vyresnių pacientų su prieširdžių virpėjimu (PV) skaičius (1–5 %, lyginant su 19–26 %) [18–20].

Pačioje jaunų insultų grupėje taip pat yra skirtumų lyties ir amžiaus atžvilgiu. Vyrams dažnesni GSI, susiję su SAA ir smulkiųjų arterijų okliuzija (SAO), o moterims – KNP [7, 21, 22]. Pirmosios dvi priežastys taip pat dažnesnės vidutinio amžiaus žmonėms, o KNP yra labiau paplitusios tarp jauniausių pacientų [7, 19, 21–24]. Kai kurios studijos praneša apie jauniausio amžiaus grupėje dažnesnius

kardioembolinius (KE) insultus [7, 21]. Barlas ir kt. šį skirtumą siejo su dažniau randama atvira ovaline anga (AOA) [21].

Kriptogeniniai insultai, kai nepavyksta nustatyti priežasties arba randamos kelios potencialios priežastys (TOAST 5), daugelio autorių duomenimis, yra dažnesni jauniems asmenims [2, 7, 19, 21, 25].

Atsižvelgdami į etiologinės struktūros heterogeniškumą amžiaus atžvilgiu jaunų GSI grupėje, kai kurie autoriai siūlo ją dalinti į „jauno“ ir „vidutinio“ amžiaus pogrupius [22]. Pacientai su GSI iki 30 metų amžiaus būtų vadinami jaunais asmenimis, kai etiologinėje struktūroje didesnę dalį užima „retosios“ priežastys, o nuo 30 iki 45 (ar 50) metų asmenys būtų priskiriami vidutinio amžiaus grupei – čia vis dar dažnos „retosios“ priežastys, tačiau jau gana didelę dalį sudaro dažnėjantys tradiciniai insulto rizikos veiksniai.

TRADICINIAI RIZIKOS VEIKSNIAI

Tradiciniai kardiovaskuliniai rizikos veiksniai (hipertenzija, rūkymas, dislipidemija, cukrinis diabetas, nutukimas, PV, kita kardiovaskulinė patologija) kitaip, nei galima būtų tikėtis, nėra reti tarp jaunų pacientų su GSI. Pastarųjų metų publikacijos rodo, kad tik apie 9–12 % pacientų su GSI, jaunesnių nei 50 metų amžiaus, neturi nė vieno tradicinio rizikos veiksnio (RV) [26, 27]. Du arba daugiau RV turi net 50–70 % jaunų (< 55 metų) asmenų, o tarp jauniausių ligonių (18–24 metai) šis skaičius siekia 33 % [26–28]. Sarnowski ir kt. studijoje 3 tradicinių RV turėjo 6 % pačių jauniausių pacientų (18–24 metai), o tarp vyresnių (35–44 metai) šis skaičius išaugo iki 33 % [27].

Andersen ir kt., ištyrę 40 000 GSI patyrusių pacientų duomenis apie tradicinius rizikos veiksnius, padarė išvadą, kad jaunesniems asmenims yra labiau būdingi gyvenimo būdo RV, tokie kaip rūkymas, nutukimas, alkoholio vartojimas, o vyresniems – hipertenzija, prieširdžių virpėjimas, kitos kardiovaskulinės ligos (KVL) [29]. Gyvenimo būdo RV (rūkymo, alkoholio vartojimo) paplitimas didėjant amžiui augo, apie 50–55 metus pasiekė piką, vėliau mažėjo. Kitų tradicinių RV paplitimas (hipertenzijos, cukrinio diabeto, PV, kitų kardiovaskulinių ligų) augo ir perkopus 50 metų amžių.

Bendras tradicinių RV paplitimas jaunų insultų grupėje pateikiamas 3 lentelėje. Dauguma jų yra labiau būdingi vyrams: hipertenzija, dislipidemija, kitos KVL, rūkymas, alkoholio vartojimas, kai kurių autorių duomenimis, – ir cukrinis diabetas [7, 10, 22, 23, 27]. Nutukimas ir PV daugumoje studijų yra panašiai paplitę tarp vyrų ir moterų [7, 10, 22, 27].

Rūkymas išlieka dažniausiu rizikos veiksniumi, nepaisant pranešimų apie mažėjantį rūkančiųjų skaičių [30]. Nors rūko daugiau vyrai, šio žalingo įpročio paplitimas tarp GSI patyrusių moterų taip pat yra didelis – 38–50 % [7, 10, 27]. Putaala ir kt. tyrime, apėmusiame 15 Europos miestų, 1988–2010 m. stebėjo jaunų rūkančių vyrų skai-

3 lentelė. Tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp jaunų žmonių su galvos smegenų infarktu

Rizikos veiksnys	Paplitimo vidurkis, %	Paplitimo intervalas*, %
Hipertenzija	34	20–56
Dislipidemija	37	18–60
Cukrinis diabetas	10	5–20
Prieširdžių virpėjimas	3	0–5
Rūkymas	49	34–59
Nutukimas	23	11–44
Alkoholio vartojimas	14	7–33

*nuo minimalaus iki maksimalaus paplitimo.

Šaltiniai [1, 3, 7, 10, 15, 18–20, 22–24, 26, 27, 123].

čiaus mažėjimą, tačiau tokios tendencijos nebuvo tarp jaunų moterų. Priešingai, nuo 2000 m. rūkančių moterų dalis augo [10].

Didelis tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp jaunų žmonių su GSI pateisintų pirminės kardiovaskulinės prevencijos plėtimą į jaunesnes amžiaus grupes [1, 2, 10, 31]. Tradiciniai RV insulto etiopatogenezei gali būti svarbūs ne tik skatindami aterosklerozinius pokyčius, bet ir potencialiuodami jauniems žmonėms būdingus RV ir retuosius etiologinius faktorius [21, 23].

SPECIFINIAI JAUNŲ ŽMONIŲ RIZIKOS VEIKSNIAI

Atvira ovalinė anga (AOA). Ovalinė anga – jungtis tarp dešiniojo ir kairiojo prieširdžio, tiekianti placentoje deguonimi prisotintą kraują į sisteminę cirkuliaciją [32]. Ši jungtis po gimimo užsidaro didžiajai žmonių daliai, tačiau kokiam ketvirtadaliui populiacijos lieka atvira visą gyvenimą [33].

Dar 1877 m. vokiečių patologas Julius Cohnheim’as aprašė 35 m. moters mirties atvejį, kai patologinio tyrimo metu rasta masyvi embolija į vidurinę smegenų arteriją, bet nestebėta jokių kaklo arterijų, kylančiosios aortos ar vožtuvų pokyčių, tačiau apatinių galūnių venose aptikta trombozė, o širdyje – didelio diametro AOA [34]. Autorius susiejo šiuos reiškinius ir minėtas atvejis laikomas pirmuoju paradoksinės embolizacijos mechanizmo aprašymu [35]. 1988 m. Lechat ir kt. paskelbė atvejo-kontrolės studiją, kuria pirmą kartą buvo pademonstruotas epidemiologinis ryšys tarp AOA ir insulto: tarp jaunų pacientų su kriptogeniniu GSI rastas 5 kartus didesnis AOA paplitimas nei tarp kontrolinės grupės asmenų [32, 36]. Nuo to laiko vyksta diskusija dėl AOA reikšmės insulto (ypač kriptogeninio) etiopatogenezei, tačiau galutinio atsakymo vis dar nėra [37].

Apie reikšmingą AOA vaidmenį trombembolijai į sisteminės arterijas kalba tokie radiniai, kaip gresianti paradoksinė embolizacija (angl. *impending paradoxical embolism*), kai trombas aptinkamas tranzito per ovalinę angą

metu [38, 39]. Apie stiprų AOA ryšį su kriptogeniniu insultu taip pat praneša atvejo-kontrolės tyrimai ir kai kurios metaanalizės [39–41]. Tačiau perspektyvinės populiacinės studijos ir kitos metaanalizės tokio ryšio nepatvirtina [39, 42–44]. Siekiant gauti tvirtesnių įrodymų dėl AOA vaidmens, reikalingi tolimesni tyrimai [44].

Nesutariama ir dėl tikslaus mechanizmo, kuriuo AOA galėtų sukelti embolizaciją į sisteminės kraujagysles [37]. Nors yra plačiausiai priimtas paradoksinės embolizacijos mechanizmas, tačiau nedažnai pavyksta rasti veninių embolų šaltinius. Taigi siūlomos kitos hipotezės, tokios kaip paroksizminis PV ir tiesioginis trombozės formavimas AOA kanale arba prieširdžių pertvaros aneurizmoje (PPA) [37]. PPA yra hiper mobili tarp prieširdinės pertvaros dalis, išsigaubianti į vieną iš prieširdžių bent 10 mm vieno širdies ciklo metu. Tai nėra tikra aneurizma, tačiau toks pavadinimas prigijo ir plačiai vartojamas literatūroje [45, 46].

Kai kurie tyrimai nustatė, kad ryšys tarp GSI ir AOA ypač didelis, jeigu kartu su AOA randama PPA [40]. A-S-C-O etiologinė GSI klasifikacija AOA insulto priežastimi leidžia laikyti tik tuomet, kai ji susijusi su PPA [24, 47].

Didelis bendrapopuliacinis AOA paplitimas verčia kelti klausimą: kokia tikimybė, kad konkrečiu atveju pacientui aptikta AOA yra insulto etiologinis veiksnys [37]. Kent ir kt. pasiūlė klinikinį įrankį – RoPE skalę, galintį padėti gydytojui apskaičiuoti tikimybę, kad AOA tėra atsitiktinis radinys [48]. Ši skalė įvertina paciento amžių, tradicinius RV, galvos smegenų vaizdinimo duomenis – gauta suma nurodo didesnę ar mažesnę AOA etiologinio vaidmens tikimybę. AOA priskiriama kardioembolinių GSI dalis ir jos paplitimas pateikti atitinkamai 4 ir 5 lentelėse.

Auksiniu AOA diagnostikos standartu laikoma transezofaginė echokardiografija (TEE) [49]. Tačiau šis tyrimo metodas yra invazinis ir gali būti nemalonus pacientui [50]. TEE alternatyva, diagnozuojant šuntą iš dešinės į kairę, – kontrastinis transkranijinės doplerografijos tyrimas (kTKD), turintis puikų jautrumą (97 %) ir specifiškumą (93 %) (kai „auksinis standartas“ TEE) [50]. Tačiau kTKD neparodo defekto anatomijos, todėl pacientams, kuriems planuojama uždaryti AOA, yra reikalingas TEE tyrimas [49]. Nustačius šuntą iš dešinės į kairę, reikalinga ieškoti galimo embolų šaltinio giliajose kojų venose [23, 51].

Daug diskusijų kelia klausimas, kokias antrinės prevencijos priemones derėtų taikyti AOA turintiems pacientams. Nesutariama, ar yra prasmingas ovalinės angos uždarymas, ar pakanka tik medikamentinių priemonių [37]. Vien 2013 m. paskelbta keliolika šių problemą nagrinėjančių metaanalizių, tačiau dauguma jų nerado reikšmingo skirtumo tarp minėtų priemonių [52]. Nė viena iš paskutinių trijų didelių daugiacentrių randomizuotų studijų (CLOSURE I, RESPECT, PC Trial) nepriėjo prie išvados, kad AOA uždarymas perkateriniu būdu yra pranašesnis už vien medikamentinę prevenciją [37, 53–55]. Minėtos studijos ir analizės turi trūkumų, todėl atsakymas turėtų pasirodyti su būsimais tyrimais [37, 39, 52].

Migrena. Migrenos ir galvos smegenų infarkto ryšys pademonstruotas keleto metaanalizių [56–58]. Nustatyta

4 lentelė. Jaunų ligonių kardioembolijos priežastys (TOAST 2)

Kardioembolijos šaltinis	Paplitimas, %
AOA	5,3–16,7
AOA su PPA	0,4–5,1
Izoliuota PPA	0,3–2,8
Kardiomiopatijos	2–4,7
Širdies nepakankamumas	0,4–0,6
Prieširdžių virpėjimas	1,6–4,4
Mechaniniai vožtuvai	0,5–0,7

AOA – atvira ovalinė anga; PPA – prieširdžių pertvaros aneurizma. Šaltiniai [7, 20–22, 24].

5 lentelė. Specifiniai jaunų žmonių galvos smegenų infarkto rizikos veiksniai

Rizikos veiksnys	Paplitimas, %
Atvira ovalinė anga (su ar be PPA)	6–45
Migrena	17–27
Hormoninės kontracepcijos vartojimas	18–42*
Nėštumas ar pogimdyminis laikotarpis	3–8*
Narkotinių medžiagų vartojimas	1–12

PPA – prieširdžių pertvaros aneurizma.

*dalis nuo moterų skaičiaus.

Šaltiniai [7, 18, 20, 22, 23, 26, 27].

didėsnė GSI rizika jaunesnėms nei 45 m. moterims, sergančioms migrena su aura [56–58]. Ši rizika didėjo, jeigu pacientė rūkė ar vartojo hormoninę kontracepciją [56, 57].

Nors epidemiologinis ryšys nustatytas, išlieka neišsklaidyti patogenetiniai mechanizmai, siejantys migreną su aura ir GSI. Siūloma nemažai hipotezių: 1) migrenos ir insulto bendri genetiniai veiksniai (metilentetrahidrofolato reduktazės, MTHFR, geno polimorfizmas; angiotenzino konvertuojančio fermento, AKF, geno polimorfizmas); 2) plintančio žievės slopinimo (angl. *cortical spreading depression*, CSD) metu sumažėjusi kraujotaka ir pasiektas išeminis slenkstis; 3) migrena sergančiam asmeniui dažniau randami kiti GSI rizikos veiksniai (pvz., kaklo arterijų disekacija, AOA, trombofilija); 4) sumažėjęs smegenų išemijos slenkstis; 5) kraujagyslių endotelio disfunkcija ir kt. [59–62].

Migreninis infarktas yra reta GSI etiologija [31]. Be to, išemija gali išprovokuoti migrenos su aura priepuolį [51, 60]. Bendras migrenos paplitimas tarp jaunų pacientų su GSI siekia 17–27 %, o migreninių infarktų skaičius sudaro tik 0,4–1,4 % visų jaunų žmonių GSI (5 ir 6 lentelės). Šios etiologijos GSI turėtų būti diagnozuojamas remiantis Tarptautinės galvos skausmo klasifikacijos kriterijais: 1) migrenos su aura priepuolis yra toks pat, kaip ir prieš tai buvęs, išskyrus tai, kad vienas ar daugiau auros simptomų tęsiasi ilgiau, nei 60 min.; 2) galvos smegenų vaizdinimo tyrimas rodo išemiją atitinkamoje zonoje; 3) GSI nesusijęs su kita etiologija [63].

Įdomus reiškinys, kuriam taip pat dar nerasta patogenetinio paaiškinimo, yra migrenos su aura simptomų susilp-

6 lentelė. Retosios jaunų žmonių galvos smegenų infarkto priežastys (TOAST 4)

Etiologija	Dalis nuo visų GSI atvejų, %
Kaklo ar intrakranijinių kraujagyslių disekacija	7-19
GSVS	0,15-5,1
AFS	0,9-2,7
PCNSA	0,5-2,3
V faktoriaus Leiden mutacija	0,7-2
Migrena	0,4-1,4
Moyamoya	0,2-3,3
CADASIL	0,15-1,6
SRV	0,45-0,8
Protrombino geno mutacija	0,2-0,7
Fabry liga	0,6
MTHFR geno mutacija	0,45
Baltymo S nepakankamumas	0,1-0,9
MELAS	0,1-0,7
Esencinė trombocitemija	0,1-0,7
Sneddon'o sindromas	0,1-0,7
Antitrombino III nepakankamumas	0,1-0,5
Baltymo C nepakankamumas	0,1

PCNSA – pirminis centrinės nervų sistemos angiitas; GSVS – galvos smegenų vazokonstrikcijos sindromas; MTHFR – metilentetrahidrofolato reduktazė; AFS – antifosfolipidinis sindromas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; CADASIL – cerebrinė autosominė dominantinė arteriopatija su subkortikiniai infarktais ir leukoencefalopatija; MELAS – mitochondrinė encefalomiopatija, laktatinė acidozė ir insultų primenantys epizodai. Šaltiniai [7, 20-25].

nėjimas po įvykusio GSI. Censori ir kt. praneša, kad po insulto apie 50 % atvejų migrena apskritai išnyko, ir toks pagerėjimas tęsėsi apie 1-2 metus [64]. Autorių siūlomi mechanizmai yra psichologinės būsenos ir gyvenimo būdo pokyčiai, padidėjusi trombocitų degranuliacija, arterijų endotelio pokyčiai, antrinei insulto profilaktikai skirtų antiagregantų poveikis ir kitos priežastys [64].

Trombofilijos. Trombofilija yra krešėjimo sutrikimų grupė, lemianti padidėjusį kraujo krešumą. Dažniausiai literatūroje nagrinėjamas GSI ir šių krešėjimo faktorių patologijos variantų ryšys: baltymo C, baltymo S, antitrombino III nepakankamumas, protrombino G20210A, V faktoriaus Leiden mutacijos (FVL), MTHFR genų mutacijos (paveldimos trombofilijos), antifosfolipidinis sindromas (AFS) (įgyta hiperkoaguliacinė būklė) ir hiperhomocisteminija (mišri) [2, 65, 66]. Nors visi minėti sutrikimai skatina venų trombozę, diskutuojama dėl jų reikšmės arterinio GSI patogenezėi [6, 26, 65, 66]. Kenet ir kt. metaanalizė rado ryšį tarp trombofilijos ir vaikų GSI, tačiau tvirtų įrodymų apie baltymo C, baltymo S, antitrombino III deficito reikšmę jaunų suaugusiųjų insultui nepakanka [21, 67, 68]. Kiek daugiau įrodymų yra dėl FVL, protrombino ir MTHFR mutacijų ryšio su jaunų žmonių GSI [68].

Neabejojama dėl AFS įtakos arterinėms trombozėms [6, 68]. Stipriausią ryšį su GSI turi lupus antikoaguliantas (LA), kiek silpnesnį – anti-beta2-glikoproteinas I, o anti-kardiolipininiams antikūnams (AKA) tokios sąsajos nebuvo rasta [68, 69]. AFS ir GSI ryšį stiprina vartojama hormoninė kontracepcija ir rūkymas [68, 69]. Antifosfolipidinių antikūnų titras po ūminės GSI fazės gali kisti, todėl AFS sindromo diagnozei teigiamą antikūnų titrą svarbu patvirtinti po 12 savaičių [6, 51, 68].

Nėra iki galo aišku, kiek dėmesio derėtų skirti jaunų žmonių su GSI ištyrimo algoritme trombofilijos žymenų paieškai [31, 65]. Gydomo ir prevencijos taktika įgimtos trombofilijos diagnozės atveju iš esmės nesikeičia, tačiau tyrimams patiriama papildomų išlaidų [26, 65]. Amerikos širdies asociacijos ir Amerikos insulto asociacijos 2014 m. antrinės insulto prevencijos gairės teigia, kad pacientams su GSI atrankinės patikros dėl trombofilijos reikšmė nėra žinoma [68]. Be to, gairės nerekomenduoja tirti antifosfolipidinių antikūnų pacientams, kuriems nepasireiškia kitų AFS išraiškų ir kuriems randamas alternatyvus etiologinis GSI paaiškinimas (aterosklerozė, miego arterijos stenozė, PV). Tyrimų dėl trombofilijos diagnostinis efektyvumas pateiktas 7 lentelėje.

DAŽNIAUSIOS JAUNO AMŽIAUS GSI PRIEŽASTYS

Kaklo arterijų disekacija (KAD). Arterijos disekacija – hematoma tarp kraujagyslės sienelės sluoksnių formavimasis. Hematoma siaurina kraujagyslės spindį, o įvykus intimos plyšimui pastarosios lopus gali visiškai obturuoti arteriją [70]. Disekacija gali įvykti tiek ekstrakranijinėje, tiek intrakranijinėje kraujagyslės dalyje. Vidinės miego arterijos yra dažniau pažeidžiamos, nei slankstelinės [2, 71]. Spontaniškos disekacijos etiologija nėra tiksliai žinoma, bet manoma, kad tai yra polietiogeninė liga, kuriai išsivystyti turi reikšmės susilpnėjusi arterijos sienelė, trauma, infekcija, hipertenzija ir kiti veiksniai [2, 71]. Įdomu, kad nutukimas ir hipercholesterolemija yra disekacijos „apsauga“ – randama atvirkštinė priklausomybė tarp KAD dažnio ir pastarųjų veiksmų paplitimo [71].

Disekacijoms, be smegenų išemijos sukeltamų reiškinių, būdingi stiprūs galvos skausmai, kaklo patinimas, galvos odos traukimo, sukietėjimo jausmas [70]. Vidinės miego arterijos disekacijai būdinga triada: galvos, veido, kaklo skausmas disekacijos pusėje; ipsilateralinis dalinis Hornerio sindromas; po kurio laiko pasireiškiantys smegenų išemijos reiškiniai kontralateralinėje pusėje. Slankstelinų arterijų disekacijai atitinkamai būdinga vertebrobazilinio baseino simptomatika [70].

Kaklo arterijų disekacija sukelia 7-19 % jauno amžiaus insultų. Tai yra dažniausia priežastis iš „retųjų“ etiologijų grupės (6 lentelė). Kai kurios studijos skelbia, kad disekacija yra dažnesnė vyrams, nei moterims [21]. Sergamumas insultu dėl disekacijos turi piką – didėja iki 35 m., vėliau krenta [21, 25]. KAD diagnostikai gali būti naudoja-

7 lentelė. Išplėstinio tyrimo metodų taikymo dažnis ir jų diagnostinis efektyvumas, tiriant jauno amžiaus asmenis, patyrusius galvos smegenų infarktą

	Atlikta tyrimų nuo pacientų skaičiaus, %				Teigiami rezultatai nuo atliktų tyrimų skaičiaus (diagnostinis efektyvumas), %			
	Ji, 2013 [20]	Janssen, 2011 [26]	Larrue, 2011 [24]	Putala, 2009 [7]	Ji, 2013 [20]	Janssen, 2011 [26]	Larrue, 2011 [24]	Putala, 2009 [7]
MRT	98	-	-	67	-	-	-	-
Angiografija	99*	-	97**	92	64	-	-	-
Holterio monitoravimas	89	-	25	-	1	-	5	-
<i>Echokardiografija</i>								
TTE	91 [†]	80	-	60	-	-	-	-
TEE	40	-	50	13	51	-	29	-
<i>Hiperkoaguliacija</i>								
ProtC	88	85	-	54	1	2,4	-	6
ProtS		85	-	52	12	1,2	-	9
FVL		88	20	58	2	7,1	1,5	5,4
Protrombinas G20210A		87		38	0,5	3,6	5	1,1
<i>AFS</i>								
LA	4	88	25	52	12,5	1,2	2,5	3,6
AKA	96	86	-	53	5,3	2,4	-	3,3

MRT – magnetinio rezonanso tomografija; TTE – transtorakalinė echokardiografija; TEE – transezofaginė echokardiografija; ProtC – baltymas C; ProtS – baltymas S; FVL – V faktoriaus Leiden mutacija; AFS – antifosfolipidinis sindromas; LA – *lupus* antikoaguliantas; AKA – antitardiolipininiai antikūnai.

*konvencinės, kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso angiografijų duomenys.

**iš jų 84 % – magnetinio rezonanso angiografija ir 16 % – kompiuterinės tomografijos angiografija.

[†]kontrastinės transtorakalinės echokardiografijos tyrimas.

mas ultragarsinis (UG) tyrimas, magnetinio rezonanso angiografija (MRA), kompiuterinės tomografijos angiografija (KTA) arba konvencinė angiografija. KTA ir MRA yra jautresni, nei UG [51]. Barlas ir kt. rado KAD diagnozių padidėjimą du kartus (nuo 7 iki 14 %) per dvidešimties metų (1988–2010) tyrimo laikotarpį [21]. Šį augimą autoriai sieja su plačiau taikomais jautresniais vaizdinimo metodais.

Grįžtamosios smegenų vazokonstrikcijos sindromas (GSVS). Tai yra ligų grupė, kuriai būdingi dauginiai ūminio galvos skausmo epizodai ir grįžtama vazokonstrikcija su ar be neurologinio deficito. Galvos skausmas yra abipusis, labai stiprus, didžiausią intensyvumą pasiekiantis per kelias sekundes (perkūno trenksmo galvos skausmas, angl. *thunderclap headache*). Tokie epizodai dažniausiai kartojasi 1–2 savaites. Daugumai pacientų priepuoliai provokuojami Valsalvės manevrų (kosulio, defekacijos, lytinių santykių), prausimosi vonioje. Dalis GSVS susiję su vazoaktyviais vaistais, tokiais kaip SSRI ir dekonjestantai [72, 73].

GSVS dažniausiai pasireiškia 20–50 m. asmenims. Ypač didelė šio sindromo rizika yra pogimdyminiu laikotarpiu. GSVS diagnostikai svarbus klinikinių simptomų (besikartojantys perkūno trenksmo galvos skausmai) ir angiografinio tyrimo (daugiažidininė segmentinė galvos smegenų kraujagyslių vazokonstrikcija – „dešrelės ant iešmo“, angl. *sausage on a string*, požymis) derinys. Vaizdinimo tyrimas iš pradžių gali būti neigiamas, o pokyčiai gali

atsirasti tik praėjus 2 savaitėms. Svarbus GSVS kriterijus yra pokyčių grįžtamumas – normalus angiografinis vaizdas turėtų atsistatyti per 3 mėnesius [72, 73].

Pirminis centrinės nervų sistemos angitas (PCNSA) – tai difuzinis smulkiųjų ir vidutinio kalibro CNS kraujagyslių uždegimas. Dažniausi PCNSA klinikiniai simptomai yra galvos skausmas, pažinimo sutrikimas ir komplikacija praeinančiuoju galvos smegenų išemijos priepuoliu (PSIP) ar GSI. Galvos smegenų išemijos epizodai linkę kartotis ir pasireiškia skirtinguose baseinuose. PCNSA, skirtingai nei GSVS, reikalauja agresyvaus gydymo imunosupresantais, todėl yra svarbu atskirti šias patologijas. PCNSA būdingas galvos skausmas neturi „perkūno trenksmo“ savybių, taip pat šiuo atveju randama likvoro limfocitinė pleocitozė, padidėjusi baltymo koncentracija su normalia gliukozės koncentracija. Angiografiniai pokyčiai, priešingai nei sergant GSVS, savaime neišnyksta [51, 74].

Moyamoya yra progresuojanti kraujagyslių okliuzinė liga, kuriai būdinga abipusė distalinės vidinės miego arterijos dalies stenozė ar okliuzija ir kompensacinio smulkiųjų kraujagyslių tinklo formavimasis smegenų pamate. Ligos pavadinimas, išvertus iš japonų kalbos, reiškia „dūmų kamuolys“ – tokį angiografinį vaizdą sudaro smulkiųjų kolateralinių tinklas. Moyamoya liga labiausiai paplitusi Azijoje, to priežastis kol kas nėra aiški. Šioje populiacijoje ligai būdingi du sergamumo pikai – apie penktuosius gyvenimo metus (vaikų forma) ir 30–49 metais (suaugusiųjų forma).

Dažniausiems klinikiniam pasireiškimams priskiriami PSIP, išeminis insultas, hemoraginis insultas ir epilepsijos priepuoliai. Vaikų formos dažniausia klinikinė išraiška yra smegenų išemija, o suaugusiesiems kiek dažnesnės intrakranijinės kraujosruvos (intracerebrinės kraujosruvos gum-buro, pamato nervinių mazgų, baltosios medžiagos srityse, retkarčiais – subarachnoidinės kraujosruvos). Liga diagnozuojama iš būdingo angiografinio vaizdo [2, 75].

Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) – sisteminė uždegiminė jungiamojo audinio liga, susijusi su ankstyva ateroskleroze, vaskulitais, koagulopatijomis ir insultais. Pastarieji ypač būdingi jauniems pacientams [76]. SRV sergantys asmenys turi padidėjusią riziką sirgti insultu [77]. Remiantis JAV atliktomis populiacinėmis studijomis, bendrai skaičiuojant išeminius ir hemoraginius insultus, sergančius SRV insultas ištinka 1,5 karto dažniau nei nesergančius asmenis [76, 77]. Šiai ligonių grupei svarbus insulto pasikartojimo rizikos veiksnys yra antifosfolipidinių antikūnų radimas [78]. Dažniausi išemijos mechanizmai yra šie: hipertenzinė smulkiųjų kraujagyslių liga, embolai iš širdies ertmių ir nuolatinė protrombozinė būklė [51]. Dažniausiai (45 % atvejų) tokius pacientus insultas ištinka dėl stambiųjų kraujagyslių aterosklerozinių pakitimų, kitos priežastys: lakūniniai infarktai (39 %), embolija iš širdies ertmių (9 %), likusių 7 % insultų patogenezė nebuvo išaiškinta [79].

Ankilozinis spondilitas (AS) taip pat gali būti susijęs su padidėjusia GSI rizika. Lin ir kt. atliko tyrimą, kuriame dalyvavo 4 500 pacientų, sergančių AS, ir 22 000 kontrolinių asmenų. Stebint tiriamuosius dvejus metus, nustatyta, kad GSI buvo dažnesnis AS sergantiems asmenims. AS pasirodė esantis nepriklausomas GSI rizikos veiksnys, 2 kartus padidinantis išeminio insulto tikimybę, lyginant su kontroline grupe [80]. Tai buvo pirmoji didesnė AS ir GSI ryšį nagrinėjanti studija, turinti savo trūkumą, todėl reikalingi tolimesni tyrimai šiems rezultatams patvirtinti arba paneigti.

Nėštumas, pogimdyminis periodas ir hormoninė kontracepcija. Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis (6 savaitės po gimdymo) yra protrombozinės būklės, todėl šiuo moters gyvenimo periodu didėja įvairių tromboembolinių būklių, tarp jų ir insulto, rizika [51, 81]. Apskritai su nėštumu ir gimdymu susiję insultai yra reti, jų dažnis svyruoja nuo 11 iki 26 atvejų 100 000 gimdymų [81]. Daugiausia su nėštumu susijusių insultų įvyksta per dvi paskutines nėštumo paras ir pirmą parą po gimdymo, vėliau dar 6 savaites rizika išlieka padidėjusi, bet pamažu pasiekia bendrapopuliacinį lygį [82]. Mirštamumas nuo su nėštumu susijusio insulto siekia 10–13 % [82]. Dažniausiai minimi šie riziką didinantys veiksniai: rūkymas, širdies liga, trombofilija, hipertenzija ir diabetas [81]. Vien hipertenzija nėštumo metu insulto riziką padidina 6–9 kartus, o anžius, viršijantis 35 metus, – 2 kartus [83]. Kadangi pastarieji veiksniai didina insulto riziką ir nenėščioms moterims, sunku nustatyti, kiek įtakos kraujotakos sutrikimui atsirasti turi pats fiziologinis nėštumas. Preeklampsija, eklampsija, nėščiąjų vėmimas ir jų sukeltas elektrolitų bei skysčių disbalansas neabejotinai padidina insulto riziką:

net 47 % išeminių insultų, susijusių su nėštumu, įvyksta minėtų būklių metu [81]. Dar viena smegenų kraujotakos sutrikimo priežastis gali būti embolija amniono skysčiais – labai reta, tačiau labai pavojinga ir dažnai mirtina būklė, sukelianti šoką, diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos sindromą ir židininę neurologinę simptomatiką [81]. Su nėštumu susiję insultai nėra linkę kartotis (per 5 metus pasikartojimo rizika – 2,3 %), o kito nėštumo ir pogimdyminio periodo metu absoliuti pasikartojimo rizika yra minimali (ŠS 1,8 %; 95 % PI [0,5; 7,5]). Taigi panašu, kad ši būklė nėra kontraindikacija pakartotiniam nėštumui [84].

Vis dar diskutuojama, ar geriamieji hormoniniai kontraceptikai didina smegenų infarkto tikimybę. Per 1 metus įvyksta 4 išeminiai insultai 100 000 kontraceptikus vartojančių moterų [85]. Remiantis metaanalizės duomenimis, įprastinės trečios kartos sudėtinės mažų estrogenų dozių tabletės išeminio insulto riziką didina 2 kartus (ŠS 2,03 (95 % PI [1,15; 3,57]) [85]. Rizika, vartojant sudėtinius kontraceptikus, yra didesnė moterims, sergančioms migrena ir turinčioms mutacijas, lemiančias polinkį į trombozes [86, 87]. Tuo tarpu progestageninė kontracepcija insulto rizikos nedidina [88].

Priklausomybę sukeliančių ir metabolizmą reguliuojančių medžiagų vartojimas. Net iki 12 % jaunų insultu sergančių asmenų prieš susirgdami vartojo narkotinių ar kitų psichiką veikiančių preparatų, todėl, gydant jauno amžiaus pacientą, be kitų insulto rizikos veiksnių, derėtų pagalvoti apie narkotinių medžiagų šlapime aptikimo testą [51]. Pats akivaizdžiausias ir klinikinėje praktikoje labiausiai paplitęs insulto veiksnys, susijęs su intravenine narkomanija, yra septinis endokarditas [51]. Preparatai su simpatomimetiniu efektu (pvz., kokainas ar amfetaminai) didina kraujospūdį, skatina trombocitų agregaciją, kartais išprovokuoja ir vaskulitus [51].

Kanabinoidai yra pasaulyje dažniausiai vartojama narkotinė medžiaga [89, 90]. Tetrahidrokanabinolį visuomenė neretai vertina kaip mažai kenksmingą rekreacinę priemonę ir kai kur pasaulyje imamasi iniciatyvos ją legalizuoti [89]. Tačiau pastaruoju metu literatūroje daugėja pranešimų apie kanabinoidų ir kardiovaskulinių ligų ryšį [89, 91]. Patogenezės mechanizmas, siejantis kanabinoidus ir GSI, nėra visiškai aiškus. Siūlomos tokios prielaidos: ortostatinė hipotenzija su sutrikusia smegenų kraujagyslių autoreguliacija, kardioembolija dėl PV, vaskulopatija, vazospazmas, GSVS ir kt. [91]. Vertinant GSI susirgusių asmenų su kanabinoidų vartojimo anamneze galvos smegenų vaizdinimo tyrimus, neretas radinys yra intrakranijinių arterijų stenozė [91, 92].

Atskira problema yra dopingo vartojimas. Akivaizdžiausia asociacija pastebėta tarp trombozinių komplikacijų ir androgeninių anabolinių steroidų: jie sukelia kardiomiopatiją, aritmijas, miokardo infarktą, todėl didėja intrakardinių trombozų rizika. Be to, didėja veninės tromboembolijos rizika – esant šuntui iš dešinės į kairę, tai taip pat gali tapti smegenų arterijos okliuzijos priežastimi [93]. Kita dopingui vartojamų preparatų grupė, kurios įtaka trombozei yra įrodyta, – kraujo elementų formavimąsi skatinantys

preparatai (vadinamasis „blood boosting“), pvz., eritropoetinas ir panašūs [93].

Embolija iš širdies ertmių. Pati dažniausia tromboembolijos iš širdies priežastis vyresnio amžiaus žmonėms yra PV, tačiau laikoma, kad jauniems asmenims ši priežastis yra reta ir ne tokia svarbi insultų etiologinėje struktūroje (sudaro iki 4 %) (4 lentelė). Gali būti, kad PV dažnis nepakankamai įvertinamas. Dvi studijos (CRYSTAL AF ir EMBRACE) lygino naujai diagnozuotų PV atvejų dalį pacientų su kriptogeniniu GSI grupėje, taikydamos įprastus metodus (24 val. monitoravimą ar EKG užrašymą papildomų apsilankymų pas gydytoją metu) ir ilgalaikio EKG monitoravimo įrenginius (CRYSTAL AF – 6 mėn.; EMBRACE – 30 d.) [94, 95]. Nustatyta, kad ilgalaikio EKG monitoravimo įrenginiai išaiškino kelis kartus daugiau PV atvejų, nei įprasti patikros metodai. Tačiau tik į vieną iš dviejų studijų buvo įtraukti jaunesni nei 55 m. pacientai (CRYSTAL AF), o ir joje pogrupių analizė atlikta tik < 65 m. amžiaus grupei. Todėl, nors ir nežinome, kokia yra tikroji PV reikšmė jaunų GSI etiologinėje struktūroje, minėtos studijos leidžia daryti prielaidą, kad ji gali būti didesnė, nei šiuo metu yra nustatoma tradiciniais metodais.

Pačios dažniausios kardiogeninės embolijos priežastis jauniems asmenims yra nejudri skilvelio sienelė (dėl miokardo infarkto) ir ryškus dviburio vožtuvo prolapsas [51]. Reta, bet klinikinėje praktikoje svarbi priežastis yra septinis endokarditas, kuris net iki 20–40 % šios ligos atvejų sukelia neurologines komplikacijas, iš jų 20–57 % yra išeminiai insultai [96]. Neurologinės komplikacijos dažnai būna pirma klinikinė ligos išraiška. Tokiais atvejais septinis endokarditas diagnozuojamas vėliau nei pacientams be neurologinio deficito [96]. Būtent todėl neurologai turėtų būti atidūs ir kryptingai ieškoti septinio endokardito jauniems insultu sergantiems pacientams. Kitos kardiogeninės embolijos priežastys: vožtuvų protezų trombozė, neinfekcinis endokarditas, širdies miksoma ar fibroelastoma, dilatacinė kardiomiopatija, mitralinė stenozė [51].

Infekcijos gali sukelti GSI tiesiogiai dėl kardioembolijos ar vaskulito, arba netiesiogiai – dėl padidėjusios uždegimo mediatorių koncentracijos [97, 98].

Tiek ankstyvoje, tiek vėlyvoje ligos stadijoje sifilis gali sukelti galvos smegenų išemiją. Dauguma insultų įvyksta antrinio sifilio metu, kai ūminis GSI gali būti pirma ir vienintelė klinikinė poūmio sifilitinio meningito išraiška, kartais lydima galvinių nervų paralyžiaus ir specifinio delnų bei padų bėrimo. Vėlyvojo sifilio metu išemijos priežastis yra transmuralinis proliferacinis endarteritas, itin dažnai pažeidžiantis stambiąsias ir vidutinio kalibro smegenų pamato kraujagysles (Heubnerio arteritas), giliausias perforuojančiąsias smegenų arterijas (Nills-Alzheimerio arteritas). Taip pat insultas gali būti sifilitinio širdies pakenkimo padarinys. Neurosifiliui patvirtinti rekomenduojamas likvoro tyrimas ir serologinės reakcijos antikūnams prieš treponemas likvoro nustatymas. Visiems pacientams, kuriems įrodytas neurosifilis, rekomenduojamas tyrimas žmogaus imunodeficito viruso sukeltai infekcijai ekskliuduoti [51].

Žmogaus imunodeficito viruso infekcija didina ir išeminio, ir hemoraginio insulto riziką, kuri akivaizdžiai di-

dėja jauniems infekuotiems asmenims be kitų širdies ir kraujagyslių ligų veiksnių [99]. Insulto mechanizmai yra įvairūs: oportunistinių infekcijų sukelti meningitai ir vaskulitai, pirminė žmogaus imunodeficito viruso vaskulopatija, krešėjimo sutrikimai ir embolija iš širdies ertmių [99]. Pirminė žmogaus imunodeficito viruso vaskulopatija pažeidžia ekstrakranijines ir stambiausias bei vidutinio kalibro intrakranijines kraujagysles [51]. 1997–2006 m. bendras asmenų, hospitalizuotų dėl insulto, skaičius JAV sumažėjo 7 %, tačiau išeminių insultų su komorbidine žmogaus imunodeficito viruso infekcija padaugėjo 60 % – nuo 0,08 % visų išeminių insultų 1997 m. iki 0,18 % 2006 m. ($p < 0,0001$) [100]. Hemoraginių insultų skaičius liko toks pat [100]. Viena studija rado, kad insultas infekuotam asmeniui yra susijęs su sveikatos draudimu, aukštu CD4+ ląstelių skaičiumi bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika [101]. Aiškinama, kad sveikatos draudimas ir CD4+ didesnis skaičius geriausiai atspindi reguliarių antiretrovirusinių vaistų vartojimą. Jų, kaip išeminio insulto rizikos faktoriaus, vaidmuo yra įrodytas – šie vaistai sukelia dislipidemiją ir skatina aterosklerozę [101]. Taigi, jauniems asmenims su neaiškia insulto priežastimi būtina turėtų būti atliktas tyrimas žmogaus imunodeficito virusui nustatyti, o jei patvirtinama žmogaus imunodeficito infekcija, rekomenduojama tirti ir dėl sifilio [51].

Neuroboreliozė kartais gali būti GSI priežastis. Panašu, kad borelijų infekcija gali sukelti vaskulitus, kurie lemia išemijos vystymąsi. Nors randomizuotų studijų, įrodančių ryšį tarp vaskulitų ir neuroboreliozės, nėra atlikta, tačiau gausu atvejų aprašymų, kai, esant boreliozei, nustatomas vaskulitas ir smegenų infarktai, kartais – daugybiniai, pasikartojantys [102–104].

Varicella zoster viruso vaskulopatija, galinti pasireikšti persirgus vėjaraupiais arba juostine pūsleline, pažeidžia vieną ar kelias kraujagysles, tačiau tipiškiausia išemijos židinių vieta yra toje pačioje, kaip juostinės pūslelinės pažeisto veido bėrimas, smegenų pusėje, vidurinės ir priekinės smegenų arterijų baseinuose [51]. Kartais kartu pasireiškia ir optinio nervo infarktas [51]. Angiografijos vaizduose stebimas segmentinis stambiųjų ir smulkiųjų arterijų susiaurėjimas, MRT vaizduose matomos išemijos zonos pilkosios ir baltosios medžiagos riboje. Likvoro tyrime galima tikėtis aukštos baltymo koncentracijos, didelio mononuklearų skaičiaus ir normalios gliukozės koncentracijos. Likvoroje galima nustatyti viruso antigenus, DNR ir antikūnus prieš viruso antigenus. Patikimai atmesti *Varicella zoster* vaskulopatijos diagnozę galima tik turint abu neigiamus iš likvoro atliktus viruso DNR polimerazės grandinės reakcijos ir IgG klasės antikūnų prieš *Varicella zoster* virusą tyrimų rezultatus [51].

Lėtinės infekcijos netiesiogiai gali sudaryti papildomą GSI riziką dėl uždegimo mediatorių (CRP, fibrinogeno, IL-6 ir kt.) koncentracijos padidėjimo [97, 98, 105, 106]. Kaip galimi mechanizmai nurodomi flogistinių veiksnių skatinamas aterosklerozės progresavimas, aterosklerozinės plokštelės nestabilumas, prokoaguliacinė būklė, endotelio disfunkcija [97, 98].

Dažnos lėtinės uždegiminės būklės yra periodonto ligos [97]. Įvairių autorių duomenimis, jų paplitimas gali siekti 40–90 % [107, 108]. Kelios metaanalizės rado statistškai reikšmingą ryšį tarp periodontito ir padidėjusios GSI rizikos – periodonto uždegimą turinys asmenys 1,5–3 kartus labiau linkę susirgti GSI [108–110]. Taip pat aukštesnė GSI rizika priskiriama dantų netekusiems asmenims – dantų praradimas vertinamas kaip galutinė periodontito išeitis [108].

Onkologinės ligos. Insultas yra gerai žinoma onkologinių ligų komplikacija, tačiau smegenų išemija, kaip sisteminės neoplastinės ligos manifestacija, pasitaiko išskirtinai retai. Retrospektyvinė 5 106 išeminio insulto atvejų analizė parodė, kad tarp jų buvo tik 24 atvejai (0,4 %), kai vėliau buvo nustatyta onkologinė patologija; 20 iš jų diagnozė buvo patvirtinta tik po pakartotinio insulto [111].

Monogeninės ligos. Suskaičiuojama daugiau nei 50 monogeninių ligų, kurios susijusios su jaunų asmenų smegenų infarktais, tačiau jų bendra įtaka insultų priežasčių struktūroje yra minimali (išskyrus pjautuvinę anemiją, kuri yra svarbi ir dažna iš Afrikos ir Viduržemio jūros pakrančių kilusių vaikų ir jaunuolių insultų priežastis) [51].

Fabry liga yra reta, su X chromosoma paveldima, lizosominė kaupimo liga dėl alfa-galaktozidazės stygiaus. Trūkstant minėto fermento, įvairiuose audiniuose kaupiasi glikosfingolipidai. Liga ryškiai pasireiškia vyrams ir homozigotėms moterims, bet ir heterozigotės moterys turi sveikatos sutrikimų. Diagnozė gali būti nustatoma tiriant fermento aktyvumą kraujo serume, o patvirtinama genetiniu tyrimu [51]. Alfa galaktozidazės geno mutacijos nustatomos 1–2,4 % jaunų pacientų su smegenų insultu [51]. Atsiradus pakaitinei fermentoterapijai, Fabry ligos įtarimas ir ankstyva diagnozė tapo itin svarbūs užtikrinant tinkamą šių ligonių sveikatos priežiūrą.

Galvos smegenų autosominė dominantinė arteriopatija su požievio infarktais ir leukoencefalopatija (CADASIL) yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, paprastai prasidedanti migrena su aura ir kartotiniaisiais subkortikaliniiais smegenų infarktais, išstinkančiais 40–50 m. ligonius [112]. Liga yra susijusi su mutacijomis Notch 3 gene, koduojančiame transmembraninį receptorių, būtiną normaliai kraujagyslių brandai žinduolių smegenyse [112]. Apie CADASIL diagnozę reikėtų pagalvoti esant šeiminei jauno insulto ir galvos skausmo anamnezei bei radus būdingų pakitimų MRT vaizduose: susiliejančių baltosios medžiagos hiperintensinių pažeidimų smilkininėse skiltyse ir subkortikaliųjų lakūninių insultų [51].

Padidėjusios serumo homocisteino koncentracijos reikšmė GSI rizikai buvo nagrinėjama ilgai, tačiau paskutinės metaanalizės duomenimis, folatų, kobalamino ir piridoksino stoka, kaip insulto priežastis, aktuali tik regionuose, kur folatų suvartojimas yra žemas (Azijos valstybėse) [113]. Pacientų, turinčių homocisteino metabolizmo defektą (mutaciją MTHFR 677C T) ir normaliai metabolizuojančių šią amino rūgštį, šansų santykis susirgti insultu regionuose, kur folatų vartojama pakankamai (Europoje, Amerikoje, Australijoje), yra 1,03 (95 % PI [0,84; 1,25]),

t. y. aiškios įtakos insulto rizikai hiperhomocisteinemija nedaro, bent jau remiantis šiandieniais duomenimis [113].

Išeminis insultas yra gerai žinoma paveldimų jungiamojo audinio ligų, pvz., Marfano ir Ehlers-Danlos sindromų, komplikacija [114]. Ši ligų grupė neretai sukelia kaklo arterijų disekciją – pačią dažniausią jaunų asmenų smegenų išemijos priežastį.

DIAGNOSTIKOS YPATUMAI

Jauno amžiaus pacientų GSI diagnostika neretai yra sudėtingesnė nei vyresnių žmonių. Kitokia etiologinė struktūra ir skirtingi rizikos veiksniai reikalauja išplėstinio tyrimų plano ir papildomo atidumo [31].

Pacientą pirmiausia reikia nuodugniai apžiūrėti, įvertinant odos, burnos gleivinės, akių, rankų, sąnarių pokyčius – tokios apžiūros metu galima rasti sisteminių ar genetinių ligų požymių [115].

Šiuo metu dar nėra sukaupta pakankamai įrodymų apie optimalų GSI etiologinio ištyrimo algoritmą [20, 31]. Vienas diagnostinis požiūris leidžia atlikti išsamų retų priežasčių tyrimą visiems pacientams, kuriems GSI priežastis nėra akivaizdi [51]. Kitas – pažingsnis algoritmas, kuriuo vadinamasis tyrimai retesnėms patologijoms atliekami, jeigu prieš tai taikytas diagnostinis metodas neišaiškino tvirtų etiologinių priežasčių [24, 26]. Pirmoji taktika gali reikauti nepagrįstai daug išteklių, tuo tarpu antroji – nepakankamai išaiškinti GSI etiologiją. Reikalingos didesnės studijos, galėsiančios atsakyti į klausimą, koks jauno asmens su GSI ištyrimo algoritmas yra optimalus diagnostinio efektyvumo ir išteklių atžvilgiu [20, 31]. Kol tokių studijų nėra, klinikinėje praktikoje rekomenduojama atsižvelgti į atskiro metodo diagnostinį efektyvumą (angl. *diagnostic yield*) ir aukšto efektyvumo tyrimus plačiai taikyti jauniems pacientams su GSI (7 lentelė) [20, 31].

Svarbu atsižvelgti į būkles, kliniškai panašias į insultą, tačiau iš tikrųjų turinčias kitą etiologiją. Vadinamosios insultą mėgdžiojančios būklės (angl. „*stroke mimics*“), arba klaidingai teigiamos diagnozės, gali sudaryti net iki penktadalio visų pradinių insulto diagnozių [116]. Tokioms ligoms ir būklėms priklauso išsėtinė sklerozė, migrena su užsitęsusia aura, ūminis vestibulinis sindromas, potraukulinis židininis neurologinis deficitas, CNS infekcijos, hipoglikemija, psichikos sutrikimai ir kt. [31, 51]. Nemaža dalis jų yra labiau būdinga jaunesnio amžiaus pacientams. Priešinga situacija – insultai chameleonai (angl. „*stroke chameleons*“), arba klaidingai neigiamos diagnozės [31, 116, 117]. Kuruvilla ir kt. duomenimis, jaunesnis amžius (< 35 m.) ir užpakalinės cirkuliacijos GSI buvo susiję su dažnesniu kitos, nei insultas, diagnozės nustatymu priėmimo skyriuje [117]. Užpakalinės cirkuliacijos GSI yra labiau būdingas jaunesniems pacientams [7, 118].

Atsižvelgiant į šiuos diagnostinius sunkumus, rekomenduojama plačiai taikyti MRT tyrimą. MRT difuzijos režimas (angl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) yra jautresnis ūminei galvos smegenų išemijai aptikti nei kompiu-

terinė tomografija (KT), ypač esant mažiems židiniams [119, 120]. Be to, MRT yra tinkama kitos kraujagyslinės ir nekraujagyslinės kilmės priežastims nustatyti [51]. Todėl literatūroje siūloma visiems jauno amžiaus pacientams su GSI atlikti ankstyvą galvos smegenų MRT (< 48 val.) su galvos ir kaklo angiografija bei venografija, taip pat ir tuo atveju, jei prieš tai buvo taikytas KT tyrimas [31, 51, 115].

APIBENDRINIMAS

- Jaunų žmonių GSI diagnostikai rekomenduojama taikyti MRT tyrimą, kuris geriau parodo mažus išemijos židinius, be to, yra naudingas diferencijuojant nuo kitų tai amžiaus grupei būdingų ligų.
- Jaunų asmenų GSI etiologijai išlieka svarbūs tradiciniai kardiovaskuliniai rizikos veiksniai ir tik jų nerandant dažniausiai rekomenduojamas išsamesnis ištyrimas.
- Ne kiekviena AOA yra jauno ligonio insulto priežastis.
- Stipriausią ryšį su arterinėmis trombozėmis turi AFS, pasireiškiantis ne tik antikūnų radimu, bet ir kitomis sindromo išraiškomis (veninės trombozės, nėštumo patologija).
- KAD yra dažniausia iš „retųjų“ priežasčių, įtariama ultragarsiniu kaklo tyrimu ir patvirtinama KTA ar MRA tyrimais.
- Su nėštumu susiję insultai nėra linke kartotis, todėl nėra kontraindikacija pakartotiniam nėštumui.
- Gydant jauno amžiaus pacientą be kitų rizikos veiksnių, derėtų atlikti narkotinių medžiagų šlapime aptikimo tyrimą, ieškoti sifilio ir žmogaus imunodeficit viruso.
- Reta insulto priežastis – monogeninės ligos, iš kurių dažniausios Fabry liga (gali būti specifiskai gydoma fermentoterapija) ir CADASIL.

Literatūra

1. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012; 79(17): 1781–7.
2. Sultan S, Elkind MS. The growing problem of stroke among young adults. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(12): 421.
3. Béjot Y, Daubail B, Jacquin A, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85(5): 509–13.
4. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383(9913): 245–54.
5. George MG, Tong X, Kuklina EV, et al. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann Neurol* 2011; 70(5): 713–21.
6. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat* 2011; 2011: 209370.
7. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40(4): 1195–203.
8. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin I, et al. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke* 2002; 33(12): 2789–93.
9. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, et al. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in western Norway. *Stroke* 2002; 33(8): 2105–8.
10. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke* 2012; 43(10): 2624–30.
11. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363(9425): 1925–33.
12. Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995–2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80(7): 749–54.
13. Wang Y, Rudd AG, Wolfe CD. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London Stroke Register. *Stroke* 2013; 44(12): 3298–304.
14. Morgenstern LB, Smith MA, Sánchez BN, et al. Persistent ischemic stroke disparities despite declining incidence in Mexican Americans. *Ann Neurol* 2013; 74(6): 778–85.
15. Rosengren A, Giang KW, Lappas G, et al. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke* 2013; 44(9): 2388–93.
16. Harmsen P, Wilhelmsen L, Jacobsson A. Stroke incidence and mortality rates 1987 to 2006 related to secular trends of cardiovascular risk factors in Gothenburg, Sweden. *Stroke* 2009; 40(8): 2691–7.
17. Adams HP, 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(1): 35–41.
18. Fromm A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, et al. Comparison between Ischemic Stroke Patients 50 Years and 50 Years Admitted to a Single Centre: The Bergen Stroke Study. *Stroke Res Treat* 2011; 2011: 183256.
19. Toni D, Ahmed N, Anzini A, et al. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: results from the SITS-ISTR. *Neurology* 2012; 78(12): 880–7.
20. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol* 2013; 70(1): 51–7.
21. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol* 2013; 20(11): 1431–9.
22. Spengos K, Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 – the Athens young stroke registry. *Eur J Neurol* 2010; 17(11): 1358–64.
23. Renna R, Pilato F, Profice P, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(3): e221–7.
24. Larrue V, Berhoune N, Massabau P, et al. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2011; 76(23): 1983–8.

25. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013; 44(2): 340–9.
26. Janssen AWM, de Leeuw FE, Janssen MCH. Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(1): 85–91.
27. von Samowski B, Putaala J, Grittner U, et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013; 44(1): 119–25.
28. Starby H, Delavaran H, Andberg G, et al. Multiplicity of risk factors in ischemic stroke patients: relations to age, sex, and subtype – a study of 2,505 patients from the lund stroke register. *Neuroepidemiology* 2014; 42(3): 161–8.
29. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study. *Stroke* 2010; 41(12): 2768–74.
30. Mendez D, Warner KE. Adult cigarette smoking prevalence: declining as expected (not as desired). *Am J Public Health* 2004; 94(2): 251–2.
31. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology* 2013; 81(12): 1089–97.
32. Carpenter DA, Ford AL, Lee J. Patent foramen ovale and stroke: Should PFOs be closed in otherwise cryptogenic stroke? *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12(4): 251–8.
33. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(1): 17–20.
34. Cohnheim J. Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Ein Handbuch für Aerzte und Studierende. 1st ed. Berlin: August Hirschwald, 1877.
35. Salinger MH, Feldman TE. Patent foramen ovale: the missing link between deep venous thrombotic disease and embolic stroke. *Dis Mon* 2005; 51(2–3): 94–103.
36. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318(18): 1148–52.
37. Calvet D, Mas J. Closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: a never ending story. *Curr Opin Neurol* 2014; 27(1): 13–9.
38. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010; 137(1): 164–70.
39. Rhone E, Chung N, Clapp B. Current evidence for closure of a patent foramen ovale for cryptogenic stroke prevention. *Int J Clin Pract* 2014; 68(5): 551–6.
40. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55(8): 1172–9.
41. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40(7): 2349–55.
42. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2): 440–5.
43. Di Tullio, Marco R, Jin Z, Russo C, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(1): 35–41.
44. Ma B, Liu G, Chen X, et al. Risk of stroke in patients with patent foramen ovale: an updated meta-analysis of observational studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(5): 1207–15.
45. Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK. Patent foramen ovale: the known and the to be known. *J. Am Coll Cardiol* 2012; 59(19): 1665–71.
46. Rohrhoff N, Vavalle JP, Halim S, et al. Current status of percutaneous PFO closure. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16(5): 477.
47. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(5): 502–8.
48. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81(7): 619–25.
49. Zoghbi WA. Patent foramen ovale: going beyond the bubbles. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(3): 251–3.
50. 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(3): 236–50.
51. Ferro JM, Massaro AR, Mas J. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* 2010; 9(11): 1085–96.
52. Nagaraja V, Eslick GD. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a meta-analytic review. *Int J Cardiol* 2014; 172(2): 524–6.
53. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 991–9.
54. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368(12): 1083–91.
55. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(12): 1092–100.
56. Etmnan 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(7482): 63.
57. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.
58. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123(7): 612–24.
59. Rist PM, Diener H, Kurth T, et al. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31(8): 886–96.
60. Kurth T, Chabriat H, Bousser M. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012; 11(1): 92–100.
61. Maitrot-Mantelet L, Horellou MH, Massiou H, et al. Should women suffering from migraine with aura be screened for biological thrombophilia?: results from a cross-sectional French study. *Thromb Res* 2014; 133(5): 714–8.
62. Tietjen GE. Circulating microparticles in migraine with aura: Cause or consequence, a link to stroke. *Cephalalgia* 2014.
63. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.
64. Corsari B, Partziguian T, Poloni M. Migraine improves after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(8): e338–42.
65. Haeusler KG, Herm J, Hoppe B, et al. Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and

- impact on secondary stroke prevention. *Hamostaseologie* 2012; 32(2): 147–52.
66. Martinelli I, Passamonti SM, Bucciarelli P. Thrombophilic states. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 1061–71.
67. Kenet G, Lüttkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010; 121(16): 1838–47.
68. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, 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* 2014; 45(7): 2160–236.
69. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009; 8(11): 998–1005.
70. Barkauskas EV. Smegenų išemijos chirurginis gydymas. Vilnius: Žaltvykslė, 2008.
71. Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol* 2014; 27(1): 20–8.
72. Chen S, Fuh J, Wang S. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical emergency. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(3): 161–71.
73. Sheikh HU, Mathew PG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: updates and new perspectives. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18(5): 414.
74. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev* 2013; 12(4): 463–6.
75. Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(Suppl 2): S238–40.
76. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2005; 118(12): 1415.
77. Chiu C, Huang C, Chan W, et al. Increased risk of ischemic stroke in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Intern Med* 2012; 51(1): 17–21.
78. Brey RL. Management of the neurological manifestations of APS—what do the trials tell us? *Thromb Res* 2004; 114(5–6): 489–99.
79. Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, et al. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 2007; 38(2): 281–5.
80. Lin C, Huang Y, Chiu Y, et al. Increased risk of ischemic stroke in young patients with ankylosing spondylitis: a population-based longitudinal follow-up study. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94027.
81. Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79(3): 240–5.
82. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, et al. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12(4): 456–60.
83. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7(3): 363–74.
84. Lamy C, Hamon JB, Coste J, et al. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology* 2000; 55(2): 269–74.
85. Baillargeon J, McClish DK, Essah PA, et al. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 3863–70.
86. Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review. *Contraception* 2006; 73(2): 189–94.
87. Pruissen DM, Slooter AJ, Rosendaal FR, et al. Coagulation factor XIII gene variation, oral contraceptives, and risk of ischemic stroke. *Blood* 2008; 111(3): 1282–6.
88. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009; 40(4): 1059–62.
89. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *Journal of the American Heart Association* 2014; 3(2): e000638.
90. UNODC. World Drug Report 2012. New York, NY: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Prieinama adresu: http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf [žiūrėta 2014 m. lapkričio 14 d.].
91. Wolff V, Armspach J, Lauer V, et al. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke* 2013; 44(2): 558–63.
92. Wolff V, Armspach J, Beaujeux R, et al. High frequency of intracranial arterial stenosis and cannabis use in ischaemic stroke in the young. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 2014; 37(6): 438–43.
93. Lippi G, Banfi G. Doping and thrombosis in sports. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(8): 918–28.
94. Sanna T, Diener H, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370(26): 2478–86.
95. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370(26): 2467–77.
96. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, et al. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004; 251(10): 1220–6.
97. Ionita CC, Siddiqui AH, Levy EI, et al. Acute ischemic stroke and infections. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2011; 20(1): 1–9.
98. Spence JD, Norris J. Infection, inflammation, and atherosclerosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003; 34(2): 333–4.
99. Dobbs MR, Berger JR. Stroke in HIV infection and AIDS. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(10): 1263–71.
100. Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology* 2011; 76(5): 444–50.
101. Gutierrez J, Yoo C. Stroke prediction in a sample of HIV/AIDS patients: Logistic regression, Bayesian networks or a combination of both? 19th International Congress on Modelling and Simulation, Perth, Australia, 12–16 December 2011.
102. Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, et al. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2008; 26(5): 455–61.
103. Reik L. Stroke due to Lyme disease. *Neurology* 1993; 43(12): 2705–7.

104. Defer G, Levy R, Brugières P, et al. Lyme disease presenting as a stroke in the vertebrobasilar territory: MRI. *Neuroradiology* 1993; 35(7): 529–31.
105. Emsley, Hedley C A, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *The Lancet Neurology* 2008; 7(4): 341–53.
106. Liu Y, Wang J, Zhang L, et al. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study. *PloS One* 2014; 9(9): e107017.
107. Sen S, Sumner R, Hardin J, et al. Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; 22(8): 1420–7.
108. Lafon A, Pereira B, Dufour T, et al. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Neurology* 2014; 21(9): 1155–61, e66–7.
109. Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, et al. Association between periodontal disease and stroke. *Journal of Vascular Surgery* 2012; 55(4): 1178–84.
110. Janket S, Baird AE, Chuang S, et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2003; 95(5): 559–69.
111. Taccone FS, Jeanette SM, Blečić SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2008; 17(4): 169–74.
112. Ueda M, Nakaguma R, Ando Y. [Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)]. *Rinsho byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology* 2009; 57(3): 242–51.
113. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9791): 584–94.
114. Pezzini A. Genetic determinants of juvenile stroke. *Thrombosis Research* 2012; 129(3): 330–5.
115. Putaala J. Stroke in young adults; International Conference Stroke Update; 2014.
116. Dupre CM, Libman R, Dupre SI, et al. Stroke chameleons. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(2): 374–8.
117. Kuruvilla A, Bhattacharya P, Rajamani K, et al. Factors associated with misdiagnosis of acute stroke in young adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20(6): 523–7.
118. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, et al. MRI in acute cerebral ischemia of the young: the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study. *Neurology* 2013; 81(22): 1914–21.
119. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007424.
120. Moreau F, Asdaghi N, Modi J, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography in transient ischemic attack and minor stroke: the more you see the more you know. *Cerebrovasc Dis Extra* 2013; 3(1): 130–6.
121. Marini C, Totaro R, Santis F de, et al. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. *Stroke* 2001; 32(1): 52–6.
122. Groppo E, Gennaro R de, Granieri G, et al. Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy. *Neurological Sciences* 2012; 33(1): 53–8.
123. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA* 2013; 309(11): 1136–44.

G. Lengvenis, D. Jonuškaitė, R. Marcinkutė, K. Ryliškiene, D. Jatužis

ISCHEMIC STROKE IN THE YOUNG

Summary

Ischemic stroke is considered as a rare disease in the young, but its consequences are leading to a poor quality of life and a significant socioeconomic burden for patient's family and society. Ischemic brain lesion in young patients is often caused by those etiologic factors that are rare in general stroke population. Some of them may require specific treatment or prevention strategies, which implies the importance of search of the underlying causes in patients without traditional cardiovascular risk factors, sometimes applying extensive workup.

In this article we have reviewed recent data on ischemic stroke morbidity in the young, prevalence of traditional and age specific risk factors, etiologic structure of young stroke and some of the "rare" causes.

Keywords: ischemic stroke, young age, morbidity, risk factors, etiopathogenesis.

Gauta:
2015 01 07

Priimta spaudai:
2015 01 17