

## Этиология криптогенного инсульта

Г.Р. Рамазанов<sup>1\*</sup>, Т.А. Магомедов<sup>1</sup>, Л.Т. Хамидова<sup>1</sup>, Н.В. Рыбалко<sup>1</sup>, С.С. Петриков<sup>1</sup>, Н.А. Шамалов<sup>2</sup>

Научное отделение неотложной неврологии и восстановительного лечения

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» МЗ РФ

Российская Федерация, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

\* Контактная информация: Рамазанов Ганипа Рамазанович, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

### РЕЗЮМЕ

Ишемический инсульт является гетерогенным синдромом с множеством потенциально возможных этиологических факторов. Рутинная диагностика не всегда позволяет установить причину острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в таких случаях принято говорить о криптогенном ишемическом инсульте, частота которого составляет 20–40%. Категория пациентов с криптогенным инсультом впервые была охарактеризована и выделена в отдельную группу в базе данных Национального института неврологических заболеваний и инсульта США, а впоследствии в исследовании *TOAST*. Диагноз криптогенного инсульта, как правило, базируется на исключении хорошо известных причин ОНМК, таких как атеросклероз, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. В связи со значительной вариабельностью понятия криптогенного инсульта в 2014 г. был введен термин *ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source* – эмболический инсульт с неустановленным источником) и сформулированы критерии, которые четко характеризуют таких пациентов: нелакунарный инфаркт мозга по данным компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии, отсутствие атеросклеротического поражения, стенозирующего инсульства связанную артерию более чем на 50%, отсутствие источников кардиоэмболии высокого риска, отсутствие других причин инсульта, таких как диссекция артерии, питающей область инфаркта мозга, мигрень, артериит. Среди потенциальных причин и источников церебральной эмболии у пациентов с криптогенным инсультом должны быть рассмотрены сердце, вены нижних конечностей и таза, нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, атеромы дуги аорты, парадоксальная эмболия, неатеросклеротическая васкулопатия, моногенные заболевания, гиперкоагуляционные состояния и др. Следует отметить, что в доступной нам литературе имеется большое количество исследований, посвященных описанию возможных причин криптогенного инсульта, однако единые подходы к систематизации этиологических факторов и протокола обследования пациентов отсутствуют. Высокая частота развития криптогенного инсульта, значительная гетерогенность его этиопатогенетических механизмов, необходимость дифференцированных подходов ко вторичной профилактике данного типа ОНМК обуславливают актуальность дальнейших исследований при данной патологии.

<b>Ключевые слова:</b>	криптогенный инсульт, парадоксальная эмболия, открытое овальное окно, болезнь Фабри, атерома аорты
<b>Ссылка для цитирования</b>	Рамазанов Г.Р., Магомедов Т.А., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Петриков С.С., Шамалов Н.А. Этиология криптогенного инсульта. <i>Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь</i> . 2019;8(3):302–314. <a href="https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-3-302-314">https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-3-302-314</a>
<b>Конфликт интересов</b>	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
<b>Благодарности</b>	Исследование не имеет спонсорской поддержки

АНА — антинуклеарные антитела  
АСБ — атеросклеротическая бляшка  
АФС — антифосфолипидный синдром  
БЦА — брахиоцефальные артерии  
БФ — болезнь Фабри  
ИИ — ишемический инсульт  
КИИ — криптогенный ишемический инсульт  
КТ — компьютерная томография  
МА — мерцательная аритмия  
МПП — межпредсердная перегородка  
МРТ — магнитно-резонансная томография

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
ООО — открытое овальное окно  
ПЭ — парадоксальная эмболия  
СКА — серповидноклеточная анемия  
ТИА — транзиторная ишемическая атака  
ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
ФП — фибрилляция предсердий  
ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография  
ЭКГ — электрокардиограмма  
ЭхоКГ — эхокардиография

Ишемический инсульт (ИИ) является гетерогенным синдромом со множеством потенциально возможных этиологических факторов. Рутинная диагностика не всегда позволяет установить причину острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в таких случаях принято говорить о криптогенном ишемическом инсульте (КИИ), частота которого составляет 20–40% [1–4]. Категория пациентов с КИИ впервые была охарактеризована и выделена в отдельную группу в базе данных Национального института неврологических заболеваний и инсульта США, а впоследствии в исследовании *TOAST* [1, 5, 6]. Диагноз КИИ, как правило, базируется на исключении хорошо известных причин ОНМК, таких как атеросклероз, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия [3]. В связи со значительной вариабельностью понятия КИИ в 2014 г. был введен термин *ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source)* — эмболический инсульт с неустановленным источником и сформулированы критерии, которые четко характеризуют таких пациентов:

- лакунарный инфаркт мозга по данным компьютерной (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- отсутствие атеросклеротического поражения, стенозирующего инсультсвязанную артерию более чем на 50%;
- отсутствие источников кардиоэмболии высокого риска;
- отсутствие других причин инсульта, таких как диссекция артерии, питающей область инфаркта мозга, мигрень, артериит.

Среди потенциальных причин и источников церебральной эмболии у пациентов с КИИ должны быть рассмотрены сердце, вены нижних конечностей и таза, нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), атеромы дуги аорты, парадоксальная эмболия, неатеросклеротическая васкулопатия, моногенные заболевания, гиперкоагуляционные состояния и др. [7].

По данным различных исследований, частота развития повторных ИИ у пациентов с КИИ значительно выше, чем при установленном патогенетическом варианте инсульта. *S. Bal et al.* (2012) выяснили, что к 30-м и 90-м суткам от начала заболевания у 6,6% и 14,5% пациентов с КИИ соответственно (по данным МРТ головного мозга) выявляются клинически немые очаги ишемии в новом сосудистом бассейне. Повторный ИИ в течение 90 суток развивается у 1,2% пациентов с КИИ [8]. У больных с КИИ частота развития повторного ОНМК в течение года значительно выше, чем у пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим, лакунарным инсультом (30% против 16%, 14% и 2% соответственно) [9]. По данным *G. Ntaios et al.* (2015), риск повторного ИИ в течение 31 месяца у пациентов, соответствующих критериям *ESUS*, сравним с таковым у больных с кардиоэмболическим ИИ (29% и 27% соответственно), но выше, чем у пациентов с атеротромботическим (13%) и лакунарным (13%) инсультами. При этом благоприятные функциональные исходы (2 балла и менее по модифицированной шкале Рэнкина) чаще наступают у пациентов с *ESUS* (62,5%), чем у пациентов с кардиоэмболическим инсультом (32,2%) [10]. Однако в популяционном исследовании *L. Li et al.* (2015) частота развития повторных ИИ в течение 10 лет у пациентов с КИИ и некардиоэмболическими ОНМК достоверно не различалась (32% против 27%) [3].

## КАРДИОЭМБОЛИЯ

Сердце как источник церебральной эмболии впервые описано в 1875 г. на примере больного с эмболией артерий сетчатки и средней мозговой артерии. В настоящее время более 20 различных кардиологических заболеваний рассматривают как потенциальные источники церебральной эмболии [1]. Недавно проведенные исследования показывают, что продолженный электрокардиографический (ЭКГ-) мониторинг позволяет выявить пароксизмальную фибрилляцию предсердий (ФП) у части пациентов с КИИ [11]. Частота выявления пароксизмов ФП у пациентов, перенесших ИИ, колеблется от 3,2 до 30% в зависимости от продолжительности ЭКГ-мониторинга (от 24 часов до 36 месяцев) [12–14].

Субклиническая ФП и открытое овальное окно (ООО) — ведущие факторы риска развития КИИ [14–16]. В исследовании *EMBRACE* было установлено, что 30-суточный неинвазивный ЭКГ-мониторинг по сравнению со стандартной практикой выполнения 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру улучшал выявление эпизодов ФП в 5 раз [15]. *T. Sanna et al.* (2014) было показано, что имплантируемое устройство для продолженного ЭКГ-мониторинга в течение 6 месяцев лучше выявляет пароксизмы ФП у пациентов с КИИ, чем стандартная методика (8,9% против 1,4%) [14]. По данным *H. Kamel et al.* (2013), кумулятивный риск ИИ у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией гораздо выше, чем у пациентов без данного вида аритмии [17]. В исследовании *MOST* ускорение предсердного ритма более 220 уд./мин было ассоциировано с увеличением риска смерти в 2 раза, а с риском нефатального инсульта — в 6 раз [18]. Тем не менее, недавние исследования ставят под сомнение тот факт, что сама по себе ФП является основной причиной кардиоэмболических осложнений. Целый ряд исследователей считают, что ФП является маркером предсердной кардиопатии, которая и является прямой причиной кардиоэмболии [19–21]. В настоящее время установлены предикторы ФП у пациентов с КИИ: пожилой возраст, перенесенные ранее эмболические инсульты, расширение левого предсердия по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), а также преждевременные предсердные комплексы (по данным ЭКГ) [22–24]. Более того, накоплено достаточно данных, свидетельствующих о связи маркеров предсердной кардиопатии и ИИ не зависимо от наличия ФП. Признаки дисфункции левого предсердия, выявляемые при рутинной ЭКГ, связаны с повышенным риском ИИ. Дисперсия зубца *P* по данным ЭКГ — еще один маркер дисфункции левого предсердия, ассоциированный с риском развития ИИ [25]. Так, в исследовании *NOMAS* было выявлено, что умеренное (для женщин 43–46 мм, для мужчин — 47–51 мм) и значительное (для женщин 47 мм и более, для мужчин — 52 мм и более) расширение левого предсердия ассоциировано с риском повторного кардиоэмболического или КИИ [26]. Исследование *SPORTIAS* показало, что маркеры дисфункции левого предсердия присутствуют более чем у 65% пациентов с КИИ [27].

Повышение в крови концентрации *B*-типа натрийуретического пептида может служить независимым фактором риска развития ИИ (вне зависимости от наличия мерцательной аритмии — МА) [28]. В мета-анализе *V. Lombart et al.* (2015) было показано, что уровень церебрального натрийуретического пептида и *N*-концевого церебрального натрийуретического

пропептида были значительно выше у пациентов с кардиоэмболическим инсультом [29].

Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧпЭхоКГ) эффективнее выявляет кардиогенные источники церебральной эмболии по сравнению с трансторакальной ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) [30]. Более чем у одного из 8 пациентов, у которых не обнаружено патологии по данным ТТЭхоКГ, при ЧпЭхоКГ выявляют факторы риска кардиоэмболии высокой степени. У пациентов с нормальной ТТЭхоКГ при выполнении ЧпЭхоКГ в 40% случаев выявляют факторы риска кардиоэмболии [31]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) лучше, чем ТТЭхоКГ выявляет трансмуральные рубцы миокарда, которые являются независимым фактором риска формирования тромботических масс [32]. Применение МРТ сердца имеет высокую чувствительность в отношении выявления тромботических масс в левом желудочке, особенно у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [33]. У пациентов с КИИ применение МРТ сердца позволяет в 27,1% случаев установить непосредственный либо потенциальный источник кардиоэмболии [34]. В исследовании *A. Baher et al.* (2014) применение МРТ сердца позволило верифицировать патогенетический вариант ИИ у 39,1% больных с исходным КИИ [34].

### НЕСТЕНОЗИРУЮЩИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

В 40-х годах XX века большинство экспертов считали, что основной причиной ИИ является церебральный вазоспазм. Эта теория доминировала вплоть до 50-х годов XX столетия, пока невролог Миллер Фишер не подчеркнул важность атеросклероза как основной причины ИИ [35]. У 79% пациентов с *ESUS* выявляют нестенозирующий атеросклероз [7]. При стенозе от 1 до 15% распространенность осложненных атеросклеротическими бляшками (АСБ) сонных артерий, ипсилатеральных очагу острой церебральной ишемии, составляет 8,1% [36]. У пациентов с КИИ и нестенозирующим атеросклерозом инсультсвязанной артерии в 25% случаев выявляют признаки кровоизлияния в бляшку на стороне инсульта. В исследовании *T. Freilinger et al.* (2012) осложненные атеросклеротические бляшки VI типа по классификации кардиомиопатий АНА (2006) были выявлены при помощи высокопольной МРТ у 37,5% пациентов с КИИ. Самыми частыми признаками, которые характеризовали осложненные бляшки, были: кровоизлияние в бляшку (75%), изъязвление фиброзной покрышки (50%) и пристеночный тромбоз (33%) [37].

### АТЕРОМА ДУГИ АОРТЫ

Впервые связь между ИИ и атеромой дуги аорты предположил *W.J. Jr. Winter* в 1957 г., который описал два случая ИИ у пациентов с данным образованием [38]. Отсутствие атеросклеротического поражения сонных артерий не исключает наличия атеромы дуги аорты [39]. Атерома дуги аорты должна быть рассмотрена как потенциальная причина церебральной эмболии при отсутствии других источников. *P. Amarenco et al.* (1992) при патологоанатомическом исследовании 500 пациентов выявили связь между атеросклеротическим поражением дуги аорты и ИИ. У 28% пациентов, умерших от ИИ, при аутопсии выявляли атеросклеротическое поражение дуги аорты. Атеромы дуги аорты выявляли только в 5% случаев у больных, умерших из-за других неврологических заболеваний [40]. По данным *Kanjana et al.* (2016), при ЧпЭхоКГ атерома дуги аорты выявляют у 29% пациентов с *ESUS* [7], а по

данным *F. Knebel et al.* (2009), ЧпЭхоКГ лучше выявляет АСБ дуги аорты, чем ТТЭхоКГ [41]. Ряд исследователей показали высокую информативность МРТ для выявления атеромы дуги аорты [42]. Размер АСБ дуги аорты прямо связан с ее эмбологенностью [43]. По данным транскраниальной микроэмболодетекции, эмболические сигналы выявляли у 78% пациентов с большими бляшками, в то время как только у 29% пациентов с маленькими или отсутствующими бляшками выявляли эмболические сигналы [43]. Толщина АСБ дуги аорты более 4 мм, ее изъязвление, наличие подвижной части являются факторами, увеличивающими вероятность тромбоэмболизма [40, 44]. Так, в исследовании *D.A. Stone et al.* (1995) установлено, что комплексные АСБ дуги аорты — бляшки с признаками изъязвления (2 мм и более в диаметре и/или в глубину) и/или с мобильным компонентом (тромботические массы), чаще выявляют у пациентов с КИИ, чем у пациентов с инсультом установленной этиологии или у здоровых респондентов (39%, 8% и 7% соответственно) [45]. Частота повторных ИИ у пациентов с толщиной АСБ дуги аорты 4 мм и более значительно выше, чем у пациентов с толщиной бляшки 1–3,9 мм и менее 1 мм (11,9 на 100 пациентов/год, 3,5 на 100 пациентов/год и 2,8 на 100 пациентов/год соответственно) [44]. В исследовании *M. Di Tullio et al.* (2009) большие или комплексные АСБ дуги аорты у пациентов с *ESUS* были ассоциированы с повышенным риском повторного ИИ или смерти в течение 2 лет (отношение рисков 6,42; 95% ДИ, 1,62–25, 46 и 9,50; 95% ДИ, 1,92–47, 10 соответственно) [46].

### ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ СТЕНОЗЫ

Интракраниальные стенозы артерий могут быть причиной ИИ и должны быть рассмотрены как потенциальная причина у пациентов с КИИ [47].

Распространенность данной патологии у пациентов с ИИ значительно варьирует от 2,2 до 51% [48, 49]. Такой значительный разброс, по всей видимости, связан с различными методами диагностики, а также этнической составляющей респондентов. МРТ с высоким полем с возможностью оценки сосудистой стенки может быть надежным инструментом в диагностике интракраниальных АСБ. Диффузное утолщение стенки внутрочерепной артерии может быть маркером активного атеросклероза даже при отсутствии сужения просвета артерии [30].

### ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ

Парадоксальная эмболия (ПЭ) — состояние, когда тромб, сформированный в венозном русле, попадает в артериальную систему большого круга кровообращения. В 1877 г. *J. Cohnheim* впервые описал ПЭ у пациента с ООО [50]. Данное состояние может развиваться у пациентов с ООО, дефектом межпредсердной перегородки (МПП), легочными артериовенозными фистулами. Частота выявления ООО в популяции превышает 25% [51]. Мета-анализ 23 исследований показал, что частота выявления ООО у пациентов с КИИ в 2,9 раза выше, чем у больных с установленным патогенетическим вариантом, и достигает 40% [52]. Факторами риска развития церебральной эмболии у пациентов с ООО являются: размер ООО и интенсивность сброса крови справа-налево, наличие аневризмы МПП, а также степень экскурсии МПП ≥ 10 мм в течение сердечного цикла [53–55].

Достаточно сложной задачей является доказательство наличия связи между ООО и ИИ. Наиболее вероятной причиной ИИ у больных с ООО является ПЭ из вен большого круга кровообращения (вены нижних конечностей и таза). Следует отметить, что частота выявления тромбозов вен нижних конечностей у пациентов с ИИ и ООО составляет 7,6–9,5% [16, 56, 57]. У пациентов с КИИ и ООО тромбоз вен таза выявляют в 1,5–13% случаев [56–58]. В 2013 г. предложены критерии вероятности связи ООО с КИИ — шкала *ROPE (Risk of Paradoxical Embolism)* [59]. Максимальная оценка по шкале *ROPE* составляет 10 баллов. Чем выше оценка, тем теснее связь ООО с КИИ [59].

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является наиболее распространенной причиной шунтирования справа налево через ООО [60]. Частота ПЭ у пациентов с ТЭЛА составляет 60% [60]. *S. Thanislav et al.* (2011) показали высокую распространенность клинически непроявляющейся ТЭЛА — до 37%, у пациентов с КИИ и ООО, особенно при сочетании ООО с аневризмой МПП или ее гипермобильностью [61]. Другими причинами повышения давления в правом предсердии являются острая дыхательная недостаточность и инфаркт миокарда в области правого желудочка [62].

Для диагностики ООО и артериовенозных легочных шунтов используют ЭхоКГ с применением вспененного раствора натрия хлорида [63]. Повысить информативность данного метода диагностики может маневр Вальсальвы, за счет которого повышается давление в правых отделах сердца [64].

В исследовании *H. Schuchlenz et al.* было показано, что диаметр ООО более 4 мм является независимым фактором риска развития ТИА, в особенности у больных с двумя и более инсультами в анамнезе [65].

*K. Kimura et al.* (1999) показали, что парадоксальная церебральная эмболия может наблюдаться у пациентов с КИИ с изолированной артериовенозной фистулой легких при условии сброса крови из правых отделов сердца в левые [66]. Первое патологоанатомическое описание легочной артериовенозной фистулы принадлежит *T. Churton* и датировано 1897 г. [67]. В настоящее время четкой статистики частоты ИИ у пациентов с легочными артериовенозными фистулами не существует, однако имеется большое число клинических наблюдений. Следовательно, любой пациент с КИИ должен быть обследован на предмет наличия артериовенозной легочной фистулы. Лучшим диагностическим инструментом является КТ легких с контрастным усилением [68].

Магнитно-резонансная томография также может помочь в диагностике синдрома Мэя–Турнера — еще одной потенциальной причины ПЭ у пациентов с ООО [69]. Синдром Мэя–Турнера — синдром сдавления общей подвздошной вены (чаще левой) общей подвздошной артерией. Данный синдром в популяции встречается с частотой до 20%, чаще у женщин [70]. *T.J. Kiernan et al.* (2009) выявляли синдром Мэя–Турнера у 6,3% пациентов с КИИ и ООО [71].

#### НЕАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ ВАСКУЛОПАТИЯ

Неатеросклеротическая васкулопатия, по данным *J. Varona et al.* (2007), является причиной около 17% всех ИИ [72]. К неатеросклеротической васкулопатии обычно относят диссекции артерий, артериит Такаюсу, гигантоклеточный артериит, фибромускулярную дисплазию, болезнь Мойя–Мойя и др. Около четверти ИИ у

молодых пациентов (младше 45 лет) связаны с диссекцией БЦА [73]. Отсутствие травмы шеи в анамнезе не должно исключать диссекцию, так как в подавляющем большинстве случаев она является нетравматической [73]. Помимо стандартного дуплексного исследования БЦА при подозрении на диссекцию необходимо выполнить МРТ с использованием режима *T1 Fat Saturation*, который обладает максимальной чувствительностью и специфичностью при данной патологии [74]. Васкулопатия, связанная с вирусом ветряной оспы, имеет широкий спектр клинических проявлений и может быть причиной транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИИ, геморрагического инфаркта, формирования аневризм сосудов головного мозга и субарахноидальных кровоизлияний [75]. Примерно треть ТИА и ИИ в педиатрической практике связаны с вирусом ветряной оспы [76]. Свыше трети взрослых пациентов, пораженных вирусом ветряной оспы, в течение года переносят ОНМК [77]. Серологическое исследование цереброспинальной жидкости с определением титров IgG к вирусу ветряной оспы является наиболее эффективным методом диагностики (чувствительность 93%) [73]. Причиной васкулопатии у пациентов с КИИ также могут быть нейроборрелиоз или сифилис [78].

По данным *P. Sajedi et al.* (2017), у 21,2% пациентов с КИИ при выполнении КТ-ангиографии экстракраниальных артерий выявляют сеть в луковице сонной артерии на стороне очага острой церебральной ишемии. Данные демонстрируют статистически значимую связь между сетью в луковице сонной артерии и ИИ [79].

Инсульт является частым осложнением серповидноклеточной анемии (СКА) [80]. По данным *K. Ohene-Frempong et al.* (1998), наиболее высок риск ИИ у пациентов с генотипом *SS* [81]. Основным механизмом развития ИИ у пациентов с СКА является артериопатия, которая развивается вследствие хронической травматизации интимы [82]. Наличие ООО у пациентов с СКА рассматривают как фактор, повышающий риск ИИ [83]. Дефицит протеина *C* и *S* у пациентов с СКА увеличивает риск развития ИИ [68]. Риск развития первого ИИ у пациентов с СКА старше 20 лет составляет более 11%, старше 30 лет — 15%, старше 45 лет — 24% [81]. Риск повторного ИИ у пациентов с СКА (при условии, что первый инсульт развился в возрасте  $\geq 20$  лет) составляет 1,6 на 100 пациентов в год [81].

#### ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ

Распространенность гиперкоагуляционных состояний у пациентов с ИИ составляет 3–21%. Такие наследственные тромбофилии, как дефицит протеина *C*, дефицит протеина *S*, дефицит антитромбина III, мутации фактора V Лейдена, мутация протромбина *G20210A*, мутация метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) *C677T*, являются редкими причинами ИИ у взрослых пациентов [12, 53, 84–86]. Объединенный анализ 18 исследований по типу «случай–контроль» у взрослых пациентов с ИИ младше 50 лет показал, что мутацию фактора V Лейдена выявляют у 7,5% пациентов с ИИ по сравнению с 4,1% в контрольной группе [53]. Два небольших исследования показали наличие связи между мутацией гена протромбина *G20210A* и ИИ [87, 88]. Однако в ходе последнего метанализа, результаты которого были опубликованы в 2010 г., связи между мутацией гена протромбина и повышенным риском развития ИИ выявлено не было [86].

В 5 метаанализах оценивали связь мутации *MTHFR C677T* с повышенным риском развития ИИ [85, 89–92]. Первый метаанализ от 2002 г. не выявил данной ассоциации [91]. В последующих 4 метаанализах была выявлена связь между мутацией *MTHFR C677T* и повышенным риском ИИ.

*A. Pezzini et al.* (2009) исследовали ассоциацию трех генетических факторов (мутации протромбина *G20210A*, *MTHFR C677T* и фактора V Лейдена) с риском развития инфаркта миокарда, ИИ и ТИА у молодых пациентов в возрасте от 18 до 45 лет. Было установлено, что у пациентов с наличием мутации одного гена риск повторных цереброваскулярных событий ниже, чем при наличии мутации 2 генов [93].

Значение дефицита протеина С и S, выступающих в качестве независимых факторов риска развития инсульта или ТИА, в настоящее время не установлено, хотя имеется большое количество опубликованных клинических примеров развития ИИ у пациентов с данной патологией [94].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — одна из наиболее распространенных форм приобретенных гиперкоагуляционных состояний, ассоциированных с повышенным риском ИИ или ТИА. Исследование по типу «случай–контроль» выявило связь АФС с повышенным риском развития ИИ у женщин моложе 50 лет [95]. Результаты исследований у пожилых пациентов неоднородны [46, 96]. В исследовании «случай–контроль», в которое были включены 255 пациентов со средним возрастом 66 лет, наличие антител к кардиолипину было связано со значительным повышением риска ИИ [97]. Однако эти результаты не были воспроизведены в проспективном когортном исследовании [96]. Немногочисленные исследования связи АФС с риском повторных ИИ и ТИА также противоречивы [98, 99, 100]. Только одно исследование, включившее молодых пациентов в возрасте до 50 лет, показало наличие связи АФС с повышенным риском повторного ИИ [100]. Другие исследования, в которые были включены пациенты разных возрастных групп, показали значительно варьирующую распространенность АФС (от 6 до 46%) у больных с ИИ [98, 99].

#### ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ

Связь между гипергомоцистеинемией и *ESUS* в настоящее время остается до конца не установленной [101]. Так, в исследовании *A. Vaya et al.* (2011) было показано, что у пациентов с КИИ уровень гомоцистеина выше, чем в контрольной группе [102]. В других исследованиях получены неубедительные данные о подобного рода связи [101, 103]. Часть исследователей считают, что повышенный уровень гомоцистеина является маркером атеросклероза и цереброваскулярных заболеваний, которые являются причиной инсульта [101]. Установлено, что связь между КИИ и гипергомоцистеинемией увеличивается при наличии ожирения [102]. Такие генетические дефекты, как мутации генов цистатионин бета-синтазы и метилентетрагидрофолат редуктазы, а также хроническая почечная недостаточность, снижение концентрации витаминов  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  могут быть причиной гипергомоцистеинемии [104–106].

#### МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на то, что моногенные заболевания считаются причиной ИИ менее, чем в 1% случаев, выявление их становится важной задачей [34]. Частота

распространенности данных заболеваний у пациентов с КИИ и *ESUS* в настоящее время не установлена [107]. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и энцефалопатией (*CADASIL*) — неатеросклеротическое поражение мелких сосудов. На наличие *CADASIL* может указывать мультиинфарктное поражение головного мозга (по данным МРТ) с симметричным повышением интенсивности сигнала на T2 ВИ от внутренней и наружной капсулы, таламуса, белого вещества лобной доли, базальных ганглиев [108]. По данным *M. O'Sullivan et al.* (2001), патогномичным МРТ-критерием данного синдрома является симметричное повышение интенсивности сигнала на *FLAIR* и T2 ВИ от полюса височной доли, которое не встречается при лейкоареозе у пациентов с артериальной гипертензией [109]. Ключевым моментом в диагностике является определение мутации гена *NOTCH3* [34]. Средний возраст первого цереброваскулярного события у пациентов составляет 46 лет.

Церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и энцефалопатией (*CARASIL*) — редкое заболевание, описанное у нескольких десятков пациентов в мире [110]. Точная распространенность не известна. В отличие от *CARASIL* возраст дебюта заболевания приходится на 20–40 лет. При нейровизуализации выявляют схожую с *CARASIL* картину. Как сообщает *S. Yanagawa et al.* (2002), более половины пациентов с *CARASIL* переносят инсульт или ТИА [63].

Потенциальной причиной ИИ, особенно у молодых женщин, может быть синдром *SUSAC* (синдром Сусака) — аутоиммунная эндотелиопатия, поражающая маленькие артерии сетчатки, внутреннего уха и головного мозга. Характерна триада: окклюзия артерий сетчатки, прогрессирующее снижение слуха, энцефалопатия [111].

Наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультами (*HERNS*) — редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся генерализованным мультиинфарктным синдромом. Точная распространенность заболевания не известна [112]. Ген заболевания локализован в хромосоме  $3p21.1-p21.3$  [113]. Дебют заболевания приходится на третью или четвертую декаду жизни. Характерны следующие симптомы: прогрессирующее снижение остроты зрения, психозы, мигреноподобные головные боли, инсульты, нефропатия [112].

Болезнь Фабри (БФ) — наследственное X-сцепленное лизосомальное заболевание, связанное с врожденным дефицитом или отсутствием активности фермента альфа-галактозидазы А, что приводит к прогрессирующему накоплению глоботриаозилцерамида (*GL-3*) и других гликофинголипидов в лизосомах различных тканей организма, в том числе в эндотелии сосудистой стенки [114]. Васкулопатию, которая развивается при БФ в результате прогрессирующего накопления финголипидов в эндотелии интракраниальных артерий, рассматривают как основную причину ИИ [115]. Основным диагностическим маркером заболевания служит определение концентрации в крови фермента альфа-галактозидазы А. Диагноз БФ подтверждают определением мутации гена *GLA*, расположенного на длинном плече 22 X-хромосомы [116]. Характерным признаком БФ является долихоэктазия базилярной артерии [117]. Специфичным МР-признаком для БФ является повышение интенсивности сигнала на T1-

взвешенных изображениях от подушки таламуса, который выявляют у 24% больных [118]. В исследовании A. Rolfs et al. (2005) было показано, что у пациентов с КИИ распространенность БФ составляет 4,9% у мужчин и 2,4% у женщин. Болезнь Фабри как потенциальная причина ИИ должна быть заподозрена у молодого пациента с неустановленной причиной инсульта, особенно при формировании очага ишемии в заднем бассейне и наличии протеинурии [119]. Средний возраст, в котором пациенты с БФ переносят первый инсульт, составляет 39 лет для мужчин и 45,7 года для женщин. У подавляющего большинства больных (70,9% мужчин и 76,9% женщин) до развития ИИ не отмечают кардиоваскулярных событий или почечной недостаточности. Инсульт до установления диагноза переносят 50% мужчин и 38% женщин [120].

#### ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНСУЛЬТ

По данным W. Grisold et al. (2009), ИИ может быть первым проявлением онкологического заболевания [121]. В аутопсийном исследовании F. Graus et al. (1985) было показано, что у 15% больных раком выявляли признаки цереброваскулярной патологии и у половины из них при жизни определяли клинические признаки ИИ [122]. Онкологические заболевания являются частой причиной коагулопатии. Установлено, что уровень *D*-димера у пациентов с известным онкологическим заболеванием в 20 раз выше, чем у пациентов без данной патологии. Радиологическая картина у пациентов с КИИ на фоне онкологического заболевания, как правило, представлена множественными мелкими очагами ишемии в более, чем одном сосудистом бассейне [123]. Повышение концентрации *D*-димера может быть следствием синдрома гиперкоагуляции на фоне онкологического заболевания. В исследовании C. Schwarzbach et al. (2012) было установлено, что онкологические заболевания ассоциированы с боль-

шей частотой КИИ (48% против 27%), а также со значительно более высокими показателями *D*-димера (6,15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  против 1,39  $\mu\text{g}/\text{m}$ ) [124]. Схожие данные были получены S.J. Kim et al. (2012), которые выявили более высокие значения *D*-димера у пациентов с КИИ и онкологической патологией по сравнению с пациентами с КИИ без онкологических заболеваний, а также по сравнению с пациентами с онкологией без ИИ [123]. По данным S. Kim et al. (1999), определение *D*-димера в крови показано пациентам с КИИ, у которых нет факторов риска ИИ, пациентам с атипичным течением ИИ и при наличии (по данным нейровизуализации) множественных очагов ишемии в разных сосудистых бассейнах [125].

Небактериальный тромбоэндокардит является одной из наиболее распространенных причин ИИ у пациентов с онкологическими заболеваниями [126]. Диагностика данного состояния возможна при помощи ЧпЭхоКГ [126]. В большом аутопсийном исследовании было показано, что из 171 наблюдения в 59% случаев небактериальный тромбоэндокардит был связан со злокачественным новообразованием солидного органа [127]. Чаще всего небактериальный тромбоэндокардит был ассоциирован с аденокарциномой поджелудочной железы [128].

В заключение следует отметить, что в доступной нам литературе имеется большое количество исследований, посвященных описанию возможных причин КИИ, однако единые подходы к систематизации этиологических факторов и протокола обследования пациентов отсутствуют. Высокая частота развития КИИ, значительная гетерогенность его этиопатогенетических механизмов, необходимость дифференцированных подходов ко вторичной профилактике данного типа ОНМК обуславливают актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. PMID: 7678184 <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Putala J, Nieminen T, Haapaniemi E, Meretoja A, Rantanen K, Heikkinen N, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern — a common phenotype with high early recurrence risk. *Ann Med*. 2015;47(5):406–413. PMID: 262242000 <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1057612>
- Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):903–913. PMID: 26227434 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00132-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00132-5)
- Putala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203. PMID: 19246709 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883>
- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19(5):547–554. PMID: 3363589 <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.547>
- Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, et al. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke*. 1984;15(4):740–746. PMID: 6464070 <https://doi.org/10.1161/01.str.15.4.740>
- Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, et al. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke*. 2016;47(9):2197–2202. PMID: 27507860 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013378>
- Bal S, Patel SK, Almekhlafi M, Modi J, Demchuk AM, Coutts SB. High Rate of Magnetic Resonance Imaging Stroke Recurrence in Cryptogenic Transient Ischemic Attack and Minor Stroke Patients. *Stroke*. 2012;43(12):3387–3388. PMID: 23033345 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671172>
- Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol*. 2003;54(2):227–234. PMID: 12891675 <https://doi.org/10.1002/ana.10644>
- Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Vemou A, Koroboki E, et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis. *Stroke*. 2015;46(8):2087–2093. PMID: 26159795 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009334>
- Choe WC, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, et al. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol*. 2015;116(6):889–893. PMID: 26183793 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.012>
- Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*. 1999; 99(9): 999–1004. PMID: 10051291 <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.8.999>
- Rojo-Martinez E, Sandín-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, Cortijo-García E, García-Bermejo P, Ruiz-Piñero M, et al. High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism. *Rev Neurol*. 2013;57(6):251–257. PMID: 24008935
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–2486. PMID: 24963567 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467–2477. PMID: 24963566 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>
- Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Köhn G, Noth J, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1066–1069. PMID: 9352979 [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00604-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00604-8)

17. Kamel H, Elkind MS, Bhavne PD, Navi BB, Okin PM, Iadecola C, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(6):1550–1554. PMID: 23632982 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001118>
18. Tanne D, D'Olaherriague L, Trivedi AM, Salowich-Palm L, Schultz LR, Levine SR. Anticardiolipin antibodies and mortality in patients with ischemic stroke: a prospective follow-up study. *Neuroepidemiology*. 2002;21(2):93–99. PMID: 11901279 <https://doi.org/10.1159/000048623>
19. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094–2099. PMID: 24633881 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825>
20. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the trends study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(5):474–480. PMID: 19843914 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.849638>
21. Keach JW, Bradley SM, Turakhia MP, Maddox TM. Early detection of occult atrial fibrillation and stroke prevention. *Heart*. 2015;101(14):1097–1102. PMID: 25935765 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307588>
22. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, et al. Infarct topography and detection of atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(1–2):91–96. PMID: 26182860 <https://doi.org/10.1159/000437018>
23. Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2015;46(5):1210–1215. PMID: 25851771 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007763>
24. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci*. 2015;324(1–2):57–61. PMID: 23102659 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.10.001>
25. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT Jr, Nazarian S, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45(9):2786–2788. PMID: 25052322 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006364>
26. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46(6):1488–1493. PMID: 25908460 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711>
27. Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, Hod EA, Canaan A, Andrews HF, et al. Atrial cardiopathy and cryptogenic stroke: a cross-sectional pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;25(1):110–114. PMID: 26476588 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.001>
28. Sinner MF, Stepan KA, Moser CB, Krijthe BP, Aspelund T, Sotoodehnia N, et al. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF consortium of community-based cohort studies. *Europace*. 2014;16(10):1426–1433. PMID: 25037055 <https://doi.org/10.1093/europace/euu175>
29. Llobart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, Giral D, Rost NS, Furie K, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(5):1187–1189. PMID: 25765726 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008311>
30. Yaghi S, Elkind MS. Cryptogenic stroke: a diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract*. 2014;4(5):386–393. PMID: 25317376 <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000086>
31. De Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2006;37(10):2531–2534. PMID: 16946152 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000241064.46659.69>
32. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, Stillman AE, Grimm RA, Lieber ML, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J*. 2006;152(1):75–84. PMID: 16824834 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.08.021>
33. Barkhausen J, Hunold P, Eggebrecht H, Schüler WO, Sabin GV, Erbel R, et al. Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(6):1539–1544. PMID: 12438051 <https://doi.org/10.2214/ajr.179.6.1791539>
34. Bahrer A, Mowla A, Kodali S, Polsani VR, Nabi F, Nagueh SF, et al. Cardiac MRI improves identification of etiology of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(4):277–284. PMID: 24819735 <https://doi.org/10.1159/000360073>
35. Fisher CM. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry*. 1951;65(5):346–377. PMID: 13418970
36. Saam T, Underhill HR, Chu B, Takaya N, Cai J, Polissar NL, et al. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):1014–1021. PMID: 18325441 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.054>
37. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, et al. Prevalence of Nonstenosing, Complicated Atherosclerotic Plaques in Cryptogenic Stroke. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):397–405. PMID: 22498329 <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.01.012>
38. Winter WJ Jr. Atheromatous emboli; a cause of cerebral infarction; report of two cases. *AMA Arch Pathol*. 1957;64(2):137–142. PMID: 13443604
39. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman DE, et al. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: A transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology*. 1996;46(6):1560–1566. PMID: 8649549 <https://doi.org/10.1212/wnl.46.6.1560>
40. Amarencu P, Duyckaerts C, Tzourio C, Hélin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1992;326:221. PMID: 1727976 <https://doi.org/10.1056/NEJM199201233260402>
41. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, Walde T, Dreger H, Raab V, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:15. PMID: 19327171 <https://doi.org/10.1186/1476-7120-7-15>
42. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci*. 2009;7(1):15–18. PMID: 20046230 <https://doi.org/10.7150/ijms.7.15>
43. Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, Titova IV, Mohr JP, Homma S, et al. Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. *Stroke*. 1999;30(12):2683–2686. PMID: 10582997 <https://doi.org/10.1161/01.str.30.12.2683>
44. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group; Amarencu P, Cohen A, Hommel M. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334(19):1216–1221. PMID: 8606716 <https://doi.org/10.1056/NEJM199605093341902>
45. Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Corretti M, et al. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 1995;130(1):105–108. PMID: 7611098 [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90243-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90243-0)
46. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009;119(17):2376–2382. PMID: 19380621 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935>
47. Kamel H, Gialdini G, Baradaran H, Giambone AE, Navi BB, Lerario MP, et al. Cryptogenic Stroke and Nonstenosing Intracranial Calcified Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):863–870. PMID: 27887791 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.035>
48. Huang YN, Gao S, Li SW, Huang Y, Li JF, Wong KS, et al. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology*. 1997;48(2):524–525. PMID: 9040750 <https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.524>
49. Weber R, Kraywinkel K, Diener HC, Weimar C. Symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses: prevalence and prognosis in patients with acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(2):188–193. PMID: 20588014 <https://doi.org/10.1159/000317107>
50. Cohnheim J. *Vorlesungen über allgemeine Pathologie*. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. Berlin: Hirschwald, 1878.
51. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625–2631. PMID: 12045168 <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017498.88393.44>
52. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40(7):2349–2355. PMID: 19443800 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>
53. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke*. 2010;41(8):1599–1603. PMID: 20616326 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581256>
54. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–1179. PMID: 11071496 <https://doi.org/10.1212/wnl.55.8.1172>
55. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):125–131. PMID: 24214884 <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000807>
56. Liberman AL, Daruwalla VJ, Collins JD, Maas MB, Botelho MP, Ayache JB, et al. Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2014;45(8):2324–2329. PMID: 24938843 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005539>
57. Osgood M, Budman E, Carandang R, Goddeau RP Jr, Henninger N. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3–4):216–223. PMID: 257917 <https://doi.org/10.1159/000376613>

58. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke results of the Paradoxical Emboli From Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) Study. *Stroke*. 2004;35(1):46–50. PMID: 14657451 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB>
59. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619–625. PMID: 23864310 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08d59>
60. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J*. 1986;112(1):141–145. PMID: 3728270
61. Tanislav C, Puille M, Pabst W, Reichenberger F, Grebe M, Nedelmann M, et al. High Frequency of Silent Pulmonary Embolism in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Stroke*. 2011;42(3):822–824. PMID: 21257827 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.601575>
62. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):950–956. PMID: 15136302 <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.950>
63. Yanagawa S, Ito N, Arima K, Ikeda S. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology*. 2002;58(5):817–820. PMID: 11889251 <https://doi.org/10.1212/wnl.58.5.817>
64. Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118(22):2286–97. PMID: 19029477 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778837>
65. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med*. 2000;109(6):456–462. PMID: 11042234 [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00530-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00530-1)
66. Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yasaka M, Tagaya M, Kuribayashi S, et al. Transcranial Doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(10):1881–1884. PMID: 10588113
67. Churton T. Multiple aneurysms of the pulmonary artery. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1897; 1: 1223.
68. Westerman LP, Green D, Gilman-Sachs A, Beaman K, Freels S, Boggio L, et al. Antiphospholipid antibodies, proteins C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med*. 1999;134(4):352–362. PMID: 10521081
69. McDermott S, Oliveira G, Ergül E, Brazeau N, Wicky S, Oklu R. May-Thurner syndrome: can it be diagnosed by a single MR venography study. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(1):44–48. PMID: 22801870 <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.5939-12.1>
70. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1133–1138. PMID: 13679527 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055241>
71. Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno P, Gupta V, Inglessis I, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke*. 2009;40(4):1502–1504. PMID: 19182088 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527366>
72. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol*. 2007;57(4):212–218. PMID: 17268202 <https://doi.org/10.1159/000099161>
73. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The Varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008;70(11):853–860. PMID: 18332343 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304747.38502.e8>
74. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(1):34–42. PMID: 18199995 <https://doi.org/10.1038/ncpneu0683>
75. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):731–740. PMID: 19608099 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70134-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70134-6)
76. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke*. 2001;32(6):1257–1262. PMID: 11387484 <https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1257>
77. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke*. 2009;40(11):3443–3448. PMID: 19815828 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.562017>
78. Nough A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016;7:37. PMID: 27047443 <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00037>
79. Sajedi PI, Gonzalez JN, Cronin CA, Kouo T, Steven A, Zhuo J, et al. Carotid Bulb Webs as a Cause of “Cryptogenic” Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiology*. 2017;38(7):1399–1404. PMID: 28495950 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5208>
80. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. The Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel Plus Aspirin Versus Warfarin in Patients With Stroke and Aortic Arch Plaques. *Stroke*. 2014;45(5):1248–1257. PMID: 24699050 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004251>
81. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288–294. PMID: 9414296
82. Koshy M, Thomas C, Goodwin J. Vascular lesions in the central nervous system in sickle cell disease (neuropathology). *J Assoc Acad Minor Phys*. 1990;1(3):71–78. PMID: 2156620
83. Razdan S, Strouse JJ, Naik R, Lanzkron S, Urrutia V, Resar JR, et al. Patent Foramen Ovale in Patients with Sickle Cell Disease and Stroke: Case Presentations and Review of the Literature. *Case Rep Hematol*. 2013;2013: 516705. PMID: 23956892 <https://doi.org/10.1155/2013/516705>
84. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T., Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–67. PMID: 8164741 <https://doi.org/10.1038/369064a0>
85. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet*. 2005; 365(9455): 224–232. PMID: 15652605 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17742-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17742-3)
86. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke*. 2010;41(12):2985–2990. PMID: 20947844 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595199>
87. Aznar J, Mira Y, Vayó A, Corella D, Ferrando F, Villa P, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemostasis*. 2004;91(5):1031–1034. PMID: 15116266 <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0690>
88. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998; 91(10): 3562–3565. PMID: 9572989
89. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1652–1661. PMID: 15534175 <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1652>
90. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, Sofat R, Ricketts SL, Cooper J, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9791):584–594. PMID: 21803414 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60872-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60872-6)
91. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, et al. Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology*. 2002;59(4):529–536. PMID: 12196644 <https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.529>
92. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*. 2003;146(6):948–957. PMID: 14660985 [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00519-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00519-2)
93. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Lodigiani C, Ferrazzi P, Spalloni A, et al. Common genetic markers and prediction of recurrent events after ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2009;73(9):717–723. PMID: 19720979 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b59aaf>
94. Patel ML, Sachan R, Seth G. Combined deficiency of proteins C and S: ischaemic stroke in young individuals. *BMJ Case Reports*. 2013;2013: pii: bcr2012008016. PMID: 24334463 <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008016>
95. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke*. 2002;33(10):2396–2400. PMID: 12364727 <https://doi.org/10.1161/01.str.0000031927.25510.d1>
96. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291(5):576–584. PMID: 14762036 <https://doi.org/10.1001/jama.291.5.576>
97. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology*. 1993;43(10):2069–2073. PMID: 8413969
98. Tohgi H, Takahashi H, Kashiwaya M, Watanabe K, Hayama K. The anticardiolipin antibody in elderly stroke patients: its effects on stroke types, recurrence, and the coagulation-fibrinolysis system. *Acta Neurol Scand*. 1994;90(2):86–90. PMID: 7801744
99. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ, et al. IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death: a prospective cohort study. *Stroke*. 1997;28(9):1660–1665. PMID: 9303006 <https://doi.org/10.1161/01.str.28.9.1660>
100. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke*. 1992;23(2):189–193. PMID: 1561646 <https://doi.org/10.1161/01.str.23.2.189>



- 101.Karttunen V, Alftan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesäniemi YA, et al. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2002;9(6):625–632 PMID: 12453078
- 102.Vayá A, Ejarque I, Tembl J, Corella D, Laiz B. Hyperhomocysteinemia, obesity and cryptogenic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;47(1):53–58. PMID: 21321408 <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1365>
- 103.Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(5):1069–1075. PMID: 10797167 <https://doi.org/10.1161/01.str.31.5.1069>
- 104.Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology*. 2002;21(3):115–122. PMID: 12006774 <https://doi.org/10.1159/000054808>
- 105.Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993;270(22):2693–2698. PMID: 8135587 <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220049035>
- 106.Weintraub G, Spreace G. Paroxysmal atrial fibrillation and cerebral embolism with apparently normal heart. *N Engl J Med*. 1958;259(18):875–876. PMID: 13590468 <https://doi.org/10.1056/NEJM195810302591807>
- 107.Hassan A, Sham PC, Markus HS. Planning genetic studies in human stroke Sample size estimates based on family history data. *Neurology*. 2002;58(10):1483–1488. PMID: 12054783 <https://doi.org/10.1212/wnl.58.10.1483>
- 108.Chabriet H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*. 1998;51(2):452–457. PMID: 9710018 <https://doi.org/10.1212/wnl.51.2.452>
- 109.O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001;56(5):628–634. PMID: 11245715 <https://doi.org/10.1212/wnl.56.5.628>
- 110.Fukutake T. Young-adult-onset hereditary subcortical vascular dementia: cerebral autosomal recessive arteriosclerosis with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Rinsho Shinkeigaku*. 1999;39(1):50–52. PMID: 10377800
- 111.Star M, Gill R, Bruzzone M, De Alba F, Schneck MJ, Biller J. Do not forget Susac syndrome in patients with unexplained acute confusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(4):e93–95. PMID: 25680663 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.028>
- 112.Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997;49(5):1322–1330. PMID: 9371916 <https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1322>
- 113.Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: writing Group IV: imaging. *Circulation*. 2004;109(21):2626–2633. PMID:15173045 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128521.02390.72>
- 114.Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Galactosidase a deficiency: fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2001. p.3733–3774.
- 115.Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2):258–263. PMID: 17362993 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.053>
- 116.Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):358–346. PMID: 1258533 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014>
- 117.Manara R, Carlier RY, Righetto S, Cifton V, Locatelli G, Colas F, et al. Basilar Artery Changes in Fabry Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(3):531–536. PMID: 28126747 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5069>
- 118.Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1- weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(6):1096–1101. PMID: 12812932
- 119.Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9499):1794–1796. PMID: 16298216 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67635-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67635-0)
- 120.Sims K, Politel J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events Natural History Data From the Fabry Registry. *Stroke*. 2009;40(3):788–794. PMID: 19150871 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526293>
- 121.Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(1):1–16. PMID: 18616624 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01059.x>
- 122.Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(1):16–35. PMID: 3965856
- 123.Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2012;7(9):e44959. PMID: 22984594 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044959>
- 124.Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43(11):3029–3034. PMID: 22996958 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658625>
- 125.Kim SG, Hong JM, Kim HY, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke*. 2010;41(4):798–801. PMID: 20150545 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571356>
- 126.Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin*. 2003;21(1):167–192. PMID: 12690649
- 127.Steiner I. Nonbacterial thrombotic endocarditis – a study of 171 case reports. *Cesk Patol*. 1993;29(2):58–60. PMID: 8339326
- 128.Ojeda VJ, Frost F, Mastaglia FL. Non-bacterial thrombotic endocarditis associated with malignant disease: a clinicopathological study of 16 cases. *Med J Aust*. 1985;142(12):629–631. PMID: 4000058

## REFERENCES

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. PMID: 7678184 <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
2. Putaala J, Nieminen T, Haapaniemi E, Meretoja A, Rantanen K, Heikkinen N, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern – a common phenotype with high early recurrence risk. *Ann Med*. 2015;47(5):406–413. PMID: 262242000 <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1057612>
3. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):903–913. PMID: 26227434 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00132-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00132-5)
4. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203. PMID: 19246709 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883>
5. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19(5):547–554. PMID: 3365589 <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.547>
6. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, et al. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke*. 1984;15(4):740–746. PMID: 6464070 <https://doi.org/10.1161/01.str.15.4.740>
7. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, et al. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke*. 2016;47(9):2197–2202. PMID: 27507860 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013378>
8. Bal S, Patel SK, Almekhlafi M, Modi J, Demchuk AM, Coutts SB. High Rate of Magnetic Resonance Imaging Stroke Recurrence in Cryptogenic Transient Ischemic Attack and Minor Stroke Patients. *Stroke*. 2012;43(12):3387–3388. PMID: 23033345 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671172>
9. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol*. 2003;54(2):227–234. PMID: 12891675 <https://doi.org/10.1002/ana.10644>
10. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Vemou A, Koroboki E, et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis. *Stroke*. 2015;46(8):2087–2093. PMID: 26159795 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009334>
11. Choe WC, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, et al. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol*. 2015;116(6):889–893. PMID: 26183793 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.012>
12. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*. 1999; 99(9): 999–1004. PMID: 10051291 <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.8.999>
13. Rojo-Martinez E, Sandín-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, Cortijo-García E, García-Bermejo P, Ruiz-Piñero M, et al. High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism. *Rev Neurol*. 2013;57(6):251–257. PMID: 24008935
14. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–2486. PMID: 24963567 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>

15. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2467–2477. PMID:24963566 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>
16. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Köhn G, Noth J, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol.* 1997;80(8):1066–1069. PMID: 9352979 [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00604-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00604-8)
17. Kamel H, Elkind MS, Bhavne PD, Navi BB, Okin PM, Iadecola C, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44(6):1550–1554. PMID: 23632982 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001118>
18. Tanne D, D'Olaberriague L, Trivedi AM, Salowich-Palm L, Schultz LR, Levine SR. Anticardiolipin antibodies and mortality in patients with ischemic stroke: a prospective follow-up study. *Neuroepidemiology.* 2002;21(2):93–99. PMID: 11901279 <https://doi.org/10.1159/000048623>
19. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014;129(21):2094–2099. PMID: 24633881 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825>
20. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the trends study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5):474–480. PMID: 19843914 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.849638>
21. Keach JW, Bradley SM, Turakhia MP, Maddox TM. Early detection of occult atrial fibrillation and stroke prevention. *Heart.* 2015;101(14):1097–1102. PMID: 25935765 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307588>
22. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, et al. Infarct topography and detection of atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(1–2):91–96. PMID: 26182860 <https://doi.org/10.1159/000437018>
23. Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke.* 2015;46(5):1210–1215. PMID: 25851771 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007763>
24. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci.* 2013;324(1–2):57–61. PMID: 23102659 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.10.001>
25. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT Jr, Nazarian S, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke.* 2014;45(9):2786–2788. PMID: 25052322 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006364>
26. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2015;46(6):1488–1493. PMID: 25908460 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711>
27. Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, Hod EA, Canaan A, Andrews HF, et al. Atrial cardiopathy and cryptogenic stroke: a cross-sectional pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;25(1):110–114. PMID: 26476588 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.001>
28. Sinner MF, Stepas KA, Moser CB, Krijthe BP, Aspelund T, Sotoodehnia N, et al. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF consortium of community-based cohort studies. *Europace.* 2014;16(10):1426–1433. PMID: 25037055 <https://doi.org/10.1093/europace/euu175>
29. Llobart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, Giral D, Rost NS, Furie K, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke.* 2015;46(5):1187–1189. PMID: 25765726 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008311>
30. Yaghi S, Elkind MS. Cryptogenic stroke: a diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract.* 2014;4(5):386–393. PMID: 25317376 <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000086>
31. De Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke.* 2006;37(10):2531–2534. PMID: 16946152 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000241064.46659.69>
32. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, Stillman AE, Grimm RA, Lieber ML, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J.* 2006;152(1):75–84. PMID: 16824834 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.08.021>
33. Barkhausen J, Hunold P, Eggebrecht H, Schüler WO, Sabin GV, Erbel R, et al. Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(6):1539–1544. PMID: 12438051 <https://doi.org/10.2214/ajr.179.6.1791539>
34. Bahrer A, Mowla A, Kodali S, Polsani VR, Nabi F, Nagueh SF, et al. Cardiac MRI improves identification of etiology of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(4):277–284. PMID: 24819735 <https://doi.org/10.1159/000360073>
35. Fisher CM. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry.* 1951;65(5):346–377. PMID: 13418970
36. Saam T, Underhill HR, Chu B, Takaya N, Cai J, Polissar NL, et al. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(10):1014–1021. PMID: 18325441 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.054>
37. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, et al. Prevalence of Nonstenosing, Complicated Atherosclerotic Plaques in Cryptogenic Stroke. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(4):397–405. PMID: 22498329 <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.01.012>
38. Winter WJ Jr. Atheromatous emboli; a cause of cerebral infarction; report of two cases. *AMA Arch Pathol.* 1957;64(2):137–142. PMID: 13443604
39. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman DE, et al. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: A transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology.* 1996;46(6):1560–1566. PMID: 8649549 <https://doi.org/10.1212/wnl.46.6.1560>
40. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Hélin D, Boussier MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1992;326:221. PMID: 1727976 <https://doi.org/10.1056/NEJM199201233260402>
41. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, Walde T, Dreger H, Raab V, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:15. PMID: 19327171 <https://doi.org/10.1186/1476-7120-7-15>
42. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokioka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci.* 2009;7(1):15–18. PMID: 20046230 <https://doi.org/10.1186/1501-ijms.7.15>
43. Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, Titova IV, Mohr JP, Homma S, et al. Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. *Stroke.* 1999;30(12):2683–2686. PMID: 10582997 <https://doi.org/10.1161/01.str.30.12.2683>
44. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group; Amarenco P, Cohen A, Hommel M. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1216–1221. PMID: 8606716 <https://doi.org/10.1056/NEJM199605093341902>
45. Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Corretti M, et al. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J.* 1995;130(1):105–108. PMID: 7611098 [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90243-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90243-0)
46. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation.* 2009;119(17):2376–2382. PMID: 19380621 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935>
47. Kamel H, Gialdini G, Baradaran H, Giambrone AE, Navi BB, Lerario MP, et al. Cryptogenic Stroke and Nonstenosing Intracranial Calcified Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(4):863–870. PMID: 27887791. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.035>
48. Huang YN, Gao S, Li SW, Huang Y, Li JF, Wong KS, et al. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology.* 1997;48(2):524–525. PMID: 9040750 <https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.524>
49. Weber R, Kraywinkel K, Diener HC, Weimar C. Symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses: prevalence and prognosis in patients with acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(2):188–193. PMID: 20588014 <https://doi.org/10.1159/000317107>
50. Cohnheim J. *Vorlesungen über allgemeine Pathologie.* Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. Berlin: Hirschwald, 1878.
51. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105(22):2625–2631. PMID: 12045168 <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017498.88393.44>
52. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke incidental or pathogenic? *Stroke.* 2009;40(7):2349–2355. PMID: 19443800 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>
53. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke.* 2010;41(8):1599–1603. PMID: 20616326 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581256>
54. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55(8):1172–1179. PMID: 11071496 <https://doi.org/10.1212/wnl.55.8.1172>
55. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):125–131. PMID: 24214884 <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000807>
56. Liberman AL, Daruwalla VJ, Collins JD, Maas MB, Botelho MP, Ayache JB, et al. Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke.*

- 2014;45(8):2324–2329. PMID: 24938843 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005539>
57. Osgood M, Budman E, Carandang R, Goddeau RP Jr, Henninger N. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(3–4):216–223. PMID: 257917 <https://doi.org/10.1159/000376613>
  58. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke results of the Paradoxical Emboli From Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) Study. *Stroke.* 2004;35(1):46–50. PMID: 14657451 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB>
  59. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619–625. PMID: 23864310 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08d59>
  60. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J.* 1986;112(1):141–145. PMID: 3728270
  61. Tanislav C, Puille M, Pabst W, Reichenberger F, Grebe M, Nedelmann M, et al. High Frequency of Silent Pulmonary Embolism in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Stroke.* 2011;42(3):822–824. PMID: 21257827 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.601575>
  62. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):950–956. PMID: 15136302 <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.950>
  63. Yanagawa S, Ito N, Arima K, Ikeda S. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology.* 2002;58(5):817–820. PMID: 11889251 <https://doi.org/10.1212/wnl.58.5.817>
  64. Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;118(22):2286–97. PMID: 19029477 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778837>
  65. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med.* 2000;109(6):456–462. PMID: 11042234 [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00530-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00530-1)
  66. Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yasaka M, Tagaya M, Kuribayashi S, et al. Transcranial Doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(10):1881–1884. PMID: 10588113
  67. Churton T. Multiple aneurysms of the pulmonary artery. *Br Med J. (Clin Res Ed.).* 1897; 1: 1223.
  68. Westerman LP, Green D, Gilman-Sachs A, Beaman K, Freels S, Boggio L, et al. Antiphospholipid antibodies, proteins C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med.* 1999;134(4):352–362. PMID: 10521081
  69. McDermott S, Oliveira G, Ergül E, Brazeau N, Wicky S, Oklu R. May-Thurner syndrome: can it be diagnosed by a single MR venography study. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(1):44–48. PMID: 22801870 <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.5939-12.1>
  70. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1133–1138. PMID: 13679527 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035241>
  71. Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno P, Gupta V, Inglessis I, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke.* 2009;40(4):1502–1504. PMID: 19182088 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527366>
  72. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol.* 2007;57(4):212–218. PMID: 17268202 <https://doi.org/10.1159/000099161>
  73. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The Varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology.* 2008;70(11):853–860. PMID: 18332343 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304747.38502.e8>
  74. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4(1):34–42. PMID: 18199995 <https://doi.org/10.1038/ncpneu0683>
  75. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):731–740. PMID: 19608099 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70134-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70134-6)
  76. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke.* 2001;32(6):1257–1262. PMID: 11387484 <https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1257>
  77. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke.* 2009;40(11):3443–3448. PMID: 19815828 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.562017>
  78. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol.* 2016;7:37. PMID: 27047443 <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00037>
  79. Sajedi PI, Gonzalez JN, Cronin CA, Kouo T, Steven A, Zhuo J, et al. Carotid Bulb Webs as a Cause of “Cryptogenic” Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiology.* 2017;38(7):1399–1404. PMID: 28495950 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5208>
  80. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. The Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel Plus Aspirin Versus Warfarin in Patients With Stroke and Aortic Arch Plaques. *Stroke.* 2014;45(5):1248–1257. PMID: 24699050 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004251>
  81. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91(1):288–294. PMID: 9414296
  82. Koshy M, Thomas C, Goodwin J. Vascular lesions in the central nervous system in sickle cell disease (neuropathology). *J Assoc Acad Minor Phys.* 1990;1(3):71–78. PMID: 2136620
  83. Razdan S, Strouse JJ, Naik R, Lanzkron S, Urrutia V, Resar JR, et al. Patent Foramen Ovale in Patients with Sickle Cell Disease and Stroke: Case Presentations and Review of the Literature. *Case Rep Hematol.* 2013;2013:516705. PMID: 23956892 <https://doi.org/10.1155/2013/516705>
  84. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T., Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64–67. PMID: 8164741 <https://doi.org/10.1038/369064a0>
  85. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet.* 2005; 365(9455): 224–232. PMID: 15652605 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17742-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17742-3)
  86. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke.* 2010;41(12):2985–2990. PMID: 20947844 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595199>
  87. Aznar J, Mira Y, Vayó A, Corella D, Ferrando F, Villa P, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2004;91(5):1031–1034. PMID: 15116266 <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0690>
  88. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood.* 1998; 91(10): 3562–3565. PMID: 9572989
  89. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol.* 2004;61(11):1652–1661. PMID: 15534175 <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1652>
  90. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, Sofat R, Rickets SL, Cooper J, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9791):584–594. PMID: 21803414 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60872-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60872-6)
  91. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, et al. Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology.* 2002;59(4):529–536. PMID: 12196644 <https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.529>
  92. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003;146(6):948–957. PMID: 14660985 [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00519-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00519-2)
  93. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Lodigiani C, Ferrazzi P, Spalloni A, et al. Common genetic markers and prediction of recurrent events after ischemic stroke in young adults. *Neurology.* 2009;73(9):717–723. PMID: 19720979 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b59aaf>
  94. Patel ML, Sachan R, Seth G. Combined deficiency of proteins C and S: ischaemic stroke in young individuals. *BMJ Case Reports.* 2013;2013: pii: bcr2012008016. PMID: 24334463 <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008016>
  95. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke.* 2002;33(10):2396–2400. PMID: 12364727 <https://doi.org/10.1161/01.str.0000031927.25510.d1>
  96. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004;291(5):576–584. PMID: 14762036 <https://doi.org/10.1001/jama.291.5.576>
  97. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology.* 1993;43(10):2069–2073. PMID: 8413969
  98. Tohgi H, Takahashi H, Kashiwaya M, Watanabe K, Hayama K. The anticardiolipin antibody in elderly stroke patients: its effects on stroke types, recurrence, and the coagulation-fibrinolysis system. *Acta Neurol Scand.* 1994;90(2):86–90. PMID: 7801744

99. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ, et al. IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death: a prospective cohort study. *Stroke*. 1997;28(9):1660–1665. PMID: 9303006 <https://doi.org/10.1161/01.str.28.9.1660>
100. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke*. 1992;23(2):189–193. PMID: 1561646 <https://doi.org/10.1161/01.str.23.2.189>
101. Karttunen V, Alftan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesäniemi YA, et al. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2002;9(6):625–632. PMID: 12453078
102. Vayá A, Ejarque I, Tembl J, Corella D, Laiz B. Hyperhomocysteinemia, obesity and cryptogenic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;47(1):53–58. PMID: 21321408 <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1365>
103. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(5):1069–1075. PMID: 10797167 <https://doi.org/10.1161/01.str.31.5.1069>
104. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology*. 2002;21(3):115–122. PMID: 12006774 <https://doi.org/10.1159/000054808>
105. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993;270(22):2693–2698. PMID: 8133587 <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220049033>
106. Weintraub G, Spreccace G. Paroxysmal atrial fibrillation and cerebral embolism with apparently normal heart. *N Engl J Med*. 1958;259(18):875–876. PMID: 13590468. <https://doi.org/10.1056/NEJM195810302591807>
107. Hassan A, Sham PC, Markus HS. Planning genetic studies in human stroke: Sample size estimates based on family history data. *Neurology*. 2002;58(10):1483–1488. PMID: 12034783 <https://doi.org/10.1212/wnl.58.10.1483>
108. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*. 1998;51(2):452–457. PMID: 9710018 <https://doi.org/10.1212/wnl.51.2.452>
109. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001;56(5):628–634. PMID: 11245715 <https://doi.org/10.1212/wnl.56.5.628>
110. Fukutake T. Young-adult-onset hereditary subcortical vascular dementia: cerebral autosomal recessive arteriosclerosis with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Rinsho Shinkeigaku*. 1999;39(1):50–52. PMID: 10377800
111. Star M, Gill R, Bruzzone M, De Alba F, Schneck MJ, Biller J. Do not forget Susac syndrome in patients with unexplained acute confusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(4):e93–95. PMID: 25680663 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.028>
112. Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997;49(5):1322–1330. PMID: 9371916 <https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1322>
113. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: writing Group IV: imaging. *Circulation*. 2004;109(21):2626–2633. PMID: 15173045 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000128521.02390.72>
114. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Galactosidase a deficiency: fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2001. p.3733–3774.
115. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2):258–263. PMID: 17362993 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.053>
116. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338–346. PMID: 1258533 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014>
117. Manara R, Carlier RY, Righetto S, Citton V, Locatelli G, Colas F, et al. Basilar Artery Changes in Fabry Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(5):531–536. PMID: 28126747 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5069>
118. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(6):1096–1101. PMID: 12812932
119. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9499):1794–1796. PMID: 16298216 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67635-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67635-0)
120. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events: Natural History Data From the Fabry Registry. *Stroke*. 2009;40(3):788–794. PMID: 19150871 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526293>
121. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(1):1–16. PMID: 18616624 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01059.x>
122. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(1):16–35. PMID: 3965856
123. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2012;7(9):e44959. PMID: 22984594 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044959>
124. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43(11):3029–3034. PMID: 22996958 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658625>
125. Kim SG, Hong JM, Kim HY, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke*. 2010;41(4):798–801. PMID: 20150545 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571356>
126. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin*. 2003;21(1):167–192. PMID: 12690649
127. Steiner I. Nonbacterial thrombotic endocarditis — a study of 171 case reports. *Cesk Patol*. 1995;29(2):58–60. PMID: 8339326
128. Ojeda VJ, Frost F, Mastaglia FL. Non-bacterial thrombotic endocarditis associated with malignant disease: a clinicopathological study of 16 cases. *Med J Aust*. 1985;142(12):629–631. PMID: 4000038

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Рамазанов Ганипа Рамазанович** кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>
- Магомедов Тимур Абдурахманович** врач-невролог отделения неврологии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-0804-3190>
- Хамидова Лайла Тимарбековна** кандидат медицинских наук, заведующая научным отделением ультразвуковых и функциональных методов исследований ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>
- Рыбалко Наталья Владимировна** доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения ультразвуковых и функциональных методов исследований ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>
- Петриков Сергей Сергеевич** доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>
- Шамалов Николай Анатольевич** профессор, и/о директора ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта МЗ РФ», <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Received on 14.03.2019

Accepted on 24.03.2019

Поступила в редакцию 14.03.2019

Принята к печати 24.03.2019

## Etiology of Cryptogenic Stroke

G.R. Ramazanov<sup>1\*</sup>, T.A. Magomedov<sup>1</sup>, L.T. Khamidova<sup>1</sup>, N.V. Rybalko<sup>1</sup>, S.S. Petrikov<sup>1</sup>, N.A. Shamalov<sup>2</sup>

Department of Emergency Neurology and Rehabilitation

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, the Ministry of Health of Russian Federation

1 b. 10, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russian Federation

\* **Contacts:** Ganipa R. Ramazanov, Head of the Department of Emergency Neurology and Rehabilitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: ramazanovgr@sklif.mos.ru

**ABSTRACT** Ischemic stroke is a heterogeneous syndrome with a plurality of potential etiological factors. The routine diagnosis does not always allow the cause of acute cerebrovascular accident to be found, in such cases we talk about cryptogenic ischemic stroke, which incidence is 20-40%. The category of patients with cryptogenic stroke was first characterized and assigned to a separate group in the database of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke in the USA, and later in the TOAST study. The diagnosis of cryptogenic stroke is usually based on the exclusion of well-known causes of acute cerebrovascular accidents, such as atherosclerosis, cardiac arrhythmias, arterial hypertension. Due to the considerable variability of concepts for cryptogenic stroke, the term ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) appeared in 2014 and formulated criteria which accurately characterized these patients: non-lacunar cerebral infarction by CT and/or MRI, no atherosclerotic lesion stenosing a stroke-associated artery of more than 50%, no sources of high-risk cardioembolism, no other causes of stroke such as dissection of the artery supplying the area of infarction in the brain, migraine, arteritis. Among the potential causes and sources of cerebral embolism in patients with cryptogenic stroke are heart, veins of lower extremities and pelvis, nonstenosing atherosclerosis of brachiocephalic artery, atheroma of aortic arch, paradoxical embolism non-atherosclerotic vasculopathy, monogenic diseases, hypercoagulable states, and others. We should note that there is a lot of studies on the possible causes of cryptogenic stroke in the available literature, but no common approach to classification of etiologic factors and examination algorithms were developed. The high incidence of cryptogenic stroke, the significant heterogeneity of its etiopathogenetic mechanisms and the need for differentiated approaches to the secondary prevention of this type of acute cerebrovascular accident determine the relevance of further studies in this field.

**Keywords:** cryptogenic stroke, paradoxical embolism, open oval window, Fabry disease, aortic atheroma

**For citation** Ramazanov GR, Magomedov TA, Khamidova LT, Rybalko NV, Petrikov SS, Shamalov NA. Etiology of Cryptogenic Stroke. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2019;8(3):302–314. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-3-302-314 (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments** The study had no sponsorship

### Affiliations

Ganipa R. Ramazanov	Head of the Department of Emergency Neurology and Rehabilitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Cand. Med. Sci., ORCID <a href="https://orcid.org/0000-0001-6824-4114">https://orcid.org/0000-0001-6824-4114</a>
Timur A. Magomedov	Neurologist of the Department of Neurology for Patients with Acute Cerebrovascular Accident with ICU, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, <a href="https://orcid.org/0000-0002-0804-3190">https://orcid.org/0000-0002-0804-3190</a>
Layla T. Khamidova	Head of the Scientific Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Cand. Med. Sci., N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, <a href="https://orcid.org/0000-0002-6299-4077">https://orcid.org/0000-0002-6299-4077</a>
Natalya V. Rybalko	Leading Researcher, Scientific Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Dr. Med. Sci., N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, <a href="https://orcid.org/0000-0001-6973-4430">https://orcid.org/0000-0001-6973-4430</a>
Sergey S. Petrikov	Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Professor of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, <a href="https://orcid.org/0000-0003-3292-8789">https://orcid.org/0000-0003-3292-8789</a>
Nikolay A. Shamalov	Deputy Director of the Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke of the Ministry of Health of Russian Federation, Professor, Doctor of Medical Sciences, <a href="https://orcid.org/0000-0001-6250-0762">https://orcid.org/0000-0001-6250-0762</a>