



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΜΦΡΑΚΤΑ ΣΕ ΝΕΑΡΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ : ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΤΩ ΤΩΝ 50 ΕΤΩΝ"

ΥΠΟ

ΝΙΚΟΛΕΤΑ-ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΟΥΤΣΟΥ

Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Ντάιος Γεώργιος, Καθηγητής Εσωτερικής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ντάιος Γεώργιος, Καθηγητής Εσωτερικής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
2. Κορομπόκη Ελένη, Επιμελήτρια Α', Τμήμα Ιατρικής Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Βέμμος Κωνσταντίνος, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Αναπληρωματικό μέλος:

1. Κακαλέτσης Νικόλαος, Επιμελητής Β', Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"Cerebral Infarctions in Young Adults: Investigation of Etiological Mechanisms in a Population Under 50 Years of Age"

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στους καθηγητές μου για την πολύτιμη καθοδήγηση, την υποστήριξη και τα εφόδια που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Η επιστημονική τους κατάρτιση, η διαθεσιμότητα αποτέλεσαν κίνητρο για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων μου στο συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Ντάιο για την επιστημονική καθοδήγηση, στα στάδια εκπλήρωσης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, για την αμέριστη στήριξη και την αδιάκοπη ενθάρρυνση που μου προσέφεραν.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Παρότι η επίπτωσή τους στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες παρουσιάζει σταδιακή μείωση τις τελευταίες δεκαετίες, παρατηρείται ανησυχητική αύξηση των περιστατικών σε νεαρότερες ηλικίες. Η διαπίστωση αυτή αναδεικνύει την ανάγκη για ενίσχυση τόσο της θεραπευτικής προσέγγισης των νεαρών ασθενών όσο και της εφαρμογής στρατηγικών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Η παρούσα εργασία εστιάζει στη διερεύνηση των αιτιολογικών παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε νεαρούς ενήλικες, με στόχο την κατάλληλη εξατομίκευση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής.

Για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής, διενεργήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, συμπεριλήφθηκαν μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μελέτες, καταγραφές και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές των τελευταίων 10 ετών.

Τα αποτελέσματα ανέδειξαν αυξημένη συχνότητα ορισμένων αιτιολογικών παραγόντων ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα ηλικίας 18–50 ετών, όπως ο διαχωρισμός των κεφαλοτραχηλικών αρτηριών, η παρουσία ανοιχτού ωοειδούς τρήματος και οι θρομβοφιλίες. Οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονται με σαφώς μικρότερη συχνότητα σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών. Επιπροσθέτως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αυξημένη αναλογία των εγκεφαλικών επεισοδίων μη καθορισμένης αιτιολογίας —και κυρίως των κρυπτογενών— τα οποία καταλαμβάνουν ποσοστό περίπου 40% στον πληθυσμό των νεαρών ενηλίκων. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν την ανάγκη για πιο εκτενή και συστηματική διερεύνηση μέσω σύγχρονων απεικονιστικών, επεμβατικών και κλινικοεργαστηριακών μεθόδων, με στόχο την ακριβή αιτιολογική ταξινόμηση και, κατ' επέκταση, την αποτελεσματικότερη εφαρμογή στρατηγικών δευτερογενούς πρόληψης.

Λέξεις κλειδιά: ισχαιμικά εγκεφαλικά, νεαροί ενήλικες, δευτερογενής πρόληψη, αιτιολογική ταξινόμηση εγκεφαλικών, κρυπτογενή εγκεφαλικά, καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά, διαχωρισμός αυχενικών αρτηριών, ανοιχτό ωοειδές τρήμα, αρτηριοπάθειες.

ABSTRACT:

Ischemic stroke represents the second most common cause of death and disability worldwide. Although its incidence among older age groups has shown a gradual decline over recent decades, a concerning increase in cases has been observed among younger individuals. This trend highlights the need to strengthen both the therapeutic management of young stroke patients and the implementation of effective primary and secondary prevention strategies. The present study focuses on investigating the etiological factors contributing to ischemic stroke in young adults, aiming to support individualized treatment approaches and reduce the risk of recurrence.

For the completion of this study, a review of the international literature was conducted, including meta-analyses, systematic reviews, cohort studies, registries, and randomized clinical trials from the past ten years.

The results revealed an increased prevalence of specific etiological factors for ischemic stroke in individuals aged 18–50 years, such as cervical artery dissection, the presence of a patent foramen ovale, and thrombophilic conditions. These factors appear significantly less frequently in individuals over the age of 50. Furthermore, particular interest lies in the high proportion of strokes of undetermined etiology—primarily cryptogenic strokes—which account for approximately 40% of cases among young adults. These findings underscore the necessity for more extensive and systematic investigation through modern imaging, interventional, and laboratory methods, in order to achieve accurate etiological classification and, consequently, more effective implementation of secondary prevention strategies.

Keywords: *ischemic stroke, young adults, secondary prevention, stroke etiology classification, cryptogenic stroke, cardioembolic stroke, cervical artery dissection, patent foramen ovale (PFO), arteriopathies*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΚΡΩΝΥΜΑ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	9
Κεφάλαιο 2. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	11
2.1. Ορισμός Ισχαιμικού Εγκεφαλικού	11
2.2. Παράγοντες Κινδύνου	12
2.3. Παθοφυσιολογία	15
2.4. Συμπτωματολογία	16
2.5. Κλίμακα NIHSS	18
2.6. Διάγνωση	19
2.7. Αντιμετώπιση	20
Κεφάλαιο 3. Αιτιολογική Ταξινόμηση των Ισχαιμικών Εγκεφαλικών Επεισοδίων	22
3.1 TOAST classification	22
3.2 ASCOD classification	23
3.3 Causative Classification System	24
3.4 Μελέτη FUTURE – IPSS System	25
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
Κεφάλαιο 4. Μεθοδολογία έρευνας	
4.1. Στόχος Έρευνας- Ερευνητικά Ερωτήματα	27
4.2. Κριτήρια Ένταξης-Αποκλεισμού	27
4.3. Στρατηγική Αναζήτησης	28
Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα	30
5.1. Large Artery Atherosclerosis	30
5.2. Καρδιοεμβολικά	31
5.3. Small Vessel Occlusion	32
5.4. Άλλης καθορισμένης αιτίας	32
5.5. Μη καθορισμένης αιτιολογίας	36
Κεφάλαιο 6. Συζήτηση	40
Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα Έρευνας	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	44

AKPΩNYMA:

MRI: Magnetic Resonance Imaging

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

ASCOD: A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes, D: Dissection

TIA: Transient Ischemic Attack

BMI: Body Mass Index

CRP: C-reactive protein

MCA: Middle Cerebral Artery

ACA: Anterior Cerebral Artery

PCA: Posterior Cerebral Artery

LAA: Large-artery atherosclerosis

SVO: Small-vessel occlusion

AF: Atrial Fibrillation

ACHD: Adult Congenital Heart Disease

PFO: Patent Foramen Ovale

ASA: Atrial Septal Aneurysm

CeAD: Cervical Artery Dissection

APS: Antiphospholipid syndrome

APL: Antiphospholipid antibodies

FVL: Factor V Leiden

PS: Protein S

PC: Protein C

TTE: Transthoracic Echocardiogram

TEE: Transesophageal Echocardiogram

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν παγκοσμίως τη 2^η αιτία θανάτου, καθώς επίσης και την 3^η αιτία θανάτου-αναπηρίας (συνδυασμένα) σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται διαρκής αύξηση της επίπτωσης αυτού σε νεαρούς ενήλικες, το οποίο και αποτελεί αυξανόμενο πρόβλημα της δημόσιας υγείας με σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Πιο συγκεκριμένα, περισσότερα από δύο εκατομμύρια νεαρά άτομα υφίστανται ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ετησίως, ενώ περίπου ένα στα δέκα εγκεφαλικά αφορούν άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών. Σε αντίθεση με τη μείωση της επίπτωσης στα ηλικιωμένα άτομα, η συχνότητα του εγκεφαλικού εμφράκτου σε νέους παρουσιάζει σταθερή αύξηση τα τελευταία χρόνια, γεγονός που εντείνει την ανάγκη για αναγνώριση νέων παραγόντων κινδύνου αλλά και για καλύτερη κατανόηση του ρόλου των παραδοσιακών αγγειακών παραγόντων, όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και η παχυσαρκία.

Παρόλα αυτά, η διαγνωστική προσέγγιση των αιτιών των εγκεφαλικών εμφράκτων στο νεαρό πληθυσμό παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες, καθώς εμπλέκονται συχνά στην εξίσωση μη παραδοσιακοί παράγοντες, όπως το ανοιχτό ωοειδές τρήμα, ο διαχωρισμός αρτηριών, αιματολογικά νοσήματα ή νοσήματα υπερπηκτικότητας. Επιπλέον, το προσδόκιμο ζωής των νέων ασθενών καθιστά κρίσιμη τη διαχείριση τόσο της άμεσης ανάρρωσης όσο και των μακροχρόνιων επιπλοκών, κάτι που διαφοροποιεί την πρόγνωση και την κλινική προσέγγιση σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Επιδημιολογικά δεδομένα διαπιστώνουν σημαντικές γεωγραφικές διακυμάνσεις με την επίπτωση να κυμαίνεται από 7–8 περιστατικά ανά 100.000 άτομα ανά έτος στην Ευρώπη, ενώ στην περιοχή της υποσαχάριας Αφρικής αναφέρονται έως και πάνω από 100 περιστατικά ετησίως. Οι διαφορές αυτές ερμηνεύονται από μεταβλητές όπως το γενετικό υπόβαθρο, οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, η έκθεση σε παράγοντες κινδύνου και η πρόσβαση σε προηγμένα διαγνωστικά μέσα, όπως η μαγνητική τομογραφία διάχυσης (diffusion-weighted MRI). Η αύξηση της επίπτωσης κατά περίπου 40% τις τελευταίες δεκαετίες αποδίδεται, μεταξύ άλλων, στην καλύτερη διάγνωση, στην αύξηση των παραδοσιακών τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και στη χρήση ναρκωτικών ουσιών, οι οποίες σε συνδυασμό με την ύπαρξη γενετικού υποβάθρου μπορούν να αποβούν μοιραίες.

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, τη διαγνωστική προσέγγιση και την πρόγνωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών, εστιάζοντας στη σημασία τόσο της πρωτογενούς, όσο και της δευτερογενούς πρόληψης. Η πρωτογενής πρόληψη, μέσω της έγκαιρης αναγνώρισης και διαχείρισης των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η χρήση ναρκωτικών ουσιών, αποτελεί βασικό άξονα για τον περιορισμό της πρώτης εμφάνισης του φαινομένου. Αντίστοιχα, η δευτερογενής πρόληψη, με έμφαση στη σωστή διάγνωση της υποκείμενης αιτίας και στην εφαρμογή

στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, είναι ζωτικής σημασίας για την αποτροπή της υποτροπής και των μακροχρόνιων επιπλοκών.

Η εργασία αυτή δομείται σε γενικό μέρος, στο οποίο αναφέρονται ο ορισμός του ισχαμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, οι παράγοντες κινδύνου, η συμπτωματολογία, η διάγνωση, η αντιμετώπιση. Επιπλέον γίνεται αναφορά στα διάφορα συστήματα (TOAST, ASCOD) αιτιολογικής ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται ευρέως. Η χρήση των ταξινομητικών συστημάτων στην παρούσα εργασία κρίνεται απαραίτητη για την κατανόηση της πολυπλοκότητας της αιτιολογίας του εγκεφαλικού επεισοδίου σε νέους ενήλικες και για την ενίσχυση της ακρίβειας στη διάγνωση και την καθοδήγηση της θεραπευτικής προσέγγισης.

Στο ειδικό μέρος της εργασίας παρουσιάζεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε κατά την εκπόνηση της έρευνας, με έμφαση στον καθορισμό του σκοπού και των ερευνητικών ερωτημάτων που τέθηκαν προς διερεύνηση. Περιγράφεται αναλυτικά η διαδικασία της βιβλιογραφικής συστηματικής ανασκόπησης, καθώς και οι λόγοι που οδήγησαν στην επιλογή αυτής της μεθόδου. Παράλληλα, αναφέρονται τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα, ενώ ακολουθεί η παρουσίαση των αποτελεσμάτων, η ερμηνεία και ανάλυσή τους στη συζήτηση, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα που προκύπτουν.

Κεφάλαιο 2. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

2.1 Ορισμός ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Το εγκεφαλικό έμφρακτο, όπως ορίζεται στην επικαιροποιημένη δήλωση της American Heart Association/American Stroke Association, αφορά τον θάνατο κυττάρων του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς, ως αποτέλεσμα ισχαιμίας, δηλαδή μειωμένης ή διακοπείσας αιματικής ροής σε συγκεκριμένη αγγειακή περιοχή. Η τεκμηρίωση της βλάβης μπορεί να βασίζεται σε παθολογικά ευρήματα, απεικονιστικά δεδομένα ή άλλα αντικειμενικά μέσα, ή εναλλακτικά σε κλινικές ενδείξεις εστιακής νευρολογικής δυσλειτουργίας που διαρκούν τουλάχιστον 24 ώρες ή οδηγούν σε θάνατο, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες.

Το εγκεφαλικό έμφρακτο αποτελεί κεντρικό υποσύνολο του όρου «εγκεφαλικό επεισόδιο», το οποίο περιλαμβάνει επίσης αιμορραγικές μορφές, όπως η ενδοεγκεφαλική και η υπαραχνοειδής αιμορραγία. Ειδικότερα, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο αφορά σε εστιακή νέκρωση του νευρικού ιστού λόγω ισχαιμίας με εκδηλωμένα συμπτώματα, ενώ η σιωπηλή (silent) εγκεφαλική ισχαιμία αναφέρεται σε απεικονιστικά ή παθολογικά τεκμηριωμένες αλλοιώσεις χωρίς αντίστοιχη κλινική συμπτωματολογία.

Όσον αφορά την παθοφυσιολογία, τα ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα προκαλούνται από απότομη ή βαθμιαία μείωση της αιματικής ροής σε μία περιοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, λόγω στένωσης ή απόφραξης αρτηριακών κλάδων αυτού. Αυτή η ισχαιμία οδηγεί σε ανεπάρκεια παροχής οξυγόνου και γλυκόζης, διαταράσσοντας τον ενεργειακό μεταβολισμό των νευρικών κυττάρων. Η απώλεια ενέργειας προκαλεί απορύθμιση των ιοντικών αντλιών, με αποτέλεσμα ενδοκυττάρια συσσώρευση νατρίου και ασβεστίου, οίδημα κυττάρων και τελικά νέκρωση.

Ωστόσο, το εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο είναι μια δυναμική διαδικασία, στην οποία όσο πιο γρήγορα επέμβουμε θεραπευτικά (π.χ. θρομβόλυση, μηχανική θρομβεκτομή), τόσο περισσότερος ιστός μπορεί να διασωθεί.

Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA) ορίζεται ως ένα παροδικό επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας που προκαλείται από εστιακή ισχαιμία στον εγκέφαλο, στον νωτιαίο μυελό ή στον αμφιβληστροειδή, χωρίς την ύπαρξη οξέος εμφράκτου κατά την απεικόνιση ή την παθολογοανατομική εξέταση.

Πιο συγκεκριμένα:

- Τα συμπτώματα είναι παροδικά, συνήθως διαρκούν λιγότερο από μία ώρα.
- Δεν παρατηρείται μόνιμη βλάβη ιστού σε απεικονιστικές εξετάσεις (π.χ. MRI διάχυσης).
- Αν βρεθεί οξύ έμφρακτο, το επεισόδιο κατατάσσεται πλέον ως εγκεφαλικό έμφρακτο και όχι ως TIA.

Η σύγχρονη αυτή προσέγγιση αντικαθιστά τον παλιότερο ορισμό που βασιζόταν μόνο στη διάρκεια των συμπτωμάτων (λιγότερο από 24 ώρες) και υπογραμμίζει τη σημασία της χρήσης απεικόνισης εγκεφάλου για τη σωστή διάγνωση.

2.2 Παράγοντες κινδύνου

• Φύλο

Η παραδοσιακή άποψη στην επιδημιολογία των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ότι οι άνδρες παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, εκτός από τις πολύ προχωρημένες ηλικίες. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα αμφισβητούν αυτό το πρότυπο, ειδικά στους νέους ενήλικες. Στο πλαίσιο αυτό, η συστηματική ανασκόπηση των Leppert et al. (2022) είχε ως στόχο την ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαφορές φύλου στην επίπτωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών σε άτομα ηλικίας έως 45 ετών. Η μελέτη συμπεριέλαβε 19 επιδημιολογικές μελέτες με συνολικό πληθυσμό σχεδόν 70.000 νεαρών ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες ηλικίας ≤ 35 ετών είχαν κατά 44% υψηλότερη επίπτωση ισχαιμικών εγκεφαλικών σε σχέση με τους συνομήλικους άνδρες. Στην ηλικιακή ομάδα 35–45 ετών, η διαφορά αυτή εξασθενούσε και δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Συνολικά, στις ηλικίες ≤ 45 ετών παρατηρήθηκε 24% αυξημένη επίπτωση στις νέες γυναίκες. Η διαπίστωση αυτή συνιστά απόκλιση από το αναμενόμενο επιδημιολογικό μοτίβο των καρδιαγγειακών νοσημάτων, στα οποία οι άνδρες κυριαρχούν σε μικρότερες ηλικίες. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η κύηση και η λοχεία, η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών, ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.[1]

• Εθνικότητα

Όσον αφορά την εθνικότητα, υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την επίπτωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων στον νεότερο πληθυσμό, καθώς επίσης συναντάμε διαφορές όσον αφορά τη συχνότητα των παραγόντων κινδύνου. Για παράδειγμα σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση GOAL, η επίπτωση των ισχαιμικών στο νεαρό πληθυσμό στην Ευρώπη είναι 7/100.000 άτομα, ενώ στην Αφρική αυτή ανέρχεται στους 100/100.000. Επίσης, έχει αναφερθεί φυλετική και εθνοτική ανισότητα στην επίπτωση, με τους Ισπανόφωνους και τους Αφροαμερικανούς να παρουσιάζουν 50% υψηλότερη επίπτωση σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους. Αυτές οι διαφορές στην επίπτωση εγκεφαλικού σε νεαρή ηλικία ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν μη αναγνωρισμένες γεωγραφικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου και τις αιτίες του εγκεφαλικού. Εκτός από τις γεωγραφικές, εθνοτικές, φυλετικές ή γενετικές διαφορές, η οικονομική ανισότητα μπορεί επίσης να διαδραματίζει ρόλο, επηρεάζοντας όχι μόνο την επίπτωση, το προφίλ παραγόντων κινδύνου και τις αιτίες του εγκεφαλικού, αλλά και την έκβαση. Συγκεκριμένα, οι νεαροί ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό που διαμένουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος είχαν 2,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας εντός τριμήνου σε σύγκριση με εκείνους που διαμένουν σε χώρες υψηλού εισοδήματος, παρά το γεγονός ότι ήταν σημαντικά νεότεροι και παρουσίαζαν λιγότερους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.[2]

- **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους συνηθέστερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδιαίτερα σε νεαρούς ενήλικες. Οι λεγόμενοι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου συναντώνται συνηθέστερα στους άνδρες, συγκριτικά με τις γυναίκες, ενώ η επίπτωση τους αυξάνεται με την ηλικία. Σύμφωνα με τη μελέτη των Markidan et al. (2018), υπάρχει σαφής και ισχυρή σχέση συσχέτισης μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καταναλώνονται καθημερινά και της πιθανότητας εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άνδρες ηλικίας κάτω των 50 ετών. Ακόμη διαπιστώνεται πως και πρώην καπνιστές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επίπτωσης συγκριτικά με μη καπνιστές. Ωστόσο η διακοπή αυτού συνδέεται με μείωση του κινδύνου, τονίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη σημασία διακοπής ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης.[3]

- **Παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν εξίσου σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σύμφωνα με τη μελέτη xet al (2016), συγκρίνοντας ανθρώπους με φυσιολογικό BMI, με υπέρβαρους και παχύσαρκους, ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού είναι 36% και 81% μεγαλύτερος αντίστοιχα σε αυτές τις υποομάδες. Παθοφυσιολογικά, υπέρβαροι και παχύσαρκοι παρουσιάζουν μια μικρού βαθμού χρόνια συστηματική φλεγμονή, η οποία επάγεται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες και οι οποίες παράγονται και απελευθερώνονται από την περίσσεια λιπώδους ιστού. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις CRP, κάτι το οποίο, όπως έχει αποδειχθεί από προηγούμενες έρευνες, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού, αγγειακών νοσημάτων και στεφανιαία νόσο. Επιπλέον η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη υπνικής άπνοιας (ΥΑ). Η ΥΑ μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μεταβολικές διαταραχές, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αθηροσκλήρωση, παράγοντες που δυνητικά αυξάνουν τον κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Όσον αφορά τους τύπους εγκεφαλικού επεισοδίου, η παχυσαρκία σχετίστηκε κυρίως με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αιμορραγικά εγκεφαλικά. Αυτό πιθανώς οφείλεται σε διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ των υποτύπων εγκεφαλικού.[4]

- **Δυσλιπιδαιμία**

Η δυσλιπιδαιμία σχετίζεται με ισχαιμικά εγκεφαλικά των κατηγοριών της αθηροσκλήρωσης των μεγάλων αγγείων και με τη νόσο των μικρών αγγείων (lacunar). Αποτελεί έναν από τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, συναντώντας τον στο 31,7% των ασθενών σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση GOAL. Επιπλέον αποτελεί παράγοντα κινδύνου ο οποίος συναντάται συχνότερα στο ανδρικό φύλο συγκριτικά με το γυναικείο, ενώ επίσης παρατηρείται αυξανόμενη επίπτωση με το πέρασμα της ηλικίας. Συγκεκριμένα στο ηλικιακό εύρος 18-25, συναντάται σε 5,3% των ασθενών, ενώ στο 46-50 ετών στο 32,9%. Ακόμη από τη μελέτη αυτή διαπιστώνεται αυξημένη επίπτωση στην Ευρωπαϊκή κοινότητα, τη Βόρεια Αμερική και έπειτα την Ασία. Στα πλαίσια μίας μετα-ανάλυσης του 2024, των Ming Yi Koh et al., αναφέρεται η λιποπρωτεΐνη Α ως ξεχωριστός προδιαθεσικός παράγοντας εγκεφαλικού εμφράκτου σε νεαρούς ενήλικες, όταν οι τιμές αυτής υπερβαίνουν τα 30mg/dl. Πιθανότατα η λειτουργία αυτή, οφείλεται στην προθρομβωτική, προφλεγμονώδη και υπερπηκτική δράση της, προάγοντας με αυτόν τον τρόπο την

αθηρομάτωση και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον σύμφωνα με τη μελέτη INTERSTROKE ο λόγος απολιποπρωτεΐνης B/ απολιποπρωτεΐνης A έχει συσχετιστεί με ισχαιμικά εγκεφαλικά. Συγκεκριμένα, άτομα με υψηλό λόγο είχαν 84% αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό σε σύγκριση με άτομα με χαμηλό λόγο, ενώ επίσης αναφέρει πως 26,8% των εγκεφαλικών επεισοδίων θα μπορούσαν θεωρητικά να αποφευχθούν αν όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ιδανικό λόγο ApoB/ApoA1. [2],[5],[6]

- **Υπέρταση**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί το σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου, όπως καταδεικνύεται από τα ευρήματα της παγκόσμιας μελέτης INTERSTROKE. Συγκεκριμένα, τα άτομα με ιστορικό υπέρτασης ή αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg παρουσίασαν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο για εγκεφαλικό σε σύγκριση με τους μη υπερτασικούς, ενώ ο πληθυσμιακά αποδοτέος κίνδυνος της υπέρτασης ανέρχεται στο 47,9% για όλα τα εγκεφαλικά και στο 45,7% για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Σύμφωνα πάλι με τη μετα-ανάλυση GOAL η υπέρταση ως παράγοντας κινδύνου συναντάται συχνότερα στο ανδρικό φύλο έναντι του γυναικείου και παρουσιάζει παρόμοια επίπτωση με τη δυσλιπιδαιμία όσον αφορά το ηλικιακό εύρος αλλά και την εθνοτική κατανομή.[6]

- **Σακχαρώδης Διαβήτης**

Ο σακχαρώδης διαβήτης, τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ακόμη και σε άτομα νεαρής ηλικίας. Σύμφωνα με τη μελέτη των Putaala et al., οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και αρτηριακής περιφερικής νόσου σε σύγκριση με μη διαβητικούς. Παράλληλα, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ήταν συχνότερα παχύσαρκοι και είχαν ιστορικό παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων, ενώ εκείνοι με διαβήτη τύπου 1 παρουσίαζαν συχνότερα ισχαιμικά επεισόδια μικρών αγγείων (lacunar), κατάσταση που αποδίδεται εν μέρει στη χρόνια υπεργλυκαιμία και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.[7]

- **Ημικρανία**

Η ημικρανία αποτελεί μία νευρολογικής φύσεως διαταραχή, η οποία συναντάται σε σημαντικό ποσοστό πληθυσμού (περί το 15%), με αυξημένη επίπτωση στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν συσχέτιση της πάθησης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2022 από τους Adhanya et al. διαπιστώνεται πως άτομα με ημικρανία παρουσιάζουν κίνδυνο έως και 20% περισσότερο από τον υπόλοιπο πληθυσμό να παρουσιάσουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον διαπιστώνεται πως η ημικρανία με αύρα έχει ακόμα μεγαλύτερη συσχέτιση. Ορισμένοι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η ημικρανία ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου περιλαμβάνουν τη φλοϊκή διάχυτη καταστολή, μια διαδικασία που προκαλεί παροδική μείωση της αιμάτωσης σε περιοχές του εγκεφάλου, καθιστώντας τα νευρικά κύτταρα πιο ευαίσθητα στην ισχαιμία. Επιπλέον, η ημικρανία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του ενδοθελίου των αγγείων, ευνοώντας αγγειακές βλάβες.[8]

- **Ναρκωτικές ουσίες**

Σύμφωνα με τη μελέτη των Cheng et al. (2016) η χρήση κοκαΐνης, συνήθως κάποιες

ώρες πριν (<24) σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά επίπτωσης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκριτικά με άτομα που δεν έκαναν χρήση αυτής. Στην έρευνα δεν ανευρίσκεται συσχέτιση μεταξύ χρόνιας χρήσης και αύξηση της επίπτωσης. Σε χαμηλές δόσεις κοκαΐνης, παρατηρείται αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα λόγω της αναστολής της επαναπρόσληψης κατεχολαμινών στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις, γεγονός που οδηγεί σε αγγειοσυσπασση και σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αθηρωσκληρωτικών και καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Με παρόμοιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό η χρήση καναβιδοειδών και μεθαμφεταμίνης μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, με την τελευταία βέβαια να ενοχοποιείται περισσότερο για αιμορραγικά.[9]

- **Αντισυλληπτικά δισκία**

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε περισσότερες από 1,7 εκατομμύρια γυναίκες, ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού ήταν σχεδόν 2,5 φορές υψηλότερος σε γυναίκες που έκαναν τρέχουσα χρήση αντισυλληπτικών σε σύγκριση με όσες δεν τα χρησιμοποιούσαν. Η αύξηση του κινδύνου φάνηκε να εξαρτάται από τη δόση των οιστρογόνων, με τα σκευάσματα που περιέχουν ≥ 50 μg εθινυλοιστραδιόλης να εμφανίζουν μεγαλύτερη συσχέτιση, ενώ οι χαμηλότερες δόσεις (π.χ. 20 μg) σχετίστηκαν με μικρότερο σχετικό κίνδυνο. Αντιθέτως, τα χάπια που περιέχουν μόνο προγεστερόνη δεν φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο. Παράγοντες όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, το ιστορικό ημικρανίας και η ηλικία άνω των 35 ετών ενισχύουν περαιτέρω τον σχετικό κίνδυνο.[10]

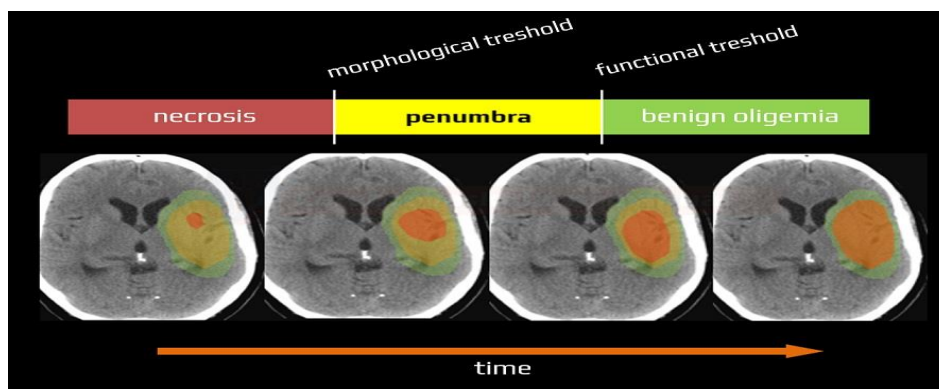
2.3. Παθοφυσιολογία

Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο προκύπτει ως συνέπεια απόφραξης ή σημαντικής στένωσης των εγκεφαλικών αγγείων, η οποία οδηγεί σε διαταραχή της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο. Η απόφραξη μπορεί να οφείλεται είτε σε θρόμβωση, με κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα την αθηροσκληρωτική νόσο των μεγάλων αγγείων, είτε σε εμβολικά επεισόδια, κατά τα οποία έμβολα σχηματίζονται σε απομακρυσμένες θέσεις, συννηθέστερα στην καρδιά. Οι καρδιογενείς εμβολές συνδέονται κυρίως με την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, βαλβιδοπαθειών ή άλλων καρδιοπαθειών, και μέσω της αρτηριακής κυκλοφορίας μεταναστεύουν προκαλώντας απόφραξη στα εγκεφαλικά αγγεία.[11]

Η διακοπή της εγκεφαλικής αιματικής ροής οδηγεί σε απουσία παροχής οξυγόνου και γλυκόζης στον εγκέφαλο, ουσίες απαραίτητες για τη συνεχή παραγωγή ATP. Η υποξία προκαλεί αναστολή λειτουργίας της αντλίας Na/K -ATPάσης, γεγονός που επιφέρει ιονική ανισορροπία, προκαλώντας την είσοδο νατρίου, ασβεστίου και νερού στα κύτταρα και την έξοδο καλίου. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε κυτταρικό οίδημα, αποπόλωση και ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων. Απότοκο των ανωτέρω είναι και η εξωκυττάρια απελευθέρωση γλουταμινικού που οδηγεί στην εξιτοτοξικότητα μια παθοφυσιολογική διαδικασία που έχει ως απόρροια την απόπτωση και τελικά την νέκρωση των κυττάρων.[11]

Κατά τη διάρκεια ενός οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ο εγκεφαλικός ιστός που εξαρτάται αποκλειστικά από μία αρτηρία για την αιμάτωσή του θα υποστεί έμφρακτο, σχηματίζοντας τον λεγόμενο "πυρήνα του εμφράκτου". Γύρω από αυτόν τον πυρήνα υπάρχει μια περιοχή εγκεφαλικού ιστού γνωστή ως "ισχαιμική πέριξ περιοχή" (penumbra), η οποία αποτελεί υποαιματούμενο ιστό, στον οποίο η αιματική ροή είναι ανεπαρκής για τη διατήρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας, αλλά επαρκής για τη διατήρηση της λειτουργίας των ιοντικών διαύλων. Ο ιστός της penumbra δεν έχει ακόμη υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη, αλλά βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο να εξελιχθεί σε έμφρακτο, εάν δεν αποκατασταθεί εγκαίρως η αιμάτωσή του.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η εγκεφαλική αιματική ροή είναι περίπου 50 mL/100g/min. Τα εγκεφαλικά κύτταρα αρχίζουν να πεθαίνουν όταν η αιμάτωση μειωθεί κάτω από το 30% αυτής της τιμής, δηλαδή κάτω από 15 mL/100g/min. Συνεπώς, όταν η αιματική ροή μειώνεται αλλά παραμένει πάνω από το 30% του φυσιολογικού, ο ιστός βρίσκεται σε κατάσταση ισχαιμίας αλλά δεν έχει υποστεί ακόμα έμφρακτο.[11]



2.4. Συμπτωματολογία ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων

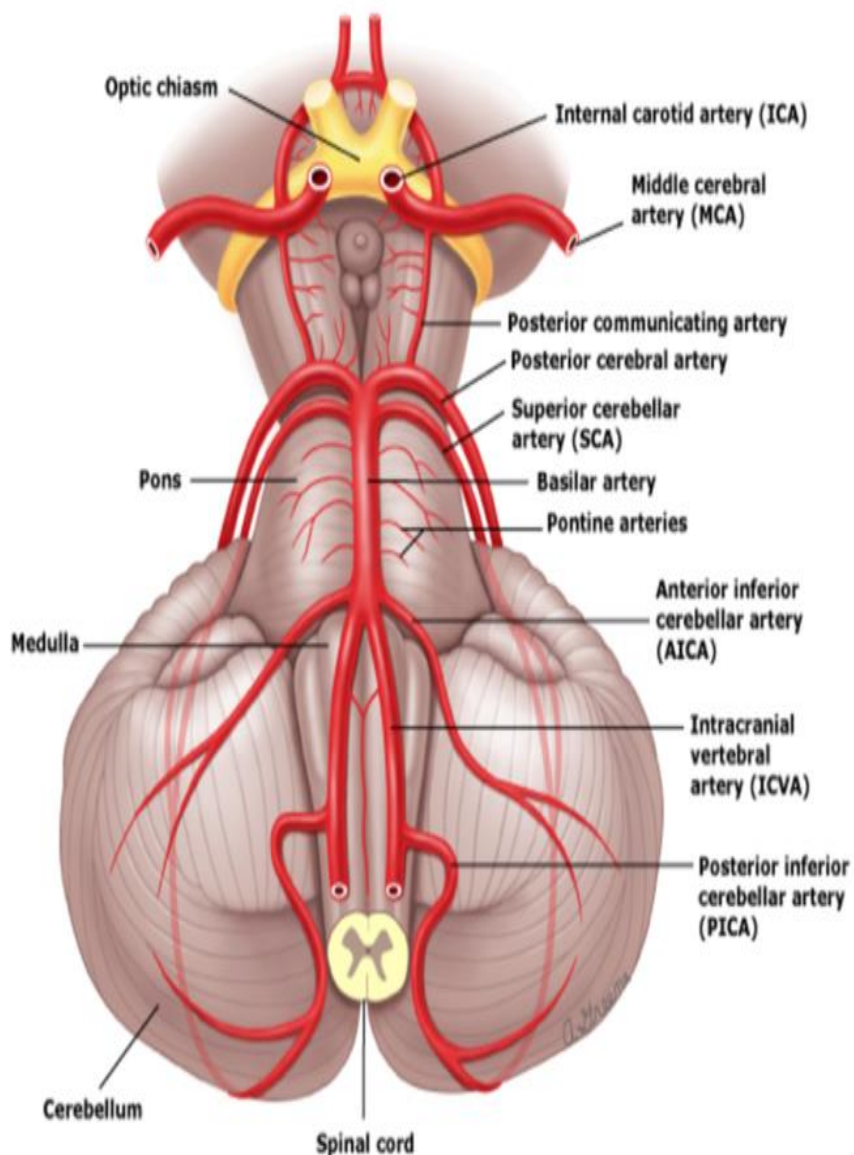
Η διάγνωση του εγκεφαλικού θα πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση σε κάθε ασθενή που εμφανίζεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αλλαγή του επιπέδου συνείδησης ή με παρουσία οξέος νευρολογικού ελλείμματος. Η συμπτωματολογία παρουσιάζεται συνήθως με:

- ✓ Διαταραχές στην ομιλία. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει διαταραχές στη συνοχή και έκφραση του λόγου, αδυναμία να κατονομάσει πρόσωπα και αντικείμενα, διαταραχές στην άρθρωση ή ακόμα και πλήρη αδυναμία έκφρασης του λόγου
- ✓ Μυική αδυναμία-Αισθητικότητα. Σε αυτήν την κατηγορία ο ασθενής αναφέρει αιμωδίες, αδυναμία ή και πλήρη παράλυση που αφορούν τις περιοχές του προσώπου, τα άνω και κάτω άκρα, τα οποία συνήθως παρουσιάζονται ομόπλευρα (όσον αφορά τα άκρα).
- ✓ Διαταραχές οράσεως. Αναφέρεται συνήθως ημιανοψία, αμαύρωση ή ακόμα και διπλωπία, το οποίο μπορεί να αφορά τόσο τον ένα όσο και τους δύο οφθαλμούς.
- ✓ Κεφαλαλγία. Η ξαφνική έναρξη κεφαλαλγίας, μη υφόμενης με απλά αναλγητικά, σε συνδυασμό με τάση προς έμετο, σημειολογία ιλιγγικής συνδρομής ή έκπτωση επιπέδου συνείδησης. [11]

Η κλινική συμπτωματολογία, καθώς και η βαρύτητα αυτής, εξαρτάται άμεσα από την εντόπιση της περιοχής που ισχαιμεί καθώς και από την έκταση που καταλαμβάνει. Συγκεκριμένα:

1. Η μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) είναι η συνηθέστερα εμπλεκόμενη σε ισχαιμικά εγκεφαλικά. Είναι υπεύθυνη για την αιμάτωση μεγάλης έκτασης της πλάγιας επιφάνειας του εγκεφαλικού φλοιού και πιο συγκεκριμένα των βασικών γαγγλίων και της έσω κάψας (μέσω της M1), καθώς επίσης και της νήσου, του άνω κροταφικού λοβού, του βρεγματικού λοβού και του κάτω-πλάγιου τμήματος του μετωπιαίου λοβού (μέσω του τμήματος M2). Συνεπώς ισχαιμία στην περιοχή κατανομής της MCA μπορεί να εκδηλωθεί με διαταραχές στην κινητικότητα και την αισθητικότητα του προσώπου και των άνω άκρων. Τα κάτω άκρα μπορεί επίσης να επηρεαστούν, ειδικά όταν εμπλέκονται οι εν τω βάθει δομές του εγκεφάλου, ωστόσο τα συμπτώματα στα άνω άκρα είναι συνήθως πιο έντονα. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί παρέκκλιση του βλέμματος προς την πλευρά της βλάβης, δυσαρθρία, αφασία εκπομπής, αγνωσία, αμαύρωση οπτικού πεδίου.[11]
2. Η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA) αιματώνει τις έσω περιοχές του μετωπιαίου, προμετωπιαίου, πρωτογενούς κινητικού, πρωτογενούς αισθητικού και συμπληρωματικού κινητικού φλοιού, περιοχές όπου η εμφάνιση συμπτωματολογίας αφορά τα κάτω άκρα. Τα έμφρακτα που αφορούν την κατανομή της ACA δεν είναι τόσο συνηθισμένα, λόγω της καλής παράπλευρης αιμάτωσης από το υπόλοιπο αρτηριακό δίκτυο. Η κλινική εικόνα αφορά αντίπλευρη κινητική και αισθητική έκπτωση στο κάτω άκρο, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η κινητικότητα και αισθητικότητα στο άνω άκρο και το πρόσωπο.[11]
3. Η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA), με τον επιπολή κλάδο, αιματώνει τον ινιακό λοβό, όπου και βρίσκεται ο πρωτογενής οπτικός φλοιός, και το έσω τμήμα του κροταφικού λοβού, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο συμπτώματα όπως αντίπλευρη ομώνυμη ημιανοψία, αμνησία και φλοιική τύφλωση. Ωστόσο, ο εν τω βάθει κλάδος αιματώνει το θάλαμο, κέντρο μεταβίβασης για τις ανιούσες και κατιούσες νευρικές οδούς, προκαλώντας γνωσιακά ελλείμματα, οφθαλμολογικά σημεία, αταξία, υπαισθησία ή ακόμα και ημιπάρεση σε εκτεταμένες βλάβες που προσβάλουν και τη “γειτονική” έσω κάψα.[11]
4. Σπονδυλοβασική περιοχή αιματώνεται από τις δύο σπονδυλικές αρτηρίες οι οποίες κατά την ένωση τους δίνουν τη βασική αρτηρία, η οποία τελικά διχάζεται στις 2 PCA. Επιπλέον δίνει την πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική και την άνω παρεγκεφαλιδική αρτηρία, οι οποίες με τη σειρά τους αιματώνουν την παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στέλεχος. Η συμπτωματολογία αυτών των εμφράκτων μπορεί να εκδηλώνεται με αταξία, ιλιγγική συνδρομή, κεφαλαλγία, εμετό, απώλεια οπτικών πεδίων και διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας.[11]
5. Παρεγκεφαλίδα. Τα έμφρακτα της περιοχής αυτής μπορούν να εκδηλωθούν με αταξία, ναυτία, εμετικά επεισόδια, δυσαρθρία, κεφαλαλγία.[11]
6. Διαττραίνουσες αρτηρίες. Απόφραξη αυτών των αρτηριών αφορά τα lacunar εγκεφαλικά, με διάμετρο της βλάβης μικρότερη του 1εκ. Εντοπίζονται συνήθως σε δομές όπως ο θάλαμος, η έσω κάψα και ο φλοιός του εγκεφαλικού στελέχους.

Εκδηλώνονται συνήθως με αμιγώς κινητικό έλλειμμα, αμιγώς αισθητικό έλλειμμα, μικτό αισθητικοκινητικό έλλειμμα, αταξική ημιπάρεση.[11]



2.5. Κλίμακα NIHSS

Το NIHSS score αποτελεί εργαλείο, με ευρεία χρήση, με σκοπό τον προσδιορισμό της σοβαρότητας του εγκεφαλικού εμφράκτου περιλαμβάνοντας κλινικές εκδηλώσεις 11 κατηγοριών και βαθμολογία από 0(όχι συμπτώματα εγκεφαλικού)-42(πολύ σοβαρό εγκεφαλικό). Οι κατηγορίες περιλαμβάνουν ερωτήσεις όσον αφορά την εγρήγορση/ επίπεδο συνείδησης, την κατεύθυνση/προσήλωση του βλέμματος, την όραση, τη συμμετρία του προσώπου, κινητικές δεξιότητες/ συντονισμός άνω και κάτω άκρων, την αισθητικότητα, την ευκρίνεια/ δυνατότητα ομιλίας. [12]

1a—Level of consciousness	0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex
1b—Level of consciousness questions: What is your age? What is the month?	0 = Answers two questions correctly 1 = Answers one question correctly 2 = Answers neither questions correctly
1c—Level of consciousness commands: Open and close your eyes Grip and release your hand	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly
2—Best gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation
3—Visual	0 = No visual lost 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia
4—Facial palsy	0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of one or both sides
5—Motor arm Left arm Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
6—Motor leg Left leg Right leg	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7—Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs
8—Sensory	0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe-to-total sensory loss
9—Best language	0 = No aphasia; normal 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute; global aphasia
10—Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria
11—Extinction and inattention	0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction
Score = 0–42	

2.6. Διάγνωση

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συνιστά μία εξελισσόμενη κλινική κατάσταση, ιδίως κατά τις πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, με τον ασθενή να παρουσιάζει δυναμικές μεταβολές στη νευρολογική του εικόνα. Η αρχική εκτίμηση περιλαμβάνει τη διενέργεια νευρολογικής εξέτασης με την προσέλευση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Ωστόσο, καθοριστικής σημασίας είναι η άμεση διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου, με κύριο στόχο τον αποκλεισμό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας με σκοπό την απόφαση για ενδοφλέβια θρομβόλυση, σύμφωνα με τα ισχύοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Απεικονιστικά, στην πλειονότητα των νοσοκομείων της χώρας μας, άμεσα διαθέσιμος είναι ο αξονικός τομογράφος, ο οποίος μας δίνει τη δυνατότητα λήψης εικόνων άμεσα, ενώ σε σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους (π.χ. MRI) πλεονεκτεί, καθώς δεν περιορίζεται η διενέργεια αυτής, σε άτομα τα οποία δεν φέρουν μεταλλικά κλίπ, βηματοδότη κ.τ.λ. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία υπερέχει στην ευαισθησία όσον αφορά την ανίχνευση πρώιμων ισχαιμικών αλλοιώσεων αλλά και στη διαφοροποίηση από νοσήματα που μπορούν με την κλινική τους εικόνα να μιμούνται ένα εγκεφαλικό επεισόδιο. Για το λόγο αυτό, ιδιαίτερα σημαντική είναι και η διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου με σκοπό τον προσδιορισμό του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και της CRP (πιθανή παρουσία λοίμωξης), των ηλεκτρολυτών (ηλεκτρολυτικές διαταραχές), του σακχάρου (υπογλυκαιμία), της τροπονίνης, των παραγόντων πήξης (INR-απαραίτητο όταν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη και είναι υποψήφιος για θρομβόλυση), της ουρίας (ουραιμία). Επιπλέον είναι σημαντική η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος προς προσδιορισμό του καρδιακού ρυθμού καθώς και του υπερηχοκαρδιογραφήματος που διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο κατά βάση όμως στην αιτιολογική αναζήτηση του εγκεφαλικού επεισοδίου. [11]

2.7. Αντιμετώπιση

- **Χορήγηση αλτεπλάσης ενδοφλέβια.** Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Εγκεφαλικών, η χορήγηση αλτεπλάσης ενδοφλεβίως ενδείκνυται σε άτομα ηλικίας άνω των 18 ετών, με έναρξη της συμπτωματολογίας από 3-4,5 ώρες, ή η τελευταία φυσιολογική κατάσταση να αναφέρεται προ 3 έως 4,5 ωρών. Η συνιστάμενη δόση είναι 0,9 mg/kg (μέγιστο 90 mg), εκ των οποίων το 10% χορηγείται ως bolus το πρώτο λεπτό και το υπόλοιπο εντός 60 λεπτών. Οι κύριες αντενδείξεις στη χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης είναι η ενεργός εσωτερική αιμορραγία, πρόσφατο ενδοκράνιο χειρουργείο, σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αιμορραγική διάθεση, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία και πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού.
- **Χορήγησης τενεκτεπλάσης ενδοφλέβια.** Η τενεκτεπλάση αποτελεί νεότερο θρομβολυτικό φάρμακο, με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, συγκριτικά με την αλτεπλάση, γεγονός που επιτρέπει τη bolus χορήγηση της. Κλινικές μελέτες όπως η EXTENTIA-TNK έδειξαν ότι η τενεκτεπλάση είναι εξίσου αποτελεσματική με την αλτεπλάση και ότι σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά

επαναγγείωσης σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό οφειλόμενο σε αθηροσκληρωτική νόσο των μεγάλων αγγείων.

- **Μηχανική θρομβεκτομή.** Η μηχανική θρομβεκτομή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ακόμα και για εκείνους που έχουν ήδη λάβει ενδοφλέβια θρομβόλυση με TPA. Κλινικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2015 κατέδειξαν ότι η ενδαγγειακή θρομβεκτομή εντός των πρώτων 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι σημαντικά αποτελεσματικότερη σε σύγκριση με τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή, σε ασθενείς με απόφραξη μεγάλου αγγείου στην εγγύς πρόσθια κυκλοφορία (π.χ. έσω καρωτίδα ή εγγύς μέση εγκεφαλική αρτηρία). Συγκεκριμένα η συσκευή τύπου stent retriever ή καθετήρας αναρρόφησης εισάγεται από τη μηριαία αρτηρία και μέσω της κυκλοφορίας οδηγείται στο φραγμένο αγγείο. Εκεί αναρροφά τον θρόμβο από την αποφραγμένη αρτηρία, είτε χρησιμοποιεί έναν ειδικό μεταλλικό νάρθηκα (stent retriever), ο οποίος εκπτύσσεται στο σημείο της απόφραξης, παγιδεύει τον θρόμβο και στη συνέχεια τον αποσύρει μαζί με τον καθετήρα.[11]

Κεφάλαιο 3. Αιτιολογική ταξινόμηση ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Ζωτικής σημασίας κρίθηκε, από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η ταξινόμηση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων με γνώμονα την αιτία που τα προκάλεσε. Η ταξινόμηση κρίθηκε αναγκαία καθώς διαπιστώθηκε πως η έκβαση, η πρόγνωση και η πιθανότητα υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τον υπότυπο του εγκεφαλικού επεισοδίου. Παραδείγματος χάριν αναφέρεται πως τα ισχαιμικά εγκεφαλικά οφειλόμενα σε αθηρωματική νόσο των μεγάλων αγγείων είχαν σημαντικότερη επίπτωση θνητότητας, συγκριτικά με τα ισχαιμικά των μικρών αγγείων, ή ακόμη ότι η πιθανότητα επανεμφάνισης ενός εγκεφαλικού καρδιοεμβολικής αιτιολογίας είναι σημαντικά μεγαλύτερη, από ότι στα εγκεφαλικά άλλων αιτιών.

Επιπλέον ο προσδιορισμός της αιτίας των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων καθορίζει τον τρόπο διαχείρισης και αντιμετώπισης του ασθενούς. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά, η ενδοαρτηρεκτομή των καρωτιδικών αγγείων σε ισχαιμικά οφειλόμενα σε σημαντική στένωση των καρωτιδικών αγγείων, καθώς και η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε μικρότερες στενώσεις, έχουν παίξει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και κατ' επέκταση τη μείωση υποτροπής αυτών στο μέλλον.

Η ταξινόμηση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων γίνεται με τη χρήση των παρακάτω συνηθέστερων συστημάτων ταξινόμησης:

- **TOAST classification**

Η ταξινόμηση TOAST αποτελεί το συνηθέστερο διαγνωστικό σύστημα που χρησιμοποιείται ευρέως για την κατηγοριοποίηση των υποτύπων του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου με βάση την αιτιολογία. Ο σκοπός του συστήματος ταξινόμησης TOAST ήταν να κατηγοριοποιήσει καλύτερα τους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, με στόχο τη διερεύνηση της ενδεχόμενης αποτελεσματικότητας του αντιπηκτικού φαρμάκου danaparoid για τη θεραπεία διαφόρων τύπων ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Το σύστημα βασίστηκε κυρίως σε κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και σε πληροφορίες από νευροαπεικόνιση, ηχοκαρδιογραφία και αγγειογραφία των εγκεφαλικών αρτηριών. Παρόλο που η κλινική δοκιμή δεν ανέδειξε αποτελεσματικότητα του danaparoid, το σύστημα ταξινόμησης TOAST χρησιμοποιήθηκε εκτενώς για άλλους σκοπούς, όπως η αναγνώριση νέων γενετικών δεικτών και παραγόντων κινδύνου.

Η ταξινόμηση περιλαμβάνει **πέντε κύριες κατηγορίες**:

1. **Αθηροσκλήρωση μεγάλων αγγείων (Large-artery atherosclerosis)**

Χαρακτηρίζεται από σημαντική (>50%) στένωση ή απόφραξη μεγάλων αρτηριών, με απεικονιστικά ευρήματα και νευρολογικά σημεία φλοϊκής ή οπίσθιας κυκλοφορίας (π.χ. αφασία). Πρέπει να αποκλείονται καρδιακές πηγές εμβολών.

2. **Καρδιοεμβολή (Cardioembolism)**

Οφείλεται σε εμβολή από την καρδιά. Περιλαμβάνει παράγοντες υψηλού (π.χ. κολπική μαρμαρυγή, μηχανικές βαλβίδες) και μέτριου κινδύνου (π.χ. πρόπτωση μιτροειδούς). Πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη σημαντικής αθηροσκλήρωσης.

3. **Αποφράξεις μικρών αγγείων (Small-vessel occlusion ή Lacunar stroke)**
Πρόκειται για μικρές (διάμετρος <1.5 εκ.) υποφλοιώδεις ή εν τω βάθει εγκεφαλικές βλάβες, συνήθως λόγω υπέρτασης ή διαβήτη. Εμφανίζονται με τυπικά λακουνάρια σύνδρομα, χωρίς σημεία φλοιϊκής δυσλειτουργίας.

4. **Εγκεφαλικό επεισόδιο άλλης προσδιορισμένης αιτιολογίας (Stroke of other determined etiology)**

Σπάνιες αιτίες, όπως αγγειίτιδες, διαταραχές πήξης, αιματολογικά νοσήματα, ή ανατομικές ανωμαλίες. Απαιτείται τεκμηρίωση με εξειδικευμένες εξετάσεις.

5. **Εγκεφαλικό επεισόδιο απροσδιόριστης αιτιολογίας (Stroke of undetermined etiology)**

Περιλαμβάνει περιπτώσεις όπου:

- ο Υπάρχουν δύο ή περισσότερες πιθανές αιτίες.
- ο Η διαγνωστική διερεύνηση ήταν αρνητική.
- ο Η διερεύνηση ήταν ελλιπής.

Κάθε υποτύπος μπορεί να χαρακτηριστεί ως "πιθανός" ή "πιθανότατος", ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων.

Η χρήση του TOAST επιτρέπει την τυποποιημένη καταγραφή και αξιολόγηση ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, βελτιώνοντας τη δυνατότητα σύγκρισης θεραπευτικών αποτελεσμάτων και διευκολύνοντας τις πολυκεντρικές μελέτες.[13]

• **ASCOD classification system**

Το ASCOD είναι ένα σύγχρονο σύστημα φαινοτυπικής ταξινόμησης των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, το οποίο προτάθηκε ως εξέλιξη του προηγούμενου συστήματος ASCO. Στόχος του είναι να αναγνωρίσει και να βαθμολογήσει όλες τις δυνητικά εμπλεκόμενες παθολογίες σε κάθε ασθενή, αντί να περιορίζεται μόνο στην αιτία που θεωρείται «πιο πιθανή», όπως συμβαίνει στο σύστημα TOAST.

Το όνομα ASCOD αντιστοιχεί στις εξής πέντε κατηγορίες:

- **A (Atherosclerosis)** – Αθηροσκλήρωση
- **S (Small vessel disease)** – Νόσος μικρών αγγείων
- **C (Cardiac pathology)** – Καρδιογενής αιτιολογία
- **O (Other causes)** – Άλλες αιτίες
- **D (Dissection)** – Διαχωρισμός αρτηρίας

Κάθε κατηγορία βαθμολογείται με βάση τον βαθμό πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης με το εγκεφαλικό επεισόδιο:

1: Πιθανή αιτιολογική συσχέτιση

2: Αβέβαιη συσχέτιση

3: Απίθανη συσχέτιση, αλλά η πάθηση υπάρχει

4: Δεν υπάρχει η συγκεκριμένη πάθηση

5: Ανεπαρκής διαγνωστικός έλεγχος

Το ASCOD καταγράφει την συγχρόνως υπάρχουσα πολλαπλή παθολογία, κάτι που είναι συχνό στους ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ιδίως στους νεότερους. Για παράδειγμα, μπορεί να συνυπάρχουν στοιχεία μικροαγγειοπάθειας και καρδιοεμβολής, και το ASCOD καταγράφει και τα δύο, αξιολογώντας τη βαρύτητα κάθε αιτίας. Σημαντικό πλεονέκτημα του συγκεκριμένου συστήματος ταξινόμησης είναι πως αναγνωρίζει ως ξεχωριστή κατηγορία τον αορτικό διαχωρισμό, αιτία ισχαιμικών, που συναντάται συχνά στους νεότερους πληθυσμούς.[14]

Συμπερασματικά, τα διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης εγκεφαλικών επεισοδίων διαθέτουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, ανάλογα με τη δομή τους. Το TOAST αποτελεί ένα αξιόπιστο και ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα με πέντε σαφείς κατηγορίες. Αντίθετα, το ASCOD προσφέρει περισσότερους δυνατούς συνδυασμούς, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει πολυπλοκότητα στην κατηγοριοποίηση των ασθενών. Ωστόσο, ένα σημαντικό μειονέκτημα του TOAST είναι η ύπαρξη της ευρείας κατηγορίας «απροσδιόριστης αιτιολογίας», η οποία συχνά περιλαμβάνει ασθενείς με περισσότερες από μία πιθανές αιτίες, παραβλέποντας έτσι συνυπάρχουσες παθολογίες που ενδέχεται να συμβάλουν σε μελλοντικά εγκεφαλικά επεισόδια. Το ASCOD αντιμετωπίζει αυτό το ζήτημα μέσω της περιγραφικής του προσέγγισης, χωρίς να περιορίζεται σε μία μόνο αιτία, ενώ επίσης διαχωρίζει την αιτία των αορτικών διαχωρισμών, σημαντικός υπότυπος, που συναντάται κυρίως σε ασθενείς νεαρής ηλικίας.[13],[14]

• The Causative Classification System (CCS)

Το Causative Classification System (CCS) αποτελεί ένα ημι-αυτοματοποιημένο, τεκμηριωμένο σύστημα αιτιολογικής ταξινόμησης των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, σχεδιασμένο για να ενισχύει την αξιοπιστία και την επαναληψιμότητα στον καθορισμό της υποκείμενης αιτίας. Βασίζεται σε έναν αλγόριθμο, ο οποίος ενσωματώνει δεδομένα από την πλήρη διαγνωστική διερεύνηση του ασθενούς προκειμένου να καταλήξει στην πιο πιθανή αιτιολογία του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ταξινόμηση μπορεί να είναι απλή (5 υποτύπων), ενδιάμεση (8 υποτύπων) ή λεπτομερής (16 υποτύπων), ανάλογα με το επίπεδο βεβαιότητας. [15]

- 5 Υποτύπων (βασική μορφή)
 1. Supra-aortic large artery atherosclerosis (Αθηροσκλήρωση μεγάλων αρτηριών)
 2. Cardioaortic embolism (Καρδιογενής/καρδιοαορτικός εμβολισμός)
 3. Small artery occlusion (Αποφρακτικό επεισόδιο μικρών αρτηριών – "λακουνάρικά")
 4. Other uncommon causes (Σπάνιες αιτίες, π.χ. αγγειίτιδες, διαχωρισμοί, κτλ.)
 5. Undetermined causes (Απροσδιόριστη αιτία)

- 8 Υποτύπων (ενδιάμεση μορφή – Προκύπτουν 3 επιπλέον κατηγορίες από υποδιαίρεσεις της κατηγορίας "Απροσδιόριστη αιτία")
 1. Cryptogenic embolism (Κρυπτογενής εμβολισμός)
 2. Other cryptogenic causes (Άλλες κρυπτογενείς)
 3. Incomplete evaluation (Ελλιπής διαγνωστική διερεύνηση)

- 16 Υποτύπων (λεπτομερής μορφή) Σε αυτή την κατηγορία κάθε ένας από τους υποτύπου εκτός της απροσδιόριστης αιτιολογίας υποδιαιρείται στις εξής κατηγορίες βάσει του βάρους τεκμηρίωσης.
 1. Evident (προφανής)
 2. Probable (πιθανή)
 3. Possible (δυνατή)

• **Μελέτη FUTURE**

Στόχος της μελέτης FUTURE (2017) ήταν να εξετάσει τους παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό, σε άτομα ηλικίας 18-50 ετών, καθώς με το πέρας των δεκαετιών, παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης αυτών στις συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, ενώ η αιτιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη σε ποσοστό περίπου 40% με τη χρήση των παραπάνω συστημάτων ταξινόμησης (TOAST, ASCOD). Στη μελέτη FUTURE εφαρμόστηκε η προσέγγιση της Διεθνούς Μελέτης Παιδικού Εγκεφαλικού (IPSS) για την κατηγοριοποίηση των παραγόντων κινδύνου σε 656 νέους ασθενείς. Η ταξινόμηση ήταν δυνατή στο 94% των περιπτώσεων, ενώ μεταξύ των ασθενών με «άγνωστη αιτιολογία» κατά TOAST, το 88% παρουσίαζε αναγνωρίσιμους παράγοντες μέσω της IPSS. Πιο συγκεκριμένα η κατηγοριοποίηση των παραγόντων έγινε ως εξής[16]:

1. **Παθήσεις των αρτηριών**– 12,2%
(π.χ. διαχωρισμός αρτηρίας, moyamoya, αγγειίτιδα, αγγειόσπασμος)
2. **Καρδιολογικά νοσήματα** – 13,9%
(π.χ. συγγενείς καρδιοπάθειες, PFO, αρρυθμίες, μυοκαρδιοπάθειες)
3. **Χρόνια συστηματικά νοσήματα** – 19,2%
(π.χ. αυτοάνοσα, αιματολογικά, φλεγμονώδη νοσήματα, κακοήθειες, αντισυλληπτικά χάπια)
4. **Θρομβοφιλία** – 7,8%
(π.χ. Factor V Leiden, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, υπερομοκυστεϊναιμία, ανεπάρκεια πρωτεϊνών C/S)
5. **Οξέα συστηματικά προβλήματα** – 0,5%
(π.χ. υπόταση, σήψη, χειρουργείο εντός 72 ωρών)
6. **Χρόνιες παθήσεις κεφαλής/τραχήλου** – 14,6%
(π.χ. ημικρανία, όγκοι, ανευρύσματα)

7. **Οξείες παθήσεις κεφαλής/τραχήλου** – 1,2%
(π.χ. τραύμα ή χειρουργείο στην περιοχή)
8. **Κύηση / Λοχεία** – 5,8% των γυναικών
(ειδικά σε γυναίκες <35 ετών: 16%)
9. **Παράγοντες πρώιμης αθηροσκλήρωσης** – 95,3%
 - Υπέρταση
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Δυσλιπιδαιμία
 - Κάπνισμα
 - Κατανάλωση αλκοόλ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Μεθοδολογία Έρευνας

4.1. Στόχος μελέτης-Ερευνητικά Ερωτήματα

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση και ανάδειξη των αιτιολογικών παραγόντων που οδηγούν στην εκδήλωση ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών. Η έγκαιρη και ορθή διαγνωστική προσέγγιση αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για την αποτελεσματική πρόληψη και τη μείωση της μακροπρόθεσμης επιβάρυνσης.

Ειδικότερα, η εργασία καλείται να απαντήσει στα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποια είναι τα συχνότερα αίτια ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών και σε ποιο βαθμό διαφοροποιούνται σε σύγκριση με τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες;

2. Ποια είναι η συχνότητα και η βαρύτητα της συσχέτισης του εγκεφαλικού εμφράκτου με παράγοντες τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών δισκίων, η λήψη ναρκωτικών ουσιών και η έκθεση σε χρόνιο στρες;

4.2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Στο πλαίσιο συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας τέθηκαν εξ αρχής κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Συγκεκριμένα αποκλείστηκαν μελέτες, οι οποίες δεν ήταν γραμμένες στην αγγλική ή στην ελληνική γλώσσα. Ακόμη δεν συμπεριλήφθηκαν έρευνες, των οποίων η διεξαγωγή, αφορούσαν τη συμμετοχή ζώων ή ανηλίκων. Επιπλέον τα δημοσιευμένα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν, αφορούσαν την χρονική περίοδο από 2015 έως και 2025. Ακόμη αφαιρέθηκαν μελέτες υπό τη μορφή clinical trials και book documents.

Για τη διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος και την οριοθέτηση του πεδίου μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο **PICO** (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, η μελέτη επικεντρώνεται σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών που έχουν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο (**Population**), με στόχο τη διερεύνηση και καταγραφή των υποκείμενων αιτιολογικών μηχανισμών που ενδέχεται να σχετίζονται με την εκδήλωση του επεισοδίου (**Intervention**). Εφόσον είναι εφικτό, τα ευρήματα συγκρίνονται με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που έχουν παρουσιάσει αντίστοιχα επεισόδια, προκειμένου να αναδειχθούν πιθανές διαφοροποιήσεις ως προς την αιτιολογία (**Comparison**). Το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα (**Outcome**) είναι η χαρτογράφηση των συχνότερων αιτίων σε αυτόν τον πληθυσμό, καθώς και η συμβολή των ευρημάτων τόσο στην πρωτογενή αλλά και δευτερογενή πρόληψη σε νεαρούς ενήλικες.

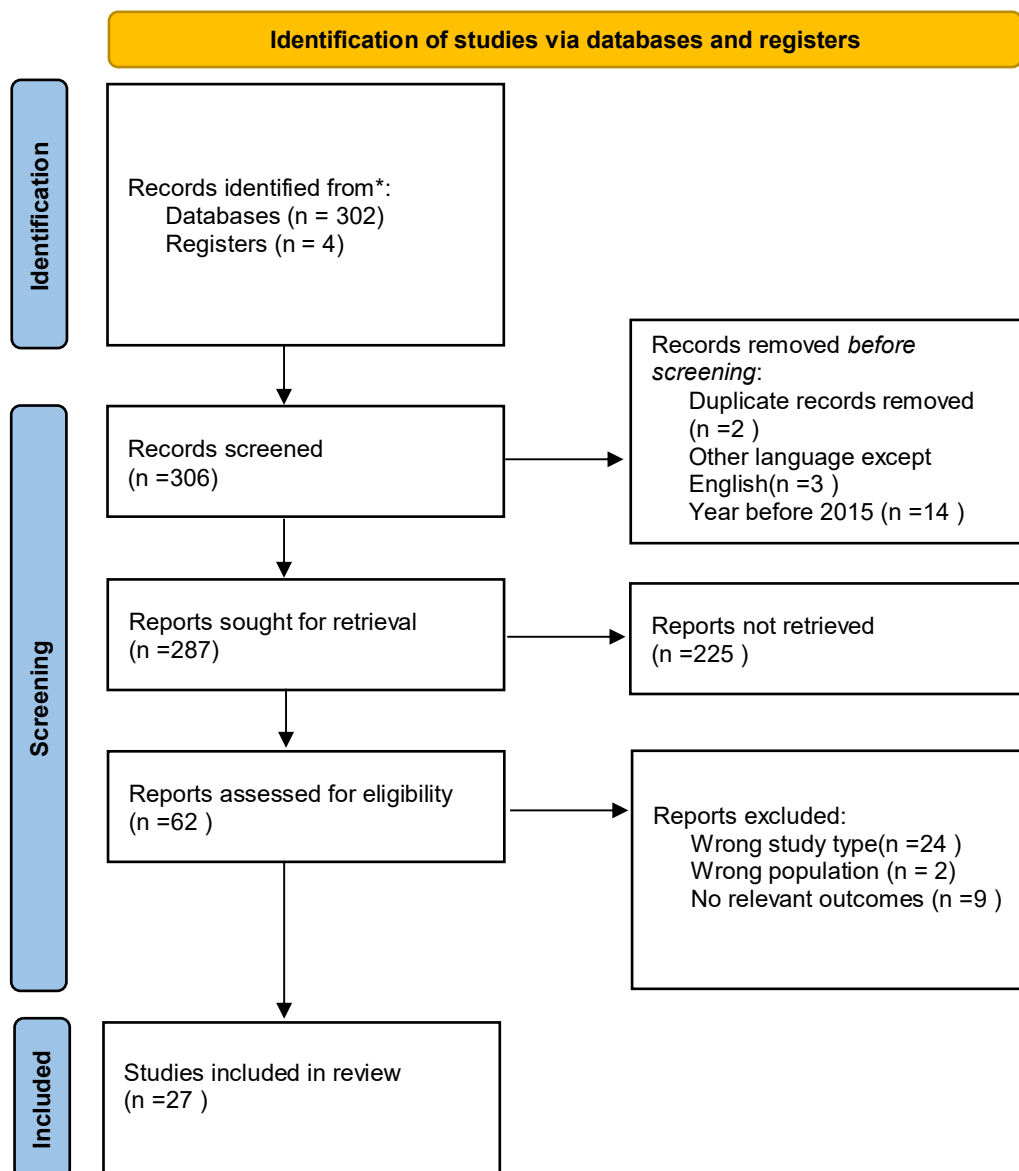
Πίνακας PICO

Συνιστώσα	Περιγραφή
P (Population / Patient / Problem)	Νεαροί ενήλικες ηλικίας <50 ετών που υπέστησαν ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο
I (Intervention / Exposure)	Καταγραφή και ανάλυση αιτιολογικών μηχανισμών (καρδιοεμβολικά αίτια, αγγειίτιδες, διαχωρισμοί αρτηριών, θρομβοφιλία, χρήση ναρκωτικών ουσιών, αντισυλληπτικά, γενετικοί και μεταβολικοί παράγοντες κ.ά.)
C (Comparison)	Ενήλικες, μεγαλύτεροι των 50 ετών (για σύγκριση συχνότητας/τύπου αιτιών)
O (Outcome)	Χαρτογράφηση των συχνότερων αιτιών σε αυτόν τον πληθυσμό και κατηγοριοποίηση ανά φύλο, υποκείμενα νοσήματα ή παράγοντες κινδύνου – με στόχο την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη

4.3 Στρατηγική Αναζήτησης

Με στόχο τη διεκπεραίωση της διπλωματικής εργασίας, η οποία αφορά μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, έγινε ενδελεχής έρευνα σε επιστημονικές διαδικτυακές σελίδες, όπως το Pubmed, το Google Scholar και το Elsevier. Η γλώσσα αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε στα παραπάνω σάιτ, με σκοπό την ανεύρεση ερευνών, ήταν η αγγλική, ενώ χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά ή φράσεις όπως << early onset stroke>>, <<ischemic stroke and young adults>>, <<cerebral infarction under 50>>, <<stroke under 50 and lifestyle risk factors>>. Παρακάτω απεικονίζεται το διάγραμμα PRISMA, ένα γράφημα ροής που χρησιμοποιείται σε συστηματικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις με σκοπό να καταδειχθούν με σαφήνεια τα βήματα επιλογής των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν για να δομηθεί η παρακάτω διπλωματική εργασία.

Διάγραμμα PRISMA.



Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα

Η Simonetti B. et al., δημοσίευσαν το 2015 τη μελέτη “The Swiss Young Stroke Study (SYSS)”, μια προοπτική μελέτη με σκοπό να διερευνήσει την αιτιολογία, τους παράγοντες κινδύνου ενός πρωτοδιαπιστωθέντος ισχαιμικού εγκεφαλικού, καθώς επίσης και τους παράγοντες κινδύνου που θα οδηγήσουν σε υποτροπή. Συμπεριέλαβε 624 ενήλικες, ηλιακού εύρους 18-55 ετών, με το 86% αυτών να παρουσιάζουν πρωτοδιαγνωσθέν εγκεφαλικό έμφρακτο. Το 96% είχε τουλάχιστον έναν αγγειακό παράγοντα κινδύνου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) και το 73% έναν τροποποιήσιμο (π.χ. κάπνισμα). Συχνότερη αιτία εγκεφαλικού εμφράκτου ήταν τα καρδιοεμβολικά (32%) και έπειτα τα άλλης καθορισμένης αιτίας (24%) με πιο συχνή το διαχωρισμό των αυχενικών αρτηριών (17%). Σε ποσοστό 20% δεν κατέστη δυνατή η ανεύρεση αιτίας παρά τον πλήρη διαγνωστικό έλεγχο, ενώ το Fabry διαγνώστηκε μόνο σε 0,3% των ασθενών. Η πρόγνωση στους τρεις μήνες μετά το επεισόδιο ήταν καλή (mRSscale 0–1) στο 61% των ασθενών, ενώ η θνητότητα ήταν χαμηλή (2,9%). Η παρουσία προηγούμενου αγγειακού επεισοδίου αποτελούσε τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για υποτροπή μέσα σε τρεις μήνες. Συγκριτικά με την ηλικιακή ομάδα 16–45 ετών, οι ασθενείς 46–55 ετών είχαν σημαντικά αυξημένο ποσοστό παραγόντων κινδύνου και ενώ μεγαλύτερο ποσοστό των ισχαιμικών αποδίδονταν σε αθηρωματική νόσο, αλλά η έκβαση και τα ποσοστά υποτροπής δεν διέφεραν σημαντικά. Καταληκτικά, η μελέτη αναφέρει, πως παρά τη συστηματική διερεύνηση, το 1/5 των ασθενών παραμένει χωρίς προσδιορισμό της αιτίας του εγκεφαλικού.[17]

1. Large Artery Atherosclerosis (LAA)

Η πολυκεντρική προοπτική μελέτη των Kono Yu et al. που δημοσιεύθηκε το 2020 και αξιολογεί τους παράγοντες κινδύνου και τα αίτια ισχαιμικού εγκεφαλικού, συγκαταλέγοντας 519 νεαρούς ασθενείς μέσης ηλικίας 48 ετών, αναφέρει πως η επίπτωση των ισχαιμικών οφειλόμενων σε αθηροσκλήρωση των μεγάλων αγγείων (LAA) ήταν μεγαλύτερη με το πέρας της ηλικίας. Συγκεκριμένα στα άτομα ηλικίας έως 44 ετών, η επίπτωση ήταν στο 10%, ενώ στα άτομα ηλικίας 44-50, ο αριθμός αυτός διπλασιαζόταν (20%). Η διαφορά αυτή οφείλεται στη συσσώρευση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) με την πάροδο της ηλικίας, στη μείωση της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας με απόρροια να προάγεται η ενδοκράνια αθηροσκλήρωση, καθώς επίσης και στο οξειδωτικό στρες το οποίο προάγει την αθηροσκληρωτική διαδικασία με την πάροδο των χρόνων.[18]

Ακόμη σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση GOAL, των Jacob Mina A. et al. 2022, η οποία συμπεριλαμβάνει 10.791 ασθενείς, ηλικίας 18-50 ετών, η LAA ευθύνεται για το 16,6% των ισχαιμικών εγκεφαλικών στην ανωτέρω ηλικιακή ομάδα. Επίσης η LAA, παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση στο ανδρικό φύλο (19,2%) συγκριτικά με το γυναικείο (12,7%), ενώ ακόμη η μελέτη αποκάλυψε σημαντικές εθνοτικές διαφορές που αφορούν τους ασιατικούς πληθυσμούς, όπου η LAA παρατηρήθηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα (28,6%), αντανakλώντας πιθανή γενετική προδιάθεση.[2]

Επιπλέον, στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2024 από τους Koh Ming Yi et al., αποτελούμενη από 5 case control και μία προοπτική μελέτη, αναφέρεται πως νεαροί ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό είχαν κατά 61% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν αυξημένη τιμή Lp(a) συγκριτικά με τους υγιείς. Η λιποπρωτεΐνη(a) αποτελεί έναν γενετικά καθοριζόμενο λιπιδαιμικό δείκτη με αθηρογόνο, προθρομβωτική και προφλεγμονώδη δράση. Η παρουσία αυξημένης Lp(a) (συνήθως >30mg/dl) σχετίζεται στενά με την επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, καθώς προάγει τη συσσώρευση λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, την αγγειακή φλεγμονή, τη δημιουργία και μετέπειτα τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι η αυξημένη Lp(a) φαίνεται να συσχετίζεται ειδικά με τον υπότυπο του ισχαιμικού εγκεφαλικού που προκαλείται από αθηροσκλήρωση μεγάλων αρτηριών. Παρόλ' αυτά έχει ήδη τεκμηριωθεί και ως ανεξάρτητος αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.[19]

2. Καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά έμφρακτα

Η μελέτη των Vibo et al. (2021) είχε ως σκοπό την αξιολόγηση των αγγειακών παραγόντων κινδύνου και της αιτιολογίας των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα νεαρής ηλικίας στην Εσθονία. Συμπεριέλαβε 437 νεαρούς ενήλικες ηλικιακού εύρους 18-54 που νοσηλεύτηκαν με ισχαιμικό εγκεφαλικό την περίοδο 2013-2020. Όσον αφορά την αιτιολογία, το 19% των εγκεφαλικών επεισοδίων αποδόθηκε σε καρδιοεμβολισμό, καθιστώντας τον έναν από τους συχνότερους μηχανισμούς μετά τα κρυπτογενή. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το 60% των καρδιοεμβολικών επεισοδίων σχετιζόταν με αιτίες υψηλού κινδύνου, όπως κολπική μαρμαρυγή, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό περιλάμβανε και παρουσία ανοιχτού ωοειδούς τρήματος (PFO). Η καρδιοεμβολική αιτιολογία ήταν πιο συχνή στους μεγαλύτερους εντός του φάσματος ηλικίας της μελέτης.[20]

Η συχνότερη αιτία καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων τόσο στις μεγαλύτερες ηλικίες όσο και στις νεότερες είναι η κολπική μαρμαρυγή (AF). Το 2023 δημοσιεύθηκε η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Vitor J. et al., στην οποία εξετάζεται η συχνότητα παρουσίας κολπικής μαρμαρυγής σε νέους ηλικίας 14-50 ετών, που έχουν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ανασκόπηση βασίστηκε σε 43 μελέτες, που συνολικά περιλάμβαναν 902.800 ασθενείς. Η συνολική αναλογία AF στους νέους με ισχαιμικό εγκεφαλικό ήταν 3,1%. Στις επιμέρους αναλύσεις, η συχνότητα της AF διέφερε ανάλογα με το οικονομικό επίπεδο των χωρών: 3,8% στις χώρες με χαμηλό-μεσαίο εισόδημα, 5,4% στις χώρες με ανώτερο-μεσαίο εισόδημα και 2,2% στις χώρες με υψηλό εισόδημα. Η διαφορά αυτή ερμηνεύεται εν μέρει από την αυξημένη παρουσία ρευματοειδούς βαλβιδοπάθειας και γενικά καρδιακών παθήσεων στις χώρες με χαμηλότερο εισόδημα.[21]

Σε μελέτης κοόρτης που δημοσιεύθηκε το 2020 από τους Andreassen C. et al. συσχετίζεται η στένωση της αορτικής βαλβίδας με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα των 18-45 συμπεριλήφθηκαν 1752 άτομα με στένωση αορτικής και 17.570 χωρίς στένωση (ομάδα ελέγχου). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα της πρώτης ομάδας παρουσίαζαν εξαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.[22]

Επιπλέον, σύμφωνα με τη μελέτη των Lanz et al. (2015), ενήλικες ηλικίας 18-50 ετών με συγγενή καρδιοπάθεια (ACHD) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Συνολικά, σχεδόν 9% των ανδρών και 7% των γυναικών με ACHD υπέστησαν τουλάχιστον ένα εγκεφαλικό μέχρι την ηλικία των 64 ετών. Ο κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα αυξημένος στις ηλικίες κάτω των 55 ετών, όπου τα εγκεφαλικά ήταν έως και 12 φορές συχνότερα απ' ό,τι σε υγιείς συνομηλίκους. [23]

3. Small vessel Occlusion (SVO)

Σύμφωνα πάλι με τη διεθνή μετα-ανάλυση GOAL, τα επεισόδια SVO εμφάνισαν συνολική επίπτωση 20,7% στον νεανικό πληθυσμό με ισχαιμικό εγκεφαλικό. Ακόμη παρατηρείται πως το ποσοστό επίπτωσης στο νεαρό πληθυσμό αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε 6,1% στις ηλικίες 18–25, 13,4% στις ηλικίες 26–35, 19,2% στις ηλικίες 36–45, και 26,2% στις ηλικίες 46–50 ετών. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι, αν και τα lacunar εγκεφαλικά παραδοσιακά θεωρούνται υπότυπος που σχετίζεται με την τρίτη ηλικία, εμφανίζονται σε σημαντικό ποσοστό ακόμη και στους νέους ενήλικες. Παράγοντες όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση SVO από νεαρή ηλικία, επιταχύνοντας την υποκλινική μικροαγγειακή βλάβη.[2]

Το 2016 δημοσιεύθηκε η μελέτη FUTURE, μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης στην οποία συμμετείχαν 1.006 άτομα ηλικίας 18–50 ετών που είχαν υποστεί στο παρελθόν ισχαιμικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μελέτη συνέκρινε την πιθανότητα εμφάνισης βλαβών από απόφραξη μικρών αγγείων σε αυτούς τους ασθενείς, με εκείνη σε υγιείς συνομηλίκους χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού, σε βάθος δεκαετούς παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι νέοι ενήλικες με προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένη επίπτωση SVO, σε σύγκριση με τους υγιείς. Συγκεκριμένα, το 24% των ασθενών εμφάνιζαν τουλάχιστον μία lacunar βλάβη κατά την επανεκτίμηση με μαγνητική τομογραφία (MRI), ενώ ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης των lacunar βλαβών ήταν τα 48 έτη. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με ιστορικό εγκεφαλικού παρουσίαζαν σημάδια εγκεφαλικής εκφύλισης 10–20 χρόνια νωρίτερα σε σχέση με υγιείς συνομηλίκους με παρόμοιο προφίλ κινδύνου, γεγονός που υποδηλώνει πρόωρη αγγειακή γήρανση και αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης εγκεφαλικού.[16]

4. Άλλης καθορισμένης αιτιολογίας ισχαιμικά έμφρακτα:

- Αορτικός διαχωρισμός:

Ο διαχωρισμός των αυχενικών αρτηριών (έσω καρωτίδας, σπονδυλικής) αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες ισχαιμικού εγκεφαλικού σε νεαρούς ενήλικες, ευθυνόμενη για το 15-25% των περιπτώσεων. Παρόλο που η συνολική επίπτωσή της στον γενικό πληθυσμό είναι σχετικά χαμηλή (2–3 περιστατικά ανά 100.000 άτομα/έτος), η συχνότητα αυξάνεται σημαντικά σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών, καθιστώντας τη μία από τις πιο χαρακτηριστικές αιτίες νεανικού εγκεφαλικού. Οι έσω καρωτίδες προσβάλλονται συχνότερα από τις σπονδυλικές αρτηρίες, με αναλογία

περίπου 60–70% έναντι 30–40% αντίστοιχα. Σύμφωνα με τη μελέτη των Debette & Leys (2009), στη Βόρεια Αμερική διαπιστώνεται ελαφρά υπεροχή της επίπτωσης στο γυναικείο φύλο (50-52%), ενώ στην Ευρώπη στο ανδρικό φύλο (53-537%) [24]

Η μελέτη των Garg et al. (2020) είχε ως στόχο να αναλύσει τους διαφοροποιητικούς παράγοντες κινδύνου και την έκβαση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων που οφείλονται σε διαχωρισμό των αυχενικών αρτηριών (CeAD) σε νέους ενήλικες. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 333 ασθενείς ηλικίας 15–45 ετών που νοσηλεύτηκαν με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό στο University of Iowa Stroke Center κατά την περίοδο 2010–2016. Από αυτούς, σε 79 ασθενείς (23,7%) διαπιστώθηκε CeAD μέσω απεικονιστικών ευρημάτων, καθιστώντας τον διαχωρισμό μία από τις συχνότερες αιτίες ισχαιμικού εγκεφαλικού σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Από τα 79 περιστατικά, τα 53 (67%) αφορούσαν σπονδυλική αρτηρία και τα 26 (33%) την έσω καρωτίδα. Η μελέτη επίσης ανέδειξε ότι οι ασθενείς με CeAD ήταν συχνότερα νεότεροι, είχαν ιστορικό ημικρανίας ή πρόσφατη αυχενική χειριστική θεραπεία, ενώ παρουσίαζαν λιγότερο συχνά παραδοσιακούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (όπως υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη) σε σύγκριση με ασθενείς που υπέστησαν εγκεφαλικό από άλλες αιτίες.[25]

Η μελέτη των Atalay et al. (2021) είχε ως σκοπό να διερευνήσει τη συχνότητα του διαχωρισμού των αυχενικών αρτηριών σε ασθενείς (17.320) που νοσηλεύτηκαν με ισχαιμικό εγκεφαλικό μεταξύ 2012-2015 με διάγνωση ισχαιμικού εγκεφαλικού και ταυτόχρονη καταγραφή διαχωρισμού αυχενικής αρτηρίας. Η ανάλυση έδειξε ότι η συχνότητα του διαχωρισμού μεταξύ των εγκεφαλικών μειώνεται σημαντικά με την ηλικία: από 7,2% σε άτομα κάτω των 30 ετών σε μόλις 0,2% σε άτομα άνω των 80 ετών. Οι διαχωρισμοί της σπονδυλικής αρτηρίας ήταν συχνότεροι στους νεότερους, ενώ στους ηλικιωμένους υπερίσχυαν οι καρωτιδικοί διαχωρισμοί.[26]

Καθώς όμως η θνητότητα των ισχαιμικών οφειλόμενα σε CeAD παρουσιάζει ποσοστά 40%-50% χωρίς θεραπεία, είναι σημαντική η προσέγγιση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, κάτι το οποίο κλήθηκε να απαντήσει η μελέτη CADISS, το 2019. Η μελέτη CADISS ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διεθνής κλινική δοκιμή που στόχευσε στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας αντιαιμοπεταλιακής (AP) έναντι αντιπηκτικής (AC) αγωγής για την πρόληψη υποτροπών εγκεφαλικού σε ασθενείς με διαχωρισμό των εξωκρανιακών καρωτιδικών ή σπονδυλικών αρτηριών. Στη μελέτη συμμετείχαν 250 ασθενείς, ηλικίας 18–87 ετών (μέση ηλικία 49 έτη), οι οποίοι εμφάνισαν συμπτώματα εντός 7 ημερών από την έναρξη και διαγνώστηκαν με CeAD. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με AP ή AC για 3 μήνες και παρακολουθήθηκαν για διάστημα 12 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό υποτροπής εγκεφαλικού: μόλις 2,4% στο σύνολο του δείγματος και 2,5% στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση. Δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο θεραπευτικών στρατηγικών ούτε ως προς τα ποσοστά επανασηραγγοποίησης των αγγείων, ούτε ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα ευρήματα της CADISS υποστηρίζουν ότι, σε ασθενείς με διαχωρισμό

αυχενικών αρτηριών, τόσο η αντιαιμοπεταλιακή όσο και η αντιπηκτική αγωγή είναι εξίσου ασφαλείς και αποτελεσματικές, με πολύ χαμηλό κίνδυνο υποτροπής.[27]

- **Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα:**

Στόχος της μελέτης των Gašperšič N. et al. (2018) ήταν να διερευνηθεί η συχνότητα εμφάνισης αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS) σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και να εκτιμηθεί κατά πόσο η επίμονη παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνισή του. Στη μελέτη συμμετείχαν 89 ασθενείς ηλικίας 18–67 ετών, εκ των οποίων 53 (60%) ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Από το σύνολο των συμμετεχόντων, 20 ασθενείς (22%) πληρούσαν τα εργαστηριακά κριτήρια για APS, 17 με οριστικό APS και 3 με πιθανό. Στην ηλικιακή ομάδα των 18–50 ετών, 10 άτομα (19%) διαγνώστηκαν με APS, ενώ σε αυτούς το εγκεφαλικό αποδόθηκε στο σύνδρομο.[28]

Στη συστηματική ανασκόπηση των Sciascia et al. με συνολικό δείγμα 5217 ατόμων (3349 ασθενείς και 1868 μάρτυρες) εκτιμήθηκε πως η παρουσία θετικών αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών που είχαν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 17%. Η παρουσία aPL συνοδευόταν από αύξηση του κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό κατά 5,5 φορές σε σύγκριση με άτομα χωρίς θετικά αντισώματα. Συνεπώς ενισχύεται η άποψη ότι τα aPL δεν αποτελούν απλώς διαγνωστικό δείκτη, αλλά ενεργό παράγοντα κινδύνου για αρτηριακές θρομβώσεις σε νέους ενήλικες. [29]

- **Θρομβοφιλίες:**

Η μελέτη των Salehi Omran et al., 2019, είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη διαγνωστική αξία του ελέγχου θρομβοφιλίας σε νεαρούς ενήλικες που υπέστησαν οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβάνοντας 196 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας τα 47 έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 43% των ασθενών είχαν τουλάχιστον ένα θετικό τεστ θρομβοφιλίας. Ωστόσο, μόνο το 8% των περιπτώσεων οδήγησαν σε αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης, είτε με την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής είτε με τη σύγκλειση ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Μεταξύ των 111 ασθενών με κρυπτογενές εγκεφαλικό, το 44% είχε θετικά ευρήματα, αλλά και πάλι μόνο το 8% είχε τροποποίηση στη θεραπεία. Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ήταν η πιο συχνή αιτία που επηρέασε την κλινική απόφαση. Καμία από τις προκαθορισμένες παραμέτρους κινδύνου (όπως η ηλικία, το φύλο, το ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής) δεν σχετίστηκε σημαντικά με θετικό αποτέλεσμα ελέγχου ή αλλαγή στην αντιμετώπιση. Συμπερασματικά, παρότι σχεδόν οι μισοί νέοι ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό είχαν θετικά ευρήματα στον έλεγχο θρομβοφιλίας, μόνο ένα μικρό ποσοστό αυτών είχε πρακτική επίπτωση στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η μελέτη με τίτλο "Factor V Leiden, Factor II, Protein C, Protein S, and Antithrombin and Ischemic Strokes in Young Adults: A Meta-Analysis" (2022) είχε ως σκοπό να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ κληρονομικών θρομβοφιλικών

παραγόντων και εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού σε νέους ενήλικες ηλικίας 18–65 ετών. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 104 μελέτες, οι οποίες αξιολόγησαν τη συχνότητα μεταλλάξεων και ελλείψεων στους εξής πέντε παράγοντες: Factor V Leiden (FVL), Factor II (προθρομβίνη), πρωτεΐνη C (PC), πρωτεΐνη S (PS) και αντιθρομβίνη (AT). Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι όλοι οι παραπάνω παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού στους νέους, με τα ακόλουθα ποσοστά:

1. Factor V Leiden (FVL): OR = 1.74
2. Factor II (προθρομβίνη): OR = 1.95
3. Πρωτεΐνη C: OR = 10.20
4. Πρωτεΐνη S: OR = 1.74
5. Αντιθρομβίνη: OR = 3.47

Η πιο ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε στην έλλειψη πρωτεΐνης C, ενώ γενικά όλες οι μεταβλητές έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τα εγκεφαλικά επεισόδια σε νεαρή ηλικία.

- **Κακοήθεια:**

Η μελέτη Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study (TYACSS), η οποία δημοσιεύθηκε το 2017, συμπεριέλαβε 178.962 άτομα, ηλικίας έως 39 ετών από τη διάγνωση της κακοήθειας, που επιβίωσαν 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του καρκίνου. Στόχος της ήταν να αναδείξει την επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων μέσα στο χρονικό διάστημα των 5 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η ομάδα αυτή παρουσίασε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, με 50% υψηλότερο ποσοστό από το αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό, καθώς και υπεροχή των ισχαιμικών επεισοδίων έναντι των αιμορραγικών. Πιο συγκεκριμένα 1296 άτομα (0,72%) νοσηλεύτηκαν για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, οι επιζώντες όγκων ΚΝΣ, κεφαλής & τραχήλου, λευχαιμίας και λεμφώματος Hodgkin είχαν μεγαλύτερη αύξηση κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό, συγκριτικά με άλλες κακοήθειες.[30],[31]

Μία άλλη μελέτη, των Aarnio K. et al. (2015), είχε ως στόχο να διερευνήσει τη συχνότητα κακοήθειας, σε άτομα ηλικιακού εύρους 15-49 ετών που υπέστησαν για πρώτη φορά ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Συμμετείχαν 1002 άτομα, όπου παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα 10 ετών, από τους οποίους τα 77 (7,7%) διαγνώσθηκαν με καρκίνο είτε πριν είτε μετά το ισχαιμικό εγκεφαλικό. Συγκεκριμένα τα 39 διαγνώσθηκαν με καρκίνο πριν το εγκεφαλικό, ενώ οι υπόλοιποι 38 μετά το ισχαιμικό, σε μέσο χρονικό διάστημα 6,7 ετών. Σημαντικό είναι να αναφερθεί, πως από τους 39, οι 17 ασθενείς είχαν ενεργό κακοήθεια τη στιγμή του εγκεφαλικού, ενώ οι υπόλοιποι 22 είχαν ανενεργή ή παλαιότερη κακοήθεια κατά την ίδια στιγμή.[30]

- **Γενετικά - Μονογονιδιακά νοσήματα:**

Σκοπός της πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης Lombardia GENS, η οποία δημοσιεύθηκε το 2016, ήταν να διερευνήσει τη συχνότητα και τη συμβολή των

μονογονιδιακών νοσημάτων ως αιτιολογικούς παράγοντες στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Στη μελέτη συμμετείχαν 209 ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπου το 51% αφορούσε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ωστόσο μόνο οι 14 διαγνώστηκαν με κάποιο μονογονιδιακό νόσημα (CADASIL, Fabry, MELAS, Marfan). Παρότι τα μονογονιδιακά νοσήματα αποτελούν σπάνια αιτία εγκεφαλικών (περίπου 1%–5%), στη συγκεκριμένη μελέτη εντοπίστηκε γενετική αιτιολογία σε ποσοστό 7% των περιπτώσεων.[32]

- **Δρεπανοκυτταρική αναιμία:**

Η μελέτη των Gueguen et al., είχε ως στόχο να διερευνήσει τη συχνότητα, την αιτιολογία και την εξέλιξη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD). Η έρευνα συμπεριέλαβε 69 ασθενείς (57 με γονότυπο Hbss, 10 με Hbsc και 2 με σπάνιες μορφές) που υπέστησαν ισχαιμικό εγκεφαλικό. Τα άτομα με Hbss παρουσίασαν ισχαιμικό συνήθως στην παιδική ηλικία, ενώ οι Hbsc παρουσίασαν μετέπειτα, κατά μέσο όρο στα 43 έτη ζωής, ενώ επίσης παρατηρείται μεγαλύτερη επίπτωση των εγκεφαλικών στους ομοζυγώτες.[33].

5. Μη καθορισμένης αιτιολογίας ισχαιμικά (κρυπτογενή)

Σύμφωνα με τη μελέτη των Li L. et al. (2015), τα κρυπτογενή εγκεφαλικά έμφρακτα αφορούν το 40-50% των ισχαιμικών στους νεαρούς ενήλικες (<55 ετών), ανεξαρτήτως παρουσίας αθηροσκληρωτικών παραγόντων. Επιπλέον σε άλλη μελέτη των Li L. et al. (2022), καταγράφηκαν 2429 άτομα με ισχαιμικό εγκεφαλικό, το χρονικό διάστημα 2002-2018. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει τις χρονικές μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και άλλων σημαντικών αγγειακών συμβαμάτων μεταξύ νεότερων (<55 ετών) και μεγαλύτερων ηλικιών (≥55 ετών). Από το 2002–2010 έως το 2010–2018 παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης των ΑΕΕ σε άτομα κάτω των 55 ετών, σε αντίθεση με τη μείωση στο ηλικιακό γκρούπ ≥55 ετών. Επίσης, στα άτομα ηλικίας κάτω των 55 ετών, παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό αυτών με κρυπτογενές εγκεφαλικό αυξήθηκε από 18,5% σε 49,2%. Η μελέτη καταλήγει ότι η αύξηση των ΑΕΕ σε νεότερους ενήλικες δεν παρατηρείται σε άλλες αγγειακές παθήσεις (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου), γεγονός που ενισχύει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας για την κατανόηση των αιτίων αυτής της ιδιαιτερότητας.[34],[35]

Το 2019, δημοσιεύθηκε η μελέτη SECRETO, μια διεθνής, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη περίπτωσης-μάρτυρα που εστιάζει στη διερεύνηση της αιτιολογίας των κρυπτογενών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε νέους ενήλικες ηλικίας 18–49 ετών. Σκοπός της μελέτης ήταν η διαπίστωση νέων αιτιολογικών παραγόντων και παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για εγκεφαλικά επεισόδια άγνωστης αιτίας, με ιδιαίτερη έμφαση σε καρδιοεμβολικής φύσεως παθολογία. Η μελέτη περιελάμβανε 600 ασθενείς και ισάριθμους υγιείς μάρτυρες, όμοιας ηλικίας, φύλου και εθνικότητας, και χρησιμοποίησε εκτενή απεικόνιση των εξωκρανιακών αγγείων, των δομών του εγκεφάλου, της καρδιάς και των αγγείων των αντίστοιχων συστημάτων (ΤΤΕ, ΤΕΕ, MRI, ECG, και νευροαπεικόνιση) καθώς και αξιολόγηση συμβατικών (αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης κ.τ.λ.) και μη συμβατικών

παραγόντων κινδύνου (ανοιχτό ωοειδές τρήμα, ανεύρυσμα μεσοκολπικού διαφράγματος κ.τ.λ.). Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη διενέργεια διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος (TEE), το οποίο στοχεύει στην αναγνώριση μορφολογικών χαρακτηριστικών όπως το ανοιχτό ωοειδές τρήμα, το ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος, ο θρόμβος στο ωτίο του αριστερού κόλπου και η στροβιλοειδής ροή. Η μελέτη επιδιώκει να διακρίνει εάν τέτοια ευρήματα αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες ή απλά τυχαία ευρήματα, καθώς και να αξιολογήσει την προγνωστική τους αξία για την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο τόσο την πρόληψη, όσο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών.[36]

Η μελέτη με τίτλο «*Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis*» διερευνήσε τη σχέση μεταξύ της γενετικής μετάλλαξης G1691A στο γονίδιο του παράγοντα V (Factor V Leiden) και του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο πολυμορφισμός Factor V Leiden είναι η πιο συχνή κληρονομική αιτία υπερπηκτικότητας στον γενικό πληθυσμό. Η μετάλλαξη προκαλεί αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, διευκολύνοντας τη δημιουργία θρόμβων. Αν και είναι καλά τεκμηριωμένη η σύνδεση με φλεβική θρόμβωση, η σχέση της με αρτηριακή θρόμβωση, όπως το ισχαιμικό εγκεφαλικό, παραμένει πιο ασαφής. Η παρούσα μετα-ανάλυση ενισχύει την άποψη ότι η μετάλλαξη αυτή ενδέχεται να σχετίζεται κυρίως με κρυπτογενή εγκεφαλικά σε νέους ενήλικες, πιθανώς με τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων όπως η ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος (PFO). Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια επικαιροποιημένη μετα-ανάλυση 40 μελετών περίπτωσης-μάρτυρα, που περιλάμβανε 6.860 ασθενείς με εγκεφαλικό και 18.025 υγιείς μάρτυρες. Η συνολική ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία της μετάλλαξης G1691A σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάλυση κατά ηλικιακή ομάδα: στα άτομα με έναρξη εγκεφαλικού πριν τα 40 έτη, ο κίνδυνος ήταν ακόμη υψηλότερος (OR=1,84) ενώ στους ασθενείς άνω των 40 ετών η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.[37]

Επιπλέον, η μελέτη με τίτλο «*The Prothrombin G20210A Mutation is Associated with Young-Onset Stroke*» είχε ως στόχο να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της γενετικής μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης και του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε νεαρούς ενήλικες. Η μετάλλαξη αυτή συνίσταται στην αντικατάσταση της βάσης γουανίνης με αδενίνη στη θέση 20210 του γονιδίου της προθρομβίνης. Η παρουσία της οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα, ενισχύοντας την πηκτικότητα του αίματος και έχει τεκμηριωθεί ως παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση. Αξιοποίησε, λοιπόν, δεδομένα από τη μελέτη GEOS, μια πληθυσμιακή μελέτη που περιλάμβανε 397 λευκούς ενήλικες (15–49 ετών) με πρώτο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και 426 υγιείς μάρτυρες. Όταν εξετάστηκαν όλοι οι συμμετέχοντες μαζί (ηλικίες 15–49), βρήκαν μεν αυξημένο κίνδυνο, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικός. Ωστόσο, όταν χώρισαν τους συμμετέχοντες σε δύο ηλικιακές ομάδες (κάτω και πάνω από 42 ετών), είδαν ότι η μετάλλαξη συσχετιζόταν σημαντικά με εγκεφαλικό μόνο στην ομάδα κάτω των 42 ετών. Εκεί ο κίνδυνος ήταν σχεδόν 6 φορές μεγαλύτερος. [38]

Ανοικτό ωοειδές τρήμα:

Η μελέτη με τίτλο «Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study», το 2017, διερεύνησε τη συχνότητα εμφάνισης ανοικτού ωοειδούς τρήματος (PFO) σε νεαρούς ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ισχαιμικό εγκεφαλικό, με στόχο να διαπιστωθεί αν και πότε το PFO αποτελεί πιθανή αιτία του εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η αιτία παραμένει άγνωστη. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης SIFAP1, η οποία περιλάμβανε 5023 ασθενείς ηλικίας 18 έως 55 ετών από 47 κέντρα σε 15 ευρωπαϊκές χώρες. Σε 3497 από αυτούς υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την ύπαρξη PFO. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα 25% των ασθενών είχε PFO. Η παρουσία PFO ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο, φτάνοντας στο 36% στην υποομάδα των ασθενών χωρίς εμφανή αιτία (ASCO 0) και στο 48% στους ασθενείς χωρίς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (ASCO 0-). Αντίθετα, στους ασθενείς με αναγνωρίσιμη ή πιθανή αιτία εγκεφαλικού (ASCO 1 και 2), η παρουσία PFO ήταν μόλις 20%. Συμπερασματικά, η παρουσία PFO είναι συχνότερη στους ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο το γεγονός ότι ένα 20% των ασθενών με PFO, έχει πιθανή ή ταυτοποιημένη αιτία ισχαιμικού, αποδεικνύει πως η συνύπαρξη ανοιχτού ωοειδούς τρήματος, μπορεί να αποτελεί τυχαίο εύρημα.[39]

Αμφιλεγόμενο παραμένει το ερώτημα περί τη μετέπειτα διαχείριση των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό, το οποίο έχει αποδοθεί σε ανοιχτό ωοειδές τρήμα. Η μετα-ανάλυση των Ntaios G. et al. (2018) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της σύγκλισης του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος συγκριτικά με τη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ανθρώπους που είχαν υποστεί κρυπτογενές ισχαιμικό εγκεφαλικό. Η ανασκόπηση περιέλαβε 5 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με συνολικό δείγμα 3.627 ασθενών, εκ των οποίων 1.829 υποβλήθηκαν σε σύγκλιση PFO και 1.798 έλαβαν συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 3,7 έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σύγκλιση του PFO μείωσε σημαντικά την πιθανότητα υποτροπής ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου συγκριτικά με τη φαρμακευτική αγωγή (0.53 vs 1.1 επεισόδια ανά 100 ασθενή-έτη). Σε υπο-ανάλυση των δεδομένων, διαπιστώθηκε ότι η αποτελεσματικότητα της σύγκλισης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου PFO, δηλαδή παρουσία μέτριου/μεγάλου shunt ή ανευρύσματος του μεσοκολπικού διαφράγματος. Αντίθετα, σε ασθενείς με PFO χαμηλού κινδύνου, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά. [40]

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Turc G. et al. (2020), η οποία είχε ως στόχο την αξιολόγηση του ρόλου του μεγέθους της επικοινωνίας (shunt) και της παρουσίας ανευρύσματος του μεσοκολπικού διαφράγματος (ASA) στον κίνδυνο υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό σχετιζόμενο με PFO χωρίς άλλη προφανή αιτία. Στη μελέτη συμμετείχαν 898 άτομα, με μέση ηλικία τα 45 έτη, με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 3,8 έτη. Η υποτροπή των εγκεφαλικών επεισοδίων παρατηρήθηκε στο 5,2%, δηλαδή σε 47 ασθενείς. Η συχνότητα υποτροπών ήταν 2,4/100 ανθρωπο-έτη σε άτομα με ASA+ μεγάλο shunt, 2,7/100 ανθρωπο-έτη σε ασθενείς με ASA+μικρό shunt, 0,6/100 ανθρωπο-έτη χωρίς ASA+μεγάλο shunt, 1,3/100

ανθρωπο-έτη χωρίς ASA+μικρό shunt. Συμπερασματικά διαπιστώνεται πως η παρουσία ASA σχετίζεται με ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής εγκεφαλικού, ενώ το μέγεθος του PFO δε σχετίζεται με υποτροπή. Θεραπευτικά, προκύπτει πως οι ασθενείς με παρουσία ASA, ίσως οφελούνται περισσότερο από τη σύγκλιση του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος έναντι της φαρμακευτικής αγωγής, με σκοπό την πρόληψη του κινδύνου υποτροπής. [41]

Κεφάλαιο 6. Συζήτηση

Διαπιστώνεται λοιπόν βάση των παραπάνω, πως αν και τα ισχαιμικά εγκεφαλικά στο νεαρό πληθυσμό αποτελούν πλέον το 1/6 της επίπτωσης των συνολικών εγκεφαλικών, παρατηρείται μία ανοδική τάση στην επίπτωση τους με το πέρασμα των δεκαετιών όπως αναφέρθηκε στη μελέτη των Li L. et al (2022). Ως εκ τούτου, καθίσταται απαραίτητη η συστηματική διερεύνηση των αιτιολογικών παραγόντων, καθώς φαίνεται να διαφοροποιούνται σημαντικά σε σύγκριση με εκείνους που παρατηρούνται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στη μελέτη των Smajlonić et al. (2015) ο διαχωρισμός των τραχηλοκεφαλικών αρτηριών αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία ισχαιμικού εγκεφαλικού στους νέους ενήλικες, καθώς συναντάται σε ποσοστό 20-25%, δεν παρουσιάζει φυλετική προτίμηση, συναντάται συχνότερα στη σπονδυλική αρτηρία, ανιχνεύεται με τη διενέργεια είτε CTA, είτε MRA. Με την εκδήλωση ισχαιμικού εγκεφαλικού η θνητότητα υπολογίζεται περίπου στο 20% χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, συνεπώς η μελέτη CADISS σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της αντιαιμοπεταλιακής έναντι της αντιπηκτικής αγωγής σε νεαρούς ενήλικες, χωρίς ωστόσο υπερροχή κάποιας εκ των δύο ειδών αντιθρομβωτικής αγωγής.[27],[35],[42]

Σύμφωνα με τη μελέτη των Li L. et al.(2022) παρατηρείται διαρκή αύξηση των ποσοστών επίπτωσης τόσο των εγκεφαλικών επεισοδίων στους νεαρούς ενήλικες, όσο συγκεκριμένα των κρυπτογενών εγκεφαλικών, καθιστώντας τα τη συχνότερη κατηγορία, χωρίς βέβαια τη συναξιολόγηση αγγειακών παραγόντων (κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία). Αυτό εντείνει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και διερεύνηση των ατόμων αυτής της κατηγορίας, κάτι το οποίο κλήθηκε να κάνει η μελέτη SECRETO, σκοπός της οποίας ήταν η περιγραφή ενός πρωτοκόλλου διαγνωστικής προσέγγισης. Αυτό περιλαμβάνει ολοκληρωμένη καρδιολογική αξιολόγηση (TEE,TTE), κεντρική, τυφλή ανάγνωση των υπερηχοκαρδιογραφημάτων και σύνδεση με λοιπά απεικονιστικά και κλινικοεργαστηριακά ευρήματα. [35],[36]

Σημαντική επίσης είναι η παρουσία του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος, καθώς σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το 25% του πληθυσμού φέρει τη συγκεκριμένη καλοήγη συγγενή καρδιοπάθεια, ενώ περίπου το 40% της κατηγορίας “μη καθορισμένης αιτιολογίας” ισχαιμικών εγκεφαλικών είτε αποδίδεται στην παρουσία PFO, είτε παρατηρείται συνύπαρξη PFO με κάποιον άλλον αιτιολογικό παράγοντα. Συζήτηση έχει γίνει σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών που φέρουν ανοιχτό ωοειδές τρήμα, ενώ η πλειονότητα των μελετών καταλήγει πως η σύγκλιση αυτού υπερέχει της συντηρητικής (φαρμακευτική αγωγή) αντιμετώπισης μόνο όταν το μέγεθος του τρήματος είναι μεγάλο ή συνυπάρχουν και άλλες διαταραχές όπως ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Ωστόσο, οι μελέτες δε δύνανται να τοποθετήσουν το PFO στην κατηγορία είτε των καρδιοεμβολικών είτε των άλλης καθορισμένης αιτιολογίας ισχαιμικών εγκεφαλικών, διότι μπορεί απλώς να συνυπάρχει με την αιτία που προκάλεσε το εγκεφαλικό έμφρακτο.

Τα εγκεφαλικά έμφρακτα οφειλόμενα σε αθηρωματική νόσο των μεγάλων αγγείων και σε νόσο των μικρών αγγείων τα συναντάμε συχνότερα στα άτομα που τείνουν ηλικιακά στο όριο των 50 ετών και έπειτα. Όπως φάνηκε από τη μελέτη των

Kono Yu et al., η επίπτωση των εμφράκτων λόγω αθηροσκλήρωσης των μεγάλων αγγείων αυξάνεται με την ηλικία, στοιχείο που αποδίδεται στη σωρευτική επίδραση τροποποιήσιμων παραγόντων όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, αλλά και στην αυξανόμενη επίπτωση μεταβολικών νοσημάτων. Αυτό το εύρημα ενισχύει την ανάγκη για πρώιμες παρεμβάσεις πρόληψης ακόμα και σε ηλικίες κάτω των 45 ετών.

Δε θα πρέπει να παραλείπεται ο έλεγχος για θρομβοφιλικά νοσήματα ή γενετικά νοσήματα σε νεαρούς ενήλικες, καθώς η ύπαρξη τους μπορεί να αποτελεί είτε συμπαράγοντα άλλων αιτιολογικών παραγόντων είτε ακρογωνιαίο λίθο για τη δευτερογενή πρόληψη, όπως παραδείγματος χάριν η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά σε άτομα με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.

Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία ανέδειξε την αυξανόμενη σημασία της διερεύνησης των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων στους νεαρούς ενήλικες, μια πληθυσμιακή ομάδα στην οποία παραδοσιακά οι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι δεν λαμβάνονταν επαρκώς υπόψη. Παρά τη γενικότερη μείωση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων στις μεγαλύτερες ηλικίες, η σταθερή αύξηση της εμφάνισής τους σε άτομα κάτω των 50 ετών εγείρει σοβαρά ερωτήματα για την επάρκεια των υπάρχοντων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας.

Η μελέτη ανέδειξε μια σειρά από αιτιολογικούς παράγοντες που φαίνεται να διαφοροποιούνται από αυτούς των μεγαλύτερων ηλικιών, με χαρακτηριστικά παραδείγματα τον διαχωρισμό των αυχενικών αρτηριών, την παρουσία ανοιχτού ωοειδούς τρήματος και τις διαταραχές της πήξης. Εξαιρετικά υψηλό παραμένει το ποσοστό των κρυπτογενών εγκεφαλικών, γεγονός που αποτυπώνει τις διαγνωστικές προκλήσεις και ενισχύει την ανάγκη για πιο εξειδικευμένες και σύγχρονες απεικονιστικές και αιματολογικές μεθόδους.

Η ανάγκη εξατομικευμένης προσέγγισης αναδεικνύεται ως βασικό συμπέρασμα της παρούσας εργασίας. Η αιτιολογική ταξινόμηση με τα ήδη γνωστά συστήματα ταξινόμησης TOAST, ASCOD ίσως να μην είναι αρκετή και να απαιτεί τη δημιουργία καινούριων συστημάτων, λόγω των διαρκών αυξανόμενων ποσοστών επίπτωσης των κρυπτογενών. Η δευτερογενής πρόληψη αποκτά ιδιαίτερη σημασία, ιδίως όταν πρόκειται για πληθυσμούς με μακρό προσδόκιμο ζωής και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, όπως οι νεαροί ενήλικες.

Συνολικά, τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της στοχευμένης έρευνας στον νεαρό πληθυσμό, την ανάγκη επικαιροποίησης των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων και την υιοθέτηση προσέγγισης, η οποία να λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τους παραδοσιακούς, αλλά και τους λιγότερο αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου.-

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Leppert MH, Burke JF, Lisabeth LD, Madsen TE, Kleindorfer DO, Sillau S, Schwamm LH, Daugherty SL, Bradley CJ, Ho PM, Poisson SN. Systematic Review of Sex Differences in Ischemic Strokes Among Young Adults: Are Young Women Disproportionately at Risk? *Stroke*. 2022 Feb;53(2):319-327.
2. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K. et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology*. 2022 Feb 8;98(6):e573-e588.
3. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, Merino JG, Phipps MS, Wozniak MA, Kittner SJ. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke*. 2018 May;49(5):1276-1278.
4. Guo Y, Yue XJ, Li HH, Song ZX, Yan HQ, Zhang P, Gui YK, Chang L, Li T. Overweight and Obesity in Young Adulthood and the Risk of Stroke: a Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Dec;25(12):2995-3004.
5. Koh MY, Toh KZ, Loh ED, Teo YN, Joon KC, Tan QX, Sharma VK, Yeo LL, Sia CH, Loh WJ, Tan BY. Association of elevated lipoprotein(a) levels with ischemic stroke in young patients - a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Nov;33(11):107960.
6. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanus F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):761-75.
7. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, Haapaniemi E, Forsblom C, Groop PH, Kaste M, Tatlisumak T. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology*. 2011 May 24;76(21):1831-7.
8. Adnyana, I.M.O., Widyadharma, I.P.E., Tedyanto, E.H. *et al*. Migraine as a risk factor for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* **58**, 125 (2022)
9. Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, Shah J, Sparks MJ, Wozniak MA, Stern BJ, Phipps MS, Cronin CA, Magder LS, Cole JW, Kittner SJ. Cocaine Use and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):918-22.
10. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015 Jul;136(1):52-60.
11. Lui F, Hui C, Khan Suheb MZ, et al. Ischemic Stroke. [Updated 2025 Feb 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-
12. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):126-31.

13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. 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 Jan;24(1):35-41.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis. 2013;36(1):1-5.
15. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, Fazekas F, Furie KL, Illoh K, Jood K, Kittner S, Lindgren AG, Majersik JJ, Macleod MJ, Meurer WJ, Montaner J, Olugbodi AA, Pasdar A, Redfors P, Schmidt R, Sharma P, Singhal AB, Sorensen AG, Sudlow C, Thijs V, Worrall BB, Rosand J, Ay H; International Stroke Genetics Consortium. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. Neurology. 2010 Oct 5;75(14):1277-84.
16. van Alebeek ME, Arntz RM, Ekker MS, Synhaeve NE, Maaijwee NA, Schoonderwaldt H, van der Vlugt MJ, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, de Leeuw FE. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. J Cereb Blood Flow Metab. 2018 Sep;38(9):1631-1641.
17. Goeggel Simonetti B, Mono ML, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, Lyrer P, Engelter ST, Bonati L, Gensicke H, Traenka C, Tettborn B, Weder B, Fischer U, Galimanis A, Jung S, Luedi R, De Marchis GM, Weck A, Cereda CW, Baumgartner R, Bassetti CL, Mattle HP, Nedeltchev K, Arnold M. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). J Neurol. 2015 Sep;262(9):2025-32.
18. Kono Y, Terasawa Y, Sakai K, Iguchi Y, Nishiyama Y, Nito C, Suda S, Kimura K, Kanzawa T, Imafuku I, Nakayama T, Ueda M, Iwanaga T, Kono T, Yamashiro K, Tanaka R, Okubo S, Nakajima M, Nakajima N, Mishina M, Yaguchi H, Oka H, Suzuki M, Osaki M, Kaneko N, Kitagawa K, Okamoto S, Nomura K, Yamazaki M, Nagao T, Murakami Y. Risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults: A Japanese multicenter prospective study. J Neurol Sci. 2020 Oct 15;417:117068.
19. Koh MY, Toh KZ, Loh ED, Teo YN, Joon KC, Tan QX, Sharma VK, Yeo LL, Sia CH, Loh WJ, Tan BY. Association of elevated lipoprotein(a) levels with ischemic stroke in young patients - a systematic review and meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024 Nov;33(11):107960.
20. Vibo R, Schneider S, Kõrv L, Mallene S, Torop L-A, Kõrv J. Estonian young stroke registry: High burden of risk factors and high prevalence of cardioembolic and large-artery stroke. *European Stroke Journal*. 2021;6(3):262-267
21. Vítor J, Bonifácio GV, Fonseca AC. Diagnosis of atrial fibrillation in young patients with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2023 Oct;32(10):107299.
22. Andreasen C, Gislason GH, Køber L, Abdulla J, Martinsson A, Smith JG, Torp-Pedersen C, Andersson C. Incidence of Ischemic Stroke in Individuals With and Without Aortic Valve Stenosis: A Danish Retrospective Cohort Study. Stroke. 2020 May;51(5):1364-1371.
23. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in Adults With Congenital Heart Disease: Incidence, Cumulative Risk, and Predictors. Circulation. 2015 Dec 22;132(25):2385-94.

24. Debette S, Metso TM, Pezzini A, Engelter ST, Leys D, Lyrer P, Metso AJ, Brandt T, Kloss M, Lichy C, Hausser I, Touzé E, Markus HS, Abboud S, Caso V, Bersano A, Grau A, Altintas A, Amouyel P, Tatlisumak T, Dallongeville J, Grond-Ginsbach C; CADISP-group. CADISP-genetics: an International project searching for genetic risk factors of cervical artery dissections. *Int J Stroke*. 2009 Jun;4(3):224-30.
25. Garg A, Bathla G, Molian V, Limaye K, Hasan D, Leira EC, Derdeyn CP, Adams HP, Shaban A. Differential Risk Factors and Outcomes of Ischemic Stroke due to Cervical Artery Dissection in Young Adults. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(5):509-515.
26. Atalay YB, Piran P, Chatterjee A, Murthy S, Navi BB, Liberman AL, Dardick J, Zhang C, Kamel H, Merkler AE. Prevalence of Cervical Artery Dissection Among Hospitalized Patients With Stroke by Age in a Nationally Representative Sample From the United States. *Neurology*. 2021 Feb 16;96(7):e1005-e1011.
27. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J; Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Investigators. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol*. 2019 Jun 1;76(6):657-664.
28. Gašperšič N, Zaletel M, Kobal J, Žigon P, Čučnik S, Šemrl SS, Tomšič M, Ambrožič A. Stroke and antiphospholipid syndrome-antiphospholipid antibodies are a risk factor for an ischemic cerebrovascular event. *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):379-384.
29. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Cuadrado MJ, Erkan D, Andreoli L, Bertolaccini ML; APS Action. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2028-33.
30. Aarnio K, Joensuu H, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Cancer in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1601-6.
31. Bright CJ, Hawkins MM, Guha J, Henson KE, Winter DL, Kelly JS, Feltbower RG, Hall M, Cutter DJ, Edgar AB, Frobisher C, Reulen RC. Risk of Cerebrovascular Events in 178 962 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The TYACSS (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study). *Circulation*. 2017 Mar 28;135(13):1194-1210.
32. Bersano A, Markus HS, Quaglini S, Arbustini E, Lanfranconi S, Micieli G, Boncoraglio GB, Taroni F, Gellera C, Baratta S, Penco S, Mosca L, Grasso M, Carrera P, Ferrari M, Cereda C, Grieco G, Corti S, Ronchi D, Bassi MT, Obici L, Parati EA, Pezzini A, De Lodovici ML, Verrengia EP, Bono G, Mazucchelli F, Zarcone D, Calloni MV, Perrone P, Bordo BM, Colombo A, Padovani A, Cavallini A, Beretta S, Ferrarese C, Motto C, Agostoni E, Molini G, Sasanelli F, Corato M, Marcheselli S, Sessa M, Comi G, Checcarelli N, Guidotti M, Uccellini D, Capitani E, Tancredi L, Arnaboldi M, Incorvaia B, Tadeo CS, Fusi L, Grampa G, Merlini G, Trobia N, Comi GP, Braga M, Vitali P, Baron P, Grond-Ginsbach C, Candelise L; Lombardia GENS Group*. Clinical Pregenetic Screening for Stroke Monogenic Diseases: Results From Lombardia GENS Registry. *Stroke*. 2016 Jul;47(7):1702-9.
33. Gueguen A, Mahevas M, Nzouakou R, Hosseini H, Habibi A, Bachir D, Brugière P, Lionnet F, Ribeil JA, Godeau B, Girot R, Ibrahima V, Calvet D, Galactéros F, Bartolucci P. Sick cell disease stroke throughout life: a retrospective study in an adult referral center. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):267-72.

34. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):903-913.
35. Li L, Scott CA, Rothwell PM. Association of Younger vs Older Ages With Changes in Incidence of Stroke and Other Vascular Events, 2002-2018. *JAMA*. 2022 Aug 9;328(6):563-574.
36. Saeed S, Gerdtts E, Waje-Andreassen U, Sinisalo J, Putaala J. Searching for Explanations for Cryptogenic Stroke in the Young: Revealing the Etiology, Triggers, and Outcome (SECRETO): echocardiography performance protocol. *Echo Res Pract*. 2019 Jun 14;6(3):53-61.
37. Alhazzani AA, Kumar A, Selim M. Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 May;27(5):1252-1261.
38. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, Bean CJ, Gallagher M, Hooper WC, McArdle PF, O'Connell JR, Stine OC, Wozniak MA, Stern BJ, Mitchell BD, Kittner SJ, Cole JW. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):961-7.
39. Huber R, Grittner U, Weidemann F, Thijs V, Tanislav C, Enzinger C, Fazekas F, Wolf M, Hennerici MG, McCabe DJ, Putaala J, Tatlisumak T, Kessler C, von Sarnowski B, Martus P, Kolodny E, Norrving B, Rolfs A; Stroke in Young Fabry Patients (SIFAP) Investigators. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):30-35.
40. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D, Makaritsis K, Vemmos K, Steiner T, Michel P. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):412-418.
41. Turc G, Lee JY, Brochet E, Kim JS, Song JK, Mas JL; CLOSE and DEFENSE-PFO Trial Investigators. Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2312-2320.
42. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Feb 24;11:157-64.
43. Leppert MH, Burke JF, Lisabeth LD, Madsen TE, Kleindorfer DO, Sillau S, Schwamm LH, Daugherty SL, Bradley CJ, Ho PM, Poisson SN. Systematic Review of Sex Differences in Ischemic Strokes Among Young Adults: Are Young Women Disproportionately at Risk? *Stroke*. 2022 Feb;53(2):319-327.
44. Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L. Juvenile Stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Aug 7;114(31-32):527-534.
45. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, Merino JG, Phipps MS, Wozniak MA, Kittner SJ. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke*. 2018 May;49(5):1276-1278.
46. Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, Merkler AE, Moya A, Chen ML, Kamel H, DeSancho M, Navi BB. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Apr;28(4):882-889.
47. Garg L, Haleem A, Varade S, Sivakumar K, Shah M, Patel B, Agarwal M, Agrawal S, Leary M, Kluck B. Patent Foramen Ovale Closure in the Setting of Cryptogenic

- Stroke: A Meta-Analysis of Five Randomized Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Sep;27(9):2484-2493.
48. Arntz RM, van den Broek SM, van Uden IW, Ghafoorian M, Platel B, Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Accelerated development of cerebral small vessel disease in young stroke patients. *Neurology*. 2016 Sep 20;87(12):1212-9.
 49. Tsalta-Mladenov M, Levkova M, Andonova S. Factor V Leiden, Factor II, Protein C, Protein S, and Antithrombin and Ischemic Strokes in Young Adults: A Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2022 Nov 9;13(11):2081.
 50. Wu Y, Xiong Y, Wang P, Liu R, Jia X, Kong Y, Li F, Chen C, Zhang X, Zheng Y. Risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases in young and middle-aged adults: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e32082.
 51. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Apr;91(4):411-417.
 52. Ekker MS, Verhoeven JI, Schellekens MMI, Boot EM, van Alebeek ME, Brouwers PJAM, Arntz RM, van Dijk GW, Gons RAR, van Uden IWM, den Heijer T, de Kort PLM, de Laat KF, van Norden AGW, Vermeer SE, van Zagt MS, van Oostenbrugge RJ, Wermer MJH, Nederkoorn PJ, Zonneveld TP, Kerkhoff H, Rooyer FA, van Rooij FG, van den Wijngaard IR, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Risk Factors and Causes of Ischemic Stroke in 1322 Young Adults. *Stroke*. 2023 Feb;54(2):439-447.
 53. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5.