

Kriptogeninis insultas ir paradoksinės embolijos rizika: RoPE skalė

M. Mončytė*

A. Ulytė**

K. Ryliškiene**

*Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas

**Vilniaus universiteto
Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika,
Neurologijos centras

Santrauka. Jauno amžiaus pacientams galvos smegenų infarkto priežastis dažnai lieka nenumatyta. Šiems ligoniams reikšmingai dažniau aptinkama atvira ovalioji anga, tačiau svarbu nustatyti, ar ji nėra tik atsitiktinis radinys. Paradoksinės embolizacijos per atvirą ovaliąją angą tikimybei įvertinti sukurta RoPE (angl. *Risk of Paradoxical Embolism*) skalė. Ją galima naudoti pacientų, kuriems būtų indikuotina perkutaniškai uždaryti atvirą ovaliąją angą, atrankai. Šiame straipsnyje apžvelgėme literatūros duomenis apie kriptogeninį insultą dėl paradoksinės embolizacijos ir RoPE skalės naudojimą, įvertinant atviros ovaliosios angos klinikinę reikšmę.

Raktažodžiai: kriptogeninis insultas, paradoksinė embolizacija, atvira ovalioji anga, perkutaniškas uždarymas.

Neurologijos seminarai 2017; 21(73): 131–135

ĮVADAS

Galvos smegenų infarkto tikimybė didėja senstant, tačiau apie 10 % juo sergančių pacientų yra jaunesni nei 50 metų. Nors išeminis insultas dažniausiai siejamas su ateroskleroze, remiantis 2013 m. publikuotu tyrimu, tik 9,3 % jaunų pacientų insulto priežastis buvo stambiųjų arterijų aterosklerozė, 17,3 % – kardioembolija, 12,2 % – smulkiųjų arterijų okliuzija, 21,6 % – kita nustatyta priežastis, o daugiau nei trečdaliui (39,6 %) pacientų insulto priežastis liko nenustatyta [1]. Stambiųjų arterijų aterosklerozės ir smulkiųjų kraujagyslių okliuzijos dažnis yra didesnis tarp vyresnių pacientų, o nenustatytos priežasties insultas labiau būdingas jauniems pacientams [1, 2]. Remiantis Fonseca ir kt., tiksliai insulto priežastis gali būti nenustatyta dėl nepakankamo ar pavėluoto ištyrimo, dėl kelių galimų priežasčių arba esant nežinomai priežastčiai. Nežinomos priežasties (kriptogeniniai) insultai skirstomi į embolinius ir neembolinius [3]. Hart ir kt. 2014 m. nelakūninius galvos smegenų infarktus be proksimalinių arterijų stenozių ar kardioembolinių šaltinių pavadino neaiškios kilmės emboliniais galvos smegenų infarktais (angl. *Embolic Strokes of Undetermined Source*, ESUS) [4]. Emboliniai galvos sme-

genų infarktai skirstomi į kardiogeninius, arteriogeninius, susijusius su vėžiu, paradoksinius ir įvykusius dėl paroksizminio prieširdžių virpėjimo [3]. Ši klasifikacija yra svarbi, nes, įvykus emboliniam kriptogeniniam insultui, įprasta antrinė insulto prevencija antitrombotiniais vaistais yra neefektyvi. Tokio insulto atveju rekomenduojama skirti antikoaguliantus arba, paradoksinės embolizacijos per atvirą ovaliąją angą (AOA) atveju, ją uždaryti.

KRIPTOGENINIS INSULTAS IR ATVIRA OVALIOJI ANGA

AOA – reikšmingas ar atsitiktinis radinys?

AOA bendrojoje populiacijoje randama 1 iš 4 žmonių ir dažniausiai nesukelia jokių simptomų. Ši jungtis tarp kairiojo ir dešiniojo prieširdžių dažniausiai tėra atsitiktinis radinys [5]. AOA diagnostikai paprastai naudojama transezofaginė echoskopija, tačiau populiarėja paprastesnis ir pigesnis būdas – kontrastinė transkranijinė doplerografija (kTKD). Jos metu į alkūninę veną boliusu sušvirkščiamas fiziologinio tirpalo ir oro mišinys, injekcija atliekama ramybės metu ir su Valsalvės mėginiu. Po kiekvienos injekcijos ultragarsu skaičiuojamas mikroembolinių signalų skaičius vidurinėje smegenų arterijoje ir nustatomas šunto dydis.

24–50 % jaunų iki 50 m. amžiaus pacientų, patyrusių išeminį insultą, randama AOA – jungtis tarp kairiojo ir de-

Adresas:

Kristina Ryliškiene
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 610) 26 980, el. paštas ryliškiene.k@gmail.com

šiniojo prieširdžių [6]. 2009 m. atliktoje 23-jų atvejo-kontrolės studijų metaanalizėje nustatyta, kad AOA daug dažniau pasitaiko pacientams, patyrusiems kriptogeninį insultą (37 %), nei kontrolinei grupei (pacientams, persirgusiems žinomos kilmės insultu, 16 %). Remiantis Bayes teorema, apskaičiuota, kad tikimybė turėti atsitiktinę AOA, persirgus kriptogeniniu insultu, yra 33 %. Ši tikimybė priklauso nuo pacientų amžiaus – kuo pacientas jaunesnis, tuo mažiau tikėtina atsitiktinė AOA (jauniems pacientams – 20 %, vyresniems – 48 %), todėl jauniems ligoniams didėja rizika kriptogeniniui insultui įvykti būtent dėl paradoksinės embolizacijos per AOA [7]. Tais atvejais, kai AOA siejama su pakartotinio insulto tikimybe, būtų tikslinga šią jungtį uždaryti.

Didelės paradoksinės embolijos rizikos per AOA nustatymas

Vienas iš plačiausiai diskutuojamų mechanizmų, dėl kurio AOA siejama su galvos smegenų infarktu, – paradoksinė embolizacija. Tai būklė, kai veninėje sistemoje susiformavęs ir atitrūkęs trombas patenka į arterinę kraujotaką ir ją sutrikdo.

2008 m. sudarytas kompleksinis ligonio anamnezės ir instrumentinių radinių sąrašas, skirtas padėti nustatyti didelei paradoksinės embolizacijos rizikai per AOA (1 lentelė).

1 lentelė. Didelės rizikos AOA kriterijai pagal Thaler [8]

Kriterijus	Paaiškinimas
Anamnezės duomenys	
Imobilizacijos periodas iki įvykio	Gulimas režimas 3 dienos ar didelė operacija 12 savaičių laikotarpiu, ilgas sėdėjimas (> 3 val.) skrydžio ar kelionės automobiliu metu [8, 9].
Įvykis Valsalvės manevro metu	Įvykis čiudint, kosint, vemiant, stanginantis, keliant svorį, lytinių santykių metu [8].
Tradicinių rizikos faktorių nebuvimas	Tradiciniai rizikos faktoriai – dislipidemija, arterinė hipertenzija, rūkymas, cukrinis diabetas, nutukimas, prieširdžių virpėjimas, kita kardiovaskulinė patologija [10].
AOA anatomija (įvertinimui reikalinga transezofaginė echokardiografija)	
Prieširdžių pertvaros aneurizma	PPA – ryškus pertvaros vidurinės dalies ar visos pertvaros išsigaubimas, dažniausiai į dešiniojo prieširdžio pusę, kuris, autopsijų duomenimis, populiacijoje aptinkamas 1 % mirusiųjų [11]. Silver ir Dorsey išklė hipotezę, kad PPA gali būti kardiogeninių embolijų priežastis. Tačiau gausūs echokardiografiniai tyrimai rodo, kad trombai PPA aptinkami labai retai, gerokai rečiau, nei būna galimai kardiogeninės kilmės embolinių įvykių. Todėl PPA ir kardiogeninę emboliją greičiau sieja AOA. Esant PPA, ji aptinkama net iki 85 % ligonių [12].
Didelė atvira ovalioji anga	Daugiau nei 10 mikroembolinių signalų kairiajame prieširdyje atliekant kontrastinę transezofaginę echoskopiją [13].
Eustachijaus vožtuvas	Embrioninio veninio sinuso dešiniojo vožtuvo liekana, per kurią oksigenuotas vaisiaus kraujas nukreipiamas iš apatinės tuščiosios venos per AOA į sisteminę kraujotaką [14].
AOA fiziologija (įvertinimui reikalinga kTKD)	
Šuntas ramybėje	Aptinkami mikroemboliniai signalai ramybėje [15].
Didelis mikroembolinių signalų skaičius	Neįmanoma identifikuoti pavienio mikroembolinio signalo [15].
Radiologiniai galvos smegenų ir laboratoriniai tyrimai	
Embolinis infarktas	Nelakūninis galvos smegenų infarktas be proksimalinių arterijų stenozų arba kardiembolinių šaltinių [4].
Hiperkoaguliacinė būklė	Įgyta arba paveldima trombofilija [16].

AOA – atvira ovalioji anga, PPA – prieširdžių pertvaros aneurizma, kTKD – kontrastinė transkranijinė doplerografija

Trombų šaltinio paieška

Dažniausias trombų šaltinis veninėje sistemoje – kojų ir dubens giliosios venos. Didelę paradoksinės embolizacijos tikimybę rodytų giliųjų venų trombozės (GVT) diagnozė, kuri remiasi klinikiniais požymiais, Velso (*Wells*) kriterijais (2 lentelė), kojų venų ultragarsiniu tyrimu ir D-dimerų koncentracija kraujyje. Kadangi Velso kriterijai ir ultragarsinis tyrimas yra skirti tik kojų GVT diagnostikai, dubens giliųjų venų trombozė gali likti nediagnozuota.

Remiantis 2004 m. atlikta PELVIS (angl. *Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke*) studija, pacientams su kriptogeniniu insultu dubens venose magnetinio rezonanso venografija GVT nustatyta reikšmingai dažniau (20 %) nei pacientams su žinomos kilmės insultu (4 %) ($p = 0,025$) [17]. Stollberger ir kt. teigia, kad kontrastine venografija veninius trombus nustatė 57 % pacientų su AOA, įtariama paradoksinė embolizacija, tačiau klinikiniai GVT simptomai pasireiškė tik 14 % pacientų [18]. Taigi, nors yra duomenų, kad kriptogeninį insultą patyrusiems pacientams GVT nustatoma dažniau nei pacientams, patyrusiems žinomos kilmės insultą, GVT diagnostiką apunkina klinikinių simptomų nebuvimas, kelios galimos trombų šaltinio lokalizacijos ir diagnostinių tyrimų įvairovė, nesant aukštinio standarto.

2 lentelė. GVT diagnostikos Velso (Wells) kriterijai [9]

Klinikiniai GVT požymiai	Balai
Aktyvus onkologinis susirgimas (6 mėn. laikotarpiu taikytas specifinis gydymas arba šiuo metu taikomas paliatyvus gydymas)	1
Paralyžius, parėzė arba apatinių galūnių imobilizacija	1
Gulimas režimas 3 dienas arba didelė operacija 12 savaičių laikotarpiu, taikant bendrinę ar regioninę nejautrą	1
Lokalus jautrumas giliųjų venų projekcijoje	1
Kojos patinimas	1
Blauzdos sustorėjimas 3 cm, lyginant su sveikos kojos blauzda (matuojama 10 cm žemiau blauzdikaulio šiuksčiumo)	1
Įspaudžiama pažeistos kojos edema	1
Kolateralinės paviršinės venos (ne varikozė)	1
Buvusi dokumentuota GVT	1
Galima alternatyvi diagnozė	-2
Klinikinės GVT diagnozės tikimybė	
GVT tikėtina	2
GVT mažai tikėtina	1

GVT – giliųjų venų trombozė.

RoPE SKALĖS ĮVERTIS

Skalės sudarymas ir įverčio apskaičiavimas

2013 m. sukurta RoPE (angl. *Risk of Paradoxical Embolism*) skalė (3 lentelė) yra skirta paradoksinės embolizacijos per AOA rizikai įvertinti. Skalei sukurti panaudoti 12 sudėtinių tyrimų duomenys. Nustatyta, kad kuo jaunesnis pacientas, tuo didesnė paradoksinės embolizacijos tikimybė. Ši sąsaja tokia reikšminga, kad vien už jauną amžių (18–29 m.) galima surinkti net pusę visų galimų skalės balų (5/10). Visus 10 balų surenka jauni pacientai su žievinium infarktu, be tradicinių kardiovaskulinių veiksnių (hipertenzijos, diabeto, rūkymo), anksčiau nesirgę insultu ar praeinančiuoju smegenų išemijos priepuoliu (PSIP) (3 lentelė). Skalės autoriai nustatė, kad AOA paplitimas tarp pacientų, kurių RoPE skalės įvertis – 0–3 balai, buvo 23 % (95 % pasikliautinis intervalas (PI): 19–26 %), o tarp pacientų, kurių RoPE skalės įvertis – 9–10 balų, – 73 % (95 % PI: 66–79 %) [19]. Taigi, kuo didesnis RoPE skalės įvertis, tuo didesnė tikimybė rasti AOA.

RoPE skalė – pirmasis standartizuotas paradoksinės embolizacijos rizikos įvertinimas. Tačiau jos patikimumą mažina reikšmingų tradicinių kardiovaskulinės rizikos veiksnių, tokių kaip dislipidemija ir nutukimas, neįtraukimas, o didelis jaunam amžiui priskiriamas balas santykinai sumažina į skalę įtrauktų tradicinių rizikos veiksnių reikšmingumą. Paradoksinės embolizacijos tikimybė taip pat priklauso nuo trombozės šaltinių įrodančių laboratorinių ar instrumentinių tyrimų rezultatų, kurie į RoPE skalę taip pat nebuvo įtraukti. Taip pat diskutuojama dėl infarkto lokali-

3 lentelė. RoPE balų apskaičiavimas [19]

Požymis	Balai
Neserga hipertenzija	1
Neserga cukriniu diabetu	1
Anksčiau nebuvo insulto ar PSIP	1
Nerūko	1
Radiologiškai nustatytas žievinis infarktas	1
Amžius, metais	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
70 ir daugiau	0

PSIP – praeinantysis išemijos priepuolis.

zacijos ir keliamas klausimas, ar emboliniu laikytinas tik žievinės lokalizacijos infarktas [20].

2016 m. Prefasi ir kt., norėdami atsakyti į klausimą, nuo kokie RoPE balo reikšmingai padidėja su AOA susijusio kriptogeninio insulto tikimybė, atliko tyrimą, kuriame dalyvavo 58 kriptogeninių insultų patyrę pacientai (amžius

50 m.). Pacientai, kurių RoPE skalės įvertis buvo > 7 balai, reikšmingai dažniau turėjo AOA (53,6 %) nei pacientai, kurių RoPE skalės įvertis buvo 7 balai (10 %) ($p = 0,001$). Remiantis Bayes teorema, abiejų grupių pacientams buvo apskaičiuota su AOA susijusių kriptogeninių insultų dalis. Pacientų, kurių RoPE skalės įvertis buvo 7 balai, su AOA susijusių kriptogeninių insultų dalis – 0,0 % (95 % PI: 0,0–7,5); pacientų, kurių RoPE skalės įvertis buvo > 7 balai, – 71,1 % (95 % PI: 35,0–87,3). Taigi, remiantis šiais duomenimis, RoPE skalės įvertis > 7 balai, patyrus kriptogeninį insultą, rodo didžiausią tikimybę, kad AOA yra susijusi su įvykusiu insultu [21].

Skalės įvertis ir šunto dydis

Wessler ir kt., norėdami atsakyti į klausimą, ar RoPE skalės įvertis koreliuoja su kTKD nustatytu šunto dydžiu, išanalizavo CODICIA (angl. *The Multicenter Study into RLSh in Cryptogenic Stroke*) tyrime dalyvavusius pacientus ($n = 485$). Šiems pacientams buvo apskaičiuoti RoPE skalės įverčiai ir atlikta kTKD. Pagal šunto dydį pacientai buvo suskirstyti į 3 grupes: šuntas nerastas ($n = 65$), rastas nedidelis (< 25 mikroemboliniai signalai) ($n = 32$) arba didelis šuntas (> 25 mikroemboliniai signalai) ($n = 196$). Nustatyta, kad yra silpna koreliacija tarp šunto dydžio ir RoPE įverčio ($r = 0,15$, $p = 0,01$) [22].

Skalės įvertis ir pakartotinis galvos smegenų infarktas

2014 m. sąsają tarp RoPE įverčio ir pakartotinio įvykio nustatė Elmariah ir kt., analizuodami CLOSURE I (angl. *Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Pa-*

tients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale) tyrimą [23]. Per 2 metus iš 909 pacientų, patyrusių kriptogeninį insultą ir turinčių AOA, 5,7 % įvyko antras insultas (n = 25) ar PSIP (n = 30). Šie pacientai pasižymėjo vyresniu amžiumi, didesniu kūno masės indeksu, hipertenzija, išemine širdies liga bei diabetu ir mažesniu RoPE skalės įverčiu. Pacientai, kurių RoPE skalės įvertis buvo 5 balai, reikšmingai dažniau patyrė pakartotinį insultą ar PSIP (14,5 %) nei pacientai, kurių RoPE skalės įvertis buvo > 5 balai (4,2 %) (p < 0,0001). Taigi, pakartotinio neurologinio įvykio tikimybė didėja mažėjant RoPE skalės įverčiui [23]. Panašią sąsają nustatė ir RoPE skalės kūrėjai [20] bei 2014 m. tyrimas, kuriame galvos smegenų infarkto atvejai buvo padalinti į dvi grupes: galimai susiję su AOA (RoPE > 6 balai) ir visi kiti (RoPE ≤ 6 balai) [24]. Pacientai buvo stebimi 1–2 metus. Nustatyta, kad pacientams su mažesniu RoPE skalės įverčiu pakartotinis galvos smegenų infarktas ar PSIP pasireiškė dažniau (7 % – po 1 metų ir 10 % – po 2 metų) nei pacientams su didesniu RoPE skalės įverčiu (4 % – po 1 metų ir 5 % – po 2 metų) (p < 0,0001). Taip pat nustatyta, kad pacientams, turintiems mažesnę RoPE skalės įvertį, pakartotinis įvykis buvo labiausiai susijęs su vyresniu amžiumi ir antitrombocitinių vaistų vartojimu. Echokardiografiniai požymiai (prieširdžių pertvaros hiperomobilumas ir mažas šuntas) buvo susiję su pakartotiniu įvykiu pacientams, turintiems didesnę RoPE skalės įvertį. Šie rezultatai rodo, kad yra ryšys tarp pakartotinio įvykio mechanizmo ir RoPE skalės įverčio [24].

Remiantis pateiktais duomenimis, šiuo metu pradinei pacientų, kuriems tikslinga atlikti perkutaninį AOA uždarymą, atrankai RoPE skalė galėtų būti tinkama: jei RoPE skalės įvertis yra mažas, uždarymas nesvarstomas, tačiau, jei apskaičiuojamas didelis įvertis, reikalingas detalesnis įvertinimas pagal didelės rizikos AOA kriterijus (1 lentelė).

PERKUTANINIS AOA UŽDARYMAS AR MEDIKAMENTINĖ PROFILAKTIKA?

Perkutaninis AOA uždarymas – vienas iš plačiausiai diskutuojamų antrinės profilaktikos būdų. 2015 m. publikuota sisteminė apžvalga, nagrinėjanti klausimą, ar antrinė profilaktika, perkutaniškai uždaranant AOA, yra pranašesnė už medikamentinę antrinę profilaktiką [25]. Apibendrinti 2303 pacientų duomenys: 1150 pacientų buvo perkutaniškai uždaryta AOA, 1153 pacientams buvo taikyta medikamentinė antrinė profilaktika antikoaguliantais arba antitrombocitininiais vaistais. Pacientai buvo stebimi iki 5 metų, registruotos trys pagrindinės išeitys: PSIP, išeminis insultas, mirtis dėl išeminio insulto. Nustatyta, kad perkutaninis AOA uždarymas nebuvo pranašesnis už medikamentinę antrinę profilaktiką siekiant išvengti pakartotinio PSIP ir insulto (RR – 0,73, 95 % PI: 0,45–1,17). Perkutaninė intervencija buvo kiek sėkmingesnė už medikamentinę profilaktiką, kai, uždaranant AOA, naudotas *AMPLATZER* kaištis (HR – 0,38, 95 % PI: 0,14–1,02), tačiau šie rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Negana to, perkutaninis AOA

uždarymas padidino prieširdžių virpėjimo išsivystymo tikimybę (RR – 3,50, 95 % PI: 1,47–8,35), taip pat galinčią tapti pakartotinio galvos smegenų infarkto priežastimi [25]. Remiantis šiais duomenimis, padaryta išvada, kad perkutaninis AOA uždarymas neturėtų būtų pirmo pasirinkimo antrinės profilaktikos būdas visiems pacientams su kriptogeniniu insultu bei AOA ir turėtų būti rekomenduojamas tik tais atvejais, kai medikamentinė profilaktika neveiksminga ir nenustatyta kita insulto priežastis, pirmenybę teikiant *AMPLATZER* kaiščiui. 2015 m. taip pat atlikta metaanalizė, kurioje lyginami visi trys profilaktikos būdai: perkutaninis atviros ovaliosios angos uždarymas, antikoaguliantai ir antitrombocitininiai vaistai. Tyrime nagrinėta 3311 pacientų iš 21 randomizuotos arba prospektyvinės stebėjimo klinikinės studijos, stebėjimo laikotarpis – bent 12 mėnesių. Registruotos dvi išeitys: pakartotinis insultas arba PSIP ir gausus kraujavimas. Antikoaguliantus vartojantiems pacientams pakartotinis insultas arba PSIP stebėtas 7,7 %, antitrombocitinius vaistus – 9,8 % (p = 0,03), dėl to galima teigti, kad antikoaguliantai buvo veiksmingesni nei antitrombocitininiai vaistai. Tačiau vartojantiems antikoaguliantus 6 kartus dažniau pasireiškė gausus kraujavimas (7,1 % vartojančių antikoaguliantus, 1,3 % vartojančių antitrombocitinius vaistus, p < 0,00001). Pakartotinis insultas arba PSIP pasitaikė statistiškai reikšmingai rečiau po perkutaninio uždarymo (4,3 %), nei vartojant antitrombocitinius vaistus (9,2 %) (p < 0,0001), o gausaus kraujavimo dažnis tarp šių dviejų pacientų grupių buvo panašus (1 % ir 1,3 %, p = 0,25). Pakartotinio insulto arba PSIP dažnis reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų po perkutaninio uždarymo ir pacientų, vartojančių antikoaguliantus (4,3 % ir 6,3 %, p = 0,07), tačiau gausus kraujavimas dažniau pasireiškė vartojantiems antikoaguliantus (1 % ir 7,1 %, p < 0,00001) [26]. Taigi, šios metaanalizės duomenimis, perkutaninis uždarymas yra geriausia antrinės profilaktikos priemonė, vienodai veiksminga kaip ir antikoaguliacija, tačiau sukelianti mažiau kraujavimo reiškinių. Esant prieštarangiems apžvalgų ir metaanalizių duomenims, sprendimas uždaryti AOA turėtų būti individualus kiekvienam pacientui.

IŠVADOS

- RoPE skalė – pirmasis standartizuotas paradoksinės embolizacijos per AOA rizikos įvertinimas.
- RoPE – šiuo metu tinkamiausias instrumentas pradienei atrankai ligonių, kuriems reikalingas perkuterinis AOA uždarymas.
- Esant dideliame RoPE skalės įverčiui (> 7 balai), svarbu atlikti papildomus tyrimus ir įvertinti didelės rizikos AOA kriterijus.

Literatūra

1. 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.

2. 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.
3. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* 2015; 22(4): 618–23.
4. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.
5. Homma S, Messé SR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 15086.
6. Maajjiwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long term consequences. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(6): 315–25.
7. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40(7): 2349–55.
8. Thaler DE, Saver JL. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 537–44.
9. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of d-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1227–35.
10. Lengvenis G, Jonuškaitė D, Marcinkutė R, et al. Jaunų žmonių galvos smegenų infarktas. *Neurologijos seminarai* 2015; 19(63): 19–31.
11. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Patol Lab Med* 1978; 102: 62–5.
12. Mugge A, Daniel WG, Angerman C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patient: a multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 19: 2785–92.
13. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, et al. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 441–6.
14. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, et al. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 231–3.
15. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490–6.
16. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1: 127–35.
17. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the paradoxical emboli from large veins in ischemic stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46–50.
18. Stollberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461–5.
19. 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(17): 619–25.
20. Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, et al. Patent foramen ovale and stroke – current status. *J Stroke* 2015; 17(2): 229–37.
21. Prefasi D, Martinez-Sanchez P, Fuentes B, et al. The utility of the RoPE score in cryptogenic stroke patients 50 years in predicting a stroke-related patent foramen ovale. *Int J Stroke* 2016; 11(1): NP7–8.
22. Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, et al. The RoPE score and right-to-left shunt severity by transcranial doppler in the CODICIA Study. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40(1–2): 52–8.
23. Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, 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 systems in patients with a stroke and/or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(8): 913–20.
24. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs other PFOs. *Neurology* 2014; 83(2): 221–6.
25. Li J, Liu J, Liu M, et al. Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD009938.
26. Patti G, Pelliccia F, Gaudio C, et al. Meta-analysis of net long-term benefit of different therapeutic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2015; 115(6): 837–43.

M. Mončytė, A. Ulytė, K. Ryliškienė

CRYPTOGENIC STROKE AND THE RISK OF PARADOXICAL EMBOLISM: THE RoPE SCORE

Summary

The cause of stroke in young patients often remains undetermined. Although patent foramen ovale is found significantly more often in these patients, it is important to know if this is just an incidental finding. The probability of a paradoxical embolization through patent foramen ovale is calculated using the Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) score. RoPE could possibly be used to identify a group of patients who might benefit from percutaneous closure.

We reviewed the literature on the cryptogenic stroke caused by the paradoxical embolization through the patent foramen ovale and the utility of the RoPE score in cryptogenic stroke patients, evaluating the clinical role of the patent foramen ovale.

Keywords: cryptogenic stroke, paradoxical embolization, patent foramen ovale, percutaneous closure.

Gauta:
2017 05 25

Priimta spaudai:
2017 06 16