

Kardiogeny udar mózgu u osób młodych

Anetta Lasek-Bal¹, Zofia Kazibutowska²

¹Oddział Udarowy, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca w Katowicach

²Oddział Neurologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca w Katowicach

Postep Kardiol Inter 2012; 8, 2 (28): 138–141

Streszczenie

Udary u osób młodych mają często etiologię kardiogeną. Rodzaj patologii serca i związane z nią ryzyko wystąpienia zatorowości są odmienne w porównaniu z występującymi w późniejszych dekadach życia. Postępowanie w tej grupie chorych powinno obejmować diagnostykę kardiologiczną z uwzględnieniem patologii rytmu oraz strukturalnych chorób serca. U znacznej części młodych pacjentów z udarem mózgu, mimo obszernej diagnostyki, nie udaje się jednoznacznie określić czynnika etiologicznego i ryzyka nawrotu choroby. Warto zwrócić uwagę na nieprawidłowości dotyczące budowy serca, które traktowane są jako patologia umiarkowanego lub niskiego ryzyka, o nieznanej roli w wywoływaniu zaburzeń ukrwienia mózgu. Autorzy dokonali usystematyzowanej analizy chorób serca o ustalonym oraz potencjalnym znaczeniu dla wywołania udaru mózgu u osób młodych. Uwzględniono wyniki najnowszych badań oraz stanowiska ekspertów. W pracy przedstawiono wątpliwości pojawiające się w toku diagnostyki, utrudniające wybór właściwych metod profilaktyki wtórnej udaru mózgu.

Słowa kluczowe: udar, przetrwały otwór owalny, zatorowość kardiogenna

Wstęp

Rozkład czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu wykazuje zależność od wieku. U 20% osób młodych z udarem mózgu wskazuje się na etiologię kardiogeną [1]. Udział chorób serca w wywołaniu niedokrwienia mózgu może być jednak większy z uwagi na fakt, że u około 20–30% pacjentów nie udaje się jednoznacznie ustalić jego przyczyny [1, 2]. Rozpoznanie udaru serc pochodnego dotyczy pacjentów z zatorowym typem udaru kory mózgu lub móżdżku i określoną chorobą serca, bez innych przyczyn udaru mózgu [3]. Ryzyko rozwoju zatorowości mózgowej różni się w zależności od patologii serca. W 1997 roku Welch i wsp. przedstawili klasyfikację przyczyn udaru mózgowego w mechanizmie kardiogenym, dzieląc je na związane z bezwzględny i względnym ryzykiem jego wystąpienia [4]. Do przyczyn bezwzględnego ryzyka wystąpienia zatorowości mózgowej według tego podziału zalicza się: migotanie przedsionków, zwężenie zastawki mitralnej, mechaniczne zastawki serca, wczesny zawał mięśnia sercowego, infekcyjne zapalenie wsierdza, śluzak przedsionka i obecność

skrzepliny w lewej komorze bez współistnienia wyżej wymienionych nieprawidłowości. Klasyfikacja Welcha i wsp. wśród przyczyn względnych kardiogennej zatorowości mózgowej uwzględnia: wypadanie płatków zastawki mitralnej, przetrwały otwór owalny, tętniak przegrody międzyprzedsionkowej oraz odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory. Stopień ryzyka wystąpienia kardiogenego udaru mózgu jest w tych ostatnich przypadkach przedmiotem kontrowersji. Udział zatorowości serc pochodnej w etiopatogenezie udaru mózgu oraz częstość występowania udarów kryptogennych u młodych osób, z uwzględnieniem najnowszych wyników badań [1, 2, 5, 6], przedstawiono w tabeli 1. Częstość występowania udarów mózgu o etiologii sercowo-zatorowej jest podobna w grupie osób młodych i starszych, ale różny jest ich patomechanizm.

Poniżej przedstawiono sytuacje kliniczne związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia kardioembolicznego udaru mózgu u osób młodych. Na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto arbitralnie wiek poniżej 55 lat jako „wiek młody”, co jest zgodne z kryterium przyjętym w większości badań, na które powołują się autorzy.

Adres do korespondencji:

Anetta Lasek-Bal, Oddział Udarowy, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice-Ochojec, tel.: +48 32 359 83 06, faks: +48 32 202 95 92, e-mail: balanett@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 23.02.2012, przyjęta do druku: 28.05.2012.

Tabela 1. Częstość występowania kardiogenego udaru mózgu u osób młodych

Autorzy	Czas badania	Wiek pacjentów [lata]	Liczebność	Zatorowość serc pochodna [%]	Przyczyna nieznaną [%]
Cerrato i wsp., 2004	1994–2011	16–49	273	24	24
Nedeltchev i wsp., 2005	1997–2000	16–45	203	24	33
Varona i wsp., 2007	1974–2002	15–45	272	18	36
Putaalaa i wsp., 2009	1994–2007	15–49	1008	20	33

Przetrwwały otwór owalny

Rozpowszechnienie przetrwwałego otworu owalnego (*patent foramen ovale* – PFO) u osób powyżej 45. roku życia wynosi około 24% [7]. Częstość występowania oraz wielkość przecieku spowodowanego jego obecnością zmniejszają się wraz z wiekiem [8]. Znaczenie obecności PFO dla wystąpienia udaru mózgu nie jest ustalone. Wykazano istotnie większą częstość występowania PFO u młodych pacjentów z udarem mózgu w porównaniu z osobami zdrowymi [9, 10]. Stwierdzono także, że pacjenci z udarem mózgu oraz PFO byli młodsi oraz mieli mniej tradycyjnych czynników ryzyka wystąpienia choroby naczyniowej mózgu w porównaniu z osobami z udarem mózgu bez PFO [11]. Statystyczny związek występowania PFO i udaru mózgu nie budzi wątpliwości, nie oznacza to jednak związku przyczynowo-skutkowego. Ze względu na rozpowszechnienie PFO, choćby na podstawie wyników badań echokardiograficznych, prawdopodobne wydaje się przypadkowe współistnienie PFO z udarem mózgu, które w grupie wszystkich osób chorujących na udar mózgu szacuje się na około 30% [12]. Nie ma zgodności co do związku pomiędzy wielkością przecieku a liczbą zatorów istotnych dla niedokrwienia mózgu oraz czy rozmiar PFO ma znaczenie dla nawrotu udaru mózgu [11, 13]. Takiej zależności nie potwierdziły wyniki wielośrodkowego badania CODICIA w populacji hiszpańskiej [14]. Obecność PFO jest czynnikiem ułatwiającym zatorom paradoksalnym osiągnięcie krążenia mózgowego, co ma uzasadnienie hemodynamiczne, choć w praktyce u większości pacjentów z PFO i udarem mózgu nie udaje się ustalić miejsca powstawania zatorów. Potencjalnym źródłem zatorów mogą być żyły miednicy małej. Prawdopodobne jest także, że mechanizm zatorowości paradoksalnej nie jest najważniejszy, podkreśla się inne patomechanizmy zaburzeń ukrwienia mózgu związane z obecnością PFO, jak zakrzep przyścienny w przegrodzie międzyprzedsionkowej lub w obrębie PFO, co mogą sugerować depozyty fibrynowe stwierdzone podczas zabiegów kardiokirurgicznych. Istnieje teoria sugerująca zwiększoną podatność przedsionków spowodowaną rozciągnięciem ich ściany przez PFO lub tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, w tym niemych klinicznie [15]. W istocie więc to nie PFO, ale spowodowana jego obecnością inna patologia mogłaby być przyczyną zaburzenia krążenia mózgowego [15–18].

Osobnym zagadnieniem pozostaje współwystępowanie PFO oraz zaburzeń układu krzepnięcia u młodych osób

z udarem mózgu. Podkreśla się sumacyjny efekt mutacji czynnika V Leiden lub genu dla protrombiny (G20210A) oraz obecności PFO dla wystąpienia zaburzeń krążenia mózgowego. W badaniach Botto i wsp. oraz Pezzini i wsp. wymienione mutacje występowały istotnie częściej u osób z udarem mózgu oraz PFO w porównaniu z osobami zdrowymi [19, 20]. Zaburzenia krzepnięcia u młodych pacjentów z udarem mózgu mają niewielkie znaczenie, które wzrasta przy obecności innych patologii, np. PFO.

Przetrwwały otwór owalny z towarzyszącym tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej, migreną lub zaburzeniami układu krzepnięcia jest przykładem współdziałania czynników ryzyka wykazujących mały lub wątpliwy potencjał działania, jeśli występują pojedynczo. W systemie klasyfikacyjnym czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu TOAST przetrwwały otwór owalny został zaliczony do patologii związanych ze średnim ryzykiem wystąpienia zatorowości mózgowej [21]. W nowszym systemie A-S-C-O znalazł się wśród przyczyn zatorowości serc pochodnej o niepewnym znaczeniu dla krążenia mózgowego [22].

Analiza czynników ryzyka kryptogennego udaru mózgu u młodych pacjentów w ramach *Helsinki Young Stroke Registry* nie wykazała istotnego znaczenia obecności PFO. Warto jednak zaznaczyć, że częstość tej nieprawidłowości przegrody międzyprzedsionkowej w ponad 1000-osobowej grupie pacjentów była mniejsza niż częstość populacyjna, co autorzy tłumaczą niewystarczającą liczbą poprawnie wykonywanych echokardiografii przezprętykowych [1].

U chorych po udarze niedokrwinnym lub przemijającym ataku niedokrwinnym (*transient ischemic attack* – TIA), u których stwierdzono PFO, uzasadnione jest leczenie antyagregacyjne (klasa IIa, siła zalecenia B). Dostępne dane są niewystarczające, aby ustalić znaczenie leczenia przeciwkrzepliowego (IIb, B) oraz interwencji chirurgicznej (IIb, C) [23]. Obecnie trwają badania z randomizacją porównujące chirurgiczną korekcję PFO oraz leczenie zachowawcze u młodych pacjentów po udarze mózgu. Wstępne wyniki badania CLOSURE 1 nie potwierdziły istotnej przewagi leczenia interwencyjnego nad zachowawczym.

Tętniak przegrody międzyprzedsionkowej

Inną nieprawidłowością przegrody międzyprzedsionkowej jest jej tętniak (*atrial septal aneurysm* – ASA) często współistniejący z PFO, traktowany jak potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia pierwszego oraz nawracającego udaru mózgu [9, 10, 24–26]. Tętniaki często współistnieją z więk-

szymi przeciekami oraz zwiększając tendencję do tworzenia skrzeplin, co mogłoby tłumaczyć nawrotowy charakter objawowej zatorowości mózgowej. W *Helsinki Young Stroke Registry* wśród młodych dorosłych z pierwszym w życiu udarem mózgu obecność ASA stwierdzono u 2%, a współistnienie tętniaka z PFO u 7% pacjentów [1]. Roczne ryzyko nawrotu udaru mózgu u pacjentów przed 55. rokiem życia z PFO oraz ASA w prospektywnym badaniu FOP/ASA wynosiło 4%, podczas gdy przy wyłącznej obecności PFO 0,6% [27]. Wyniki badania PICSS nie potwierdzają istotnego znaczenia wymienionych patologii przegrody międzyprzedsionkowej dla wzrostu ryzyka nawrotu udaru mózgu [28]. Przytoczone badania różniły się zasadami kwalifikacji oraz punktami końcowymi. Warto przytoczyć obserwację, że wśród pacjentów poniżej 55. roku życia z udarem mózgu ASA z towarzyszącą migreną stwierdzono u 34,4% (podczas gdy migrena bez ASA w przedstawionym materiale występowała w 18,5% przypadków) [11]. Prawdopodobny jest efekt wzajemnego wzmocnienia się czynników o potencjalnym znaczeniu zatorowym i hemodynamicznym dla krążenia mózgowego. Większość autorów klasyfikuje ASA w grupie czynników niskiego lub niepewnego ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation* – AF) zwiększa 5-krotnie ryzyko rozwoju udaru mózgu, jest więc poważną przyczyną zatorowości mózgowej. Jak wynika z badań różnych etnicznie populacji, częstość występowania AF wzrasta wraz wiekiem i w każdym jego przedziale przeważa u mężczyzn. Wśród osób do 60. roku życia częstość występowania AF szacuje się na 0,1–0,2%, natomiast w grupie osób powyżej 80 lat – 9,1–11% [29–31]. W grupie młodych pacjentów z udarem mózgu w około 4% przypadków wskazuje się na związek choroby z AF. Wśród czynników ryzyka pierwszego w życiu udaru mózgu u pacjentów do 49. roku życia AF stwierdzono u 4,2% osób [1]. W około 1/5 przypadków AF współwystępowało z nieprawidłowością budowy serca, w tym głównie przegrody międzyprzedsionkowej. Uważa się, że wszystkie typy AF (napadowe, przetrwałe lub utrwalone) wiążą się z podobnym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu [32]. Warto wspomnieć o tzw. niemych klinicznie, stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych, zawałach mózgu w przebiegu AF, które mogą być przyczyną zaburzeń kognitywnych [33].

W profilaktyce udaru mózgu u osób z AF zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe (klasa I, siła zalecenia A). U pacjentów, którzy nie są w stanie stosować doustnych antykoagulantów, zaleca się leczenie przeciwpyłkowe (klasa I, siła zalecenia A) [23]. Zamknięcie uszka lewego przedsionka u pacjentów z AF i nawracającymi incydentami mózgowymi mimo terapii przeciwzakrzepowej może być opcją terapeutyczną redukującą ryzyko wystąpienia udaru mózgu i ciężkich powikłań z nim związanych. Znaczenie metod okluzyjnych dla profilaktyki wtórnej udaru mózgu jest obecnie nieustalone.

Infekcyjne zapalenie wsierdzia

Udar mózgu będący następstwem zatorów wegetacjami jest głównym neurologicznym powikłaniem tej choroby serca i występuje u 9–23% chorych [34, 35]. Wśród przyczyn kardiembolicznego udaru mózgu u młodych osób w Helsińskim Rejestrze Udarów Mózgu infekcyjne zapalenie wsierdzia (*infective myocarditis* – IM) stanowiło 3% [1]. Zarówno zawał mózgu, jak i incydent przemijającego niedokrwienia wiążą się z gorszym rokowaniem. W badaniu Anderson i wsp. 42% pacjentów z IM powikłanym udarem mózgu zmarło przed upływem roku od zachorowania [53]. Osoby z udarem mózgu wymagają leczenia przeciwzakrzepowego z wyjątkiem udaru krwotocznego, będącego powodem odroczenia takiej terapii. Obecność powikłań neurologicznych nie jest przeciwwskazaniem do leczenia kardiologicznego. Infekcyjne zapalenie wsierdzia jest stanem wykluczającym zastosowanie dożylniej terapii trombolitycznej w udarze mózgu.

Inne przyczyny kardiembolicznego udaru mózgu u osób młodych

Wśród innych przyczyn kardiogenego udaru mózgu u osób młodych wymienia się kardiomiopatię rozstrzeniową, wady zastawek, świeży zawał serca, hipo- lub akinezę ściany lewej komory serca, śluzaka przedsionka oraz włóknienie wsierdzia w przebiegu hipereozynofilii [1, 36]. Incydent mózgowy może być pierwszym objawem klinicznym powikłań zatorowo-zakrzepowych wymienionych chorób serca.

Podsumowanie

Chociaż rodzaj i siła oddziaływania czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu różnią się w poszczególnych dekadach życia, to zatorowość kardiogenna odgrywa niezmiennie istotną rolę. Wysoki odsetek udarów mózgu u młodych pacjentów przypisuje się PFO, natomiast zaburzenia rytmu serca nabierają większego znaczenia u osób powyżej 60. roku życia.

U znacznej części młodych pacjentów z udarem mózgu, mimo szerokiej diagnostyki, nie udaje się jednoznacznie określić czynnika etiologicznego i ryzyka nawrotu choroby. W wielu przypadkach za przyczynę udaru mózgu przyjmuje się patologie niskiego ryzyka, w których sposób postępowania jest nieustalony. Wyniki obecnie prowadzonych badań porównujących leczenie zachowawcze i okluzyjne u pacjentów z patologią przegrody międzyprzedsionkowej pozwolą na wypracowanie optymalnych strategii profilaktyki i terapii udaru mózgu w tej szczególnej grupie chorych.

Piśmiennictwo

1. Putaala J, Metso AJ, Metso TM i wsp. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40: 1195-1203.

2. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D i wsp. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 154-159.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ i wsp. 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: 35-41.
4. Welch KMA, Caplan MR, Reis DJ i wsp. Primer on cerebrovascular diseases. Academic Press, San Diego 1997, 41: 148-162, 177: 719-724.
5. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 191-195.
6. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F. Causes of ischemic stroke in young adults and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol* 2007; 57: 212-218.
7. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA i wsp. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 440-445.
8. Cotter PE, Martin PJ, Belham M. Improved sensitivity of transthoracic contrast echocardiography in the detection of right-to-left shunts. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 578-579.
9. Lechat P, Mas JL, Lascault G i wsp. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-1152.
10. Cabanes L, Mas JL, Cohen A i wsp. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865-1873.
11. Lamy C, Giannesini C, Zuber M i wsp. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002; 33: 706-711.
12. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40: 2349-2355.
13. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T i wsp. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944-948.
14. Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E i wsp. CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008; 39: 3131-3136.
15. Berthet K, Lavergne T, Cohen A i wsp. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000; 31: 398-403.
16. Amarenco P. Underlying pathology of stroke of unknown cause (cryptogenic stroke). *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 Suppl 1: 97-103.
17. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L i wsp. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993; 24: 31-34.
18. Mas JL. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischaemic stroke in young adults. *Eur Heart J* 1994; 15: 446-449.
19. Botto N, Spadoni I, Giusti S i wsp. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007; 38: 2070-2073.
20. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M i wsp. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34: 28-33.
21. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ i wsp. 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: 35-41.
22. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR i wsp. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 502-508.
23. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ i wsp. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-276.
24. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A i wsp. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-465.
25. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R i wsp. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1223-1229.
26. Fox ER, Picard MH, Chow CM i wsp. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 730-736.
27. Mas JL, Arquizan C, Lamy C i wsp. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-174.
28. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR i wsp. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.
29. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
30. Furberg CD, Psaty BM, Manolio T i wsp. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
31. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
32. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-166.
33. Mattle HP. Long-term outcome after stroke due to atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16 Suppl 1: 3-8.
34. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE i wsp. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001; 142: 75-80.
35. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE i wsp. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003; 61: 1341-1346.
36. Sarazin M, Caumes E, Cohen A i wsp. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansoni* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 305-307.