

Anomalie sercowo-naczyniowe jako przyczyna udaru niedokrwienego mózgu w młodym wieku

Konstanty Gurański

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Udar niedokrwieny mózgu u osób młodych występuje znacznie rzadziej w porównaniu z osobami starszymi. Znalezienie przyczyny udaru u młodych dorosłych jest jednak o wiele trudniejsze, co wynika z rzadszego występowania tradycyjnych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka udaru. U około 1/3 chorych nie udaje się jednoznacznie ustalić etiologii udaru pomimo wykonania wielu badań diagnostycznych. Wady wrodzone serca, zwłaszcza z sinicą, należące do czynników ryzyka udaru zatorowego, występują stosunkowo rzadko, większość z nich zostaje rozpoznana już w wieku dziecięcym. O wiele częściej stwierdza się anomalie, takie jak przetrwały otwór owalny lub tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, których związek z udarem niedokrwienym pozostaje niejasny. Stwarza to duże trudności w ustaleniu optymalnego postępowania terapeutycznego, mającego na celu ograniczenie ryzyka kolejnego udaru mózgu.

Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (2): 78–87

Słowa kluczowe: udar niedokrwieny mózgu, wady serca, przetrwały otwór owalny

Wprowadzenie

Udar mózgu dotyczy przeważnie osób starszych, zwłaszcza po 65. roku życia. Udar niedokrwieny przed 45. rokiem życia stanowi zaledwie 5–12% wszystkich udarów, ale jego konsekwencje w po-

staci niesprawności ruchowej oraz zaburzeń poznawczych mają ogromny wpływ na dalsze życie młodej osoby [1–3]. Dlatego istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka udaru, co umożliwia skuteczne leczenie profilaktyczne. U osób młodych i dzieci rzadko spotyka się tradycyjne czynniki ryzyka udaru wieku starszego, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migotanie przedsionków oraz miażdżyca. Większą rolę odgrywają tu czynniki genetyczne (np. wrodzone koagulopatie), zapalne (choroby tkanki łącznej), a także wrodzone lub nabyte anomalie sercowo-naczyniowe, spośród których szczególne zainteresowanie i kontrowersje budzi przetrwały otwór owalny.

Epidemiologia udaru niedokrwienego mózgu u młodych dorosłych

Zapadalność na udar niedokrwieny mózgu u młodych dorosłych (większość badań dotyczyła chorych w wieku 15–45 lat) w krajach zachodnich wynosi 2–11 na 100 000 osób rocznie [2, 4–8, 12, 13]. Ryzyko zachorowania różni się w poszczególnych grupach wiekowych. W badaniu przeprowadzonym przez Putaala i wsp., obejmującym 1008 osób, ryzyko udaru w grupie wiekowej 20–24 lat stanowiło zaledwie 2,4 na 100 000 osób w porównaniu z 32,9 na 100 000 osób u chorych w wieku 45–49 lat [4]. W grupie osób od 20. do 30. roku życia nieznacznie przeważały kobiety, natomiast po 35. roku życia — mężczyźni. Podobnie jak u osób starszych zatorowość sercowopochodna u młodych dorosłych stanowi około 20% przyczyn wszystkich udarów niedokrwienych mózgu w tej grupie wiekowej (tab. 1), przy czym podłoże i mechanizm zatorowości jest w tych przypadkach nieco inny.

Adres do korespondencji: dr n. med. Konstanty Gurański
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel.: 71 734 31 00, faks: 71 734 31 09
e-mail: kguransk@interia.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 2, 78–87
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2011 Via Medica

Tabela 1. Przyczyny udaru niedokrwinnego mózgu u młodych dorosłych

Autor	Badana grupa	Miażdżycza dużych naczyń (%)	Choroba małych naczyń (%)	Zatorowość sercowopochodna (%)	Inna określona etiologia (%)	Nieustalona etiologia (%)
Putaala i wsp. [4]	1008	8	14	20	26	33
Bogousslavsky i wsp. [5]	202	5,4	2,5	21,4	46	22,8
Kristensen i wsp. [6]	107	12,1	4,7	32,7	29,9	20,6
Neto i wsp. [7]	106	8,5	12,5	28,3	34,9	16
Williams i wsp. [8]	116	16	3	14	44	23
Kwon i wsp. [9]	149	20,8	17,4	18,1	26,8	16,8
Chan i wsp. [10]	356	6	8	14	28	44
Lee i wsp. [11]	264	8	22	20	25	26
Nedeltchev i wsp. [2]	203	4	9	24	30	33
Rasura i wsp. [12]	394	12	3	34	28	24
Varona i wsp. [13]	272	20	5	17	22	36
Średnio		11	9	22	30	27

Tabela 2. Przyczyny udaru zatorowego u młodych dorosłych na podstawie wieloośrodkowych badań klinicznych

	Badania					
	Carolei i wsp. [14]	Putaala i wsp. [4]	Nedeltchev i wsp. [2]	Lee i wsp. [11]	Rasura i wsp. [12]	Chan i wsp. [10]
Migotanie przedsionków	9%	14%	2%	11%	3%	4%
Sztuczna zastawka serca	9%	3%	–	–	–	–
Ostry zawał serca	2,5%	3%	2%	–	4%	–
Wady zastawek	9%	–	2%	19%	3%	–
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	2,5%	17%	–	–	–	–
Zapalenie wsierdzia	4%	3%	6%	–	2%	6%
Wrodzone wady serca	2,5%	3%	6%	–	2%	6%
PFO	–	37%	90%	17%	45%	29%
PFO + ASA	–	7%	23%	4%	12%	–
ASA	–	2%	–	6%	16%	–
Wypadanie płatka zastawki mitralnej	35%	< 1% ¹	–	38%	–	6%

¹Z falą zwrotną; PFO (*patent foramen ovale*) — przetrwały otwór owalny; ASA (*atrial septal aneurysm*) — tętniak przegrody międzyprzedsionkowej

U chorych po 65. roku życia główną rolę odgrywa migotanie przedsionków związane z chorobą niedokrwinną serca oraz zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego w przebiegu zawału lub kardiomiopatii rozstrzeniowej. Schorzenia te rzadziej występują u osób młodych, u których częściej stwierdza się wrodzone lub nabyte wady serca (tab. 2) [2, 4, 10–12, 14]. Niejasne jest znaczenie kliniczne często spotykanych anomalii, takich jak przetrwały otwór owalny (PFO, *patent foramen ovale*) lub tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (ASA, *atrial septal aneurysm*). Izolowany PFO

nie jest traktowany jako odrębny czynnik ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu. Obecność towarzyszącej patologii, w postaci przecieku żylnotętniczego, zakrzepicy żył głębokich lub tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej, sprawia, że PFO jest traktowane jako możliwy czynnik ryzyka udaru zatorowego.

Etiopatogeneza oraz czynniki ryzyka udaru zatorowego

Wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy udaru zatorowego. Pierwszy z nich, sercowo-

chodny, związany jest z powstaniem zakrzepu w lewych jamach serca. Przyczynić się do tego mogą zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków), uszkodzenie mięśnia sercowego (np. w przebiegu zawału serca, kardiomiopatii rozstrzeniowej) lub nieprawidłowa praca zastawek serca (wady lub sztuczne zastawki serca). Drugi mechanizm, tak zwany paradoksalny, związany jest z obecnością przecieku żylny-tętniczego (prawy-lewy), wówczas materiał zatorowy przenika do krążenia systemowego z układu żylnego. Zatorowość paradoksalna występuje w przebiegu wad sinicznych serca oraz prawdopodobnie PFO. U osób bez wady serca niewielka ilość materiału zatorowego z układu żylnego wędrująca do krążenia płucnego nie daje zwykle objawów klinicznych zatorowości płucnej. U chorych z wadami sinicznymi nawet drobny zakrzep (do 3–4 mm) przechodzący do krążenia systemowego może być przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu [15]. Dużą rolę w patogenezie udaru u chorych z przeciekiem żylny-tętnicznym odgrywają czynniki sprzyjające powstaniu materiału zatorowego w układzie żylnym. Materiał zatorowy może mieć charakter zakrzepu, ale również może to być zator powietrzny lub tłuszczowy. Dobrze poznane są potencjalne przyczyny zakrzepicy żyłnej. Są to czynniki genetyczne (wrodzone zaburzenia krzepnięcia krwi), choroba nowotworowa, duży zabieg operacyjny, ciąża, niektóre leki oraz długie unieruchomienie. Zakrzepica żylna, zwłaszcza żył miednicy, może mieć charakter bezobjawowy, klinicznie manifestujący się dopiero udarem niedokrwinnym mózgu. Poza zatorowością żylnym materiałem zakrzepowym należy również pamiętać o możliwości zatoru pęcherzykami powietrza podczas dożylnego podawania leków lub w czasie zabiegów chirurgicznych i ortopedycznych (wadom rozwojowym serca mogą towarzyszyć wady kostne kończyn i kręgosłupa) [16].

Wyróżnia się czynniki dużego ryzyka (prawdopodobne) oraz małego ryzyka (możliwe lub niepewne) udaru zatorowego (tab. 3). Obecność dużych czynników ryzyka pozwala z wysokim prawdopodobieństwem rozpoznać udar zatorowy. Należą do nich: migotanie przedsionków, nabyte oraz niektóre wrodzone wady serca, sztuczna zastawka serca, ostry zawał serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa oraz zapalenie wsierdza. Rola czynników małego ryzyka, w związku z ich znacznym rozpowszechnieniem w populacji osób zdrowych, jest niepewna. Do najczęściej spotykanych niepewnych czynników ryzyka udaru zatorowego zalicza się PFO, ASA oraz wypadanie płatków zastawki mitralnej.

Tabela 3. Czynniki ryzyka udaru zatorowego

Duże	Małe
Sztuczna zastawka mitralna	Przetrwwały otwór owalny
Stenoza zastawki mitralnej	Wypadanie płatków zastawki mitralnej
Migotanie przedsionków	Tętniak przegrody międzyprzedsionkowej
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	Akineza/dyskineza lewej komory serca
Zapalenie wsierdza	
Ostry zawał serca	
Obecność skrzepliny w lewych jamach serca	
Śluzak przedsionka	

W tej grupie chorych dopiero po wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn udaru (czyli typowych czynników ryzyka udaru zakrzepowego lub zatokowego) można rozpoznać możliwy udar zatorowy.

Obraz kliniczny udaru zatorowego

Pewne objawy kliniczne oraz radiologiczne występują częściej w przebiegu udaru zatorowego niż zakrzepowego i ich obecność powinna skłaniać do poszukiwania anomalii sercowo-naczyniowych. Zauważono, że udar zatorowy zwykle manifestuje się nagłym początkiem (< 5 min) lub szybką regresją deficytu neurologicznego [17]. Objawy udaru poprzedzone mogą być manewrem Valsalvy (schyłanie się, kaszel), co sugeruje zatorowość paradoksalną. Zaburzenia funkcji korowych, takie jak afazja (globalna lub Wernickego, zwłaszcza bez niedowładów kończyn), zespół zaniedbywania połowiczego, niedowidzenie połowicze oraz zaburzenia świadomości częściej występują w udarach zatorowych [18, 19]. Do typowych cech radiologicznych udaru zatorowego należą: korowa lokalizacja zawału, mnogie ogniska niedokrwienne, zwłaszcza w różnych obszarach unaczynienia, zawał mózdzku oraz wtórne ukrwotoczenie zawału [20, 21]. Obecność z kolei drobnych ognisk zatokowych przemawia przeciwko zatorowemu pochodzeniu udaru [22].

Szczególne postaci anomalii sercowo-naczyniowych i ich znaczenie kliniczne

Wady wrodzone serca

Wady wrodzone serca lub dużych naczyń występują z częstością 6–8 na 1000 żywo urodzonych noworodków [23, 24]. Za ich przyczynę uznaje się czynniki zewnętrzne o charakterze teratogennym

Tabela 4. Podział wad wrodzonych serca

<p>Wady z sinicą i przeciekiem żylnno-tętnicznym (prawo-lewym)</p> <p>Tetralogia Fallota</p> <p>Przełożenie wielkich pni tętnicznych</p> <p>Atrezja tętnicy płucnej</p> <p>Atrezja zastawki trójdzielnej</p> <p>Anomalia Ebsteina</p> <p>Zespół hipoplazji lewego serca</p> <p>Wspólny pień tętniczy</p> <p>Wady bez sinicy</p> <p>Z przeciekiem tętniczo-żylnym (lewo-prawym):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ubytek międzykomorowy • ubytek międzyprzedsionkowy • ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej • przetrwały przewód tętniczy <p>Bez przecieku tętniczo-żylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwężenie pnia płucnego • koarktacja aorty • zwężenie lewego ujścia tętniczego

oraz genetyczne. Do czynników teratogennych zalicza się zakażenia (np. różyczka), nadużywanie alkoholu przez matkę, zażywane przez nią leki (zwłaszcza przeciwpadaczkowe), przewlekłe choroby matki (np. cukrzyca). Wada wrodzona serca może być jednym z elementów schorzenia uwarunkowanego genetycznie, takiego jak zespół Downa, zespół Turnera lub zespół Williama-Beurena. Wady wrodzone serca dzielą się na siniczne z przeciekiem żylnno-tętnicznym (prawo-lewym) oraz bez sinicy z przeciekiem tętniczo-żylnym (lewo-prawym) lub bez (tab. 4).

Wspólną cechą wad sinicznych jest obecność przecieku żylnno-tętniczego. Klinicznie objawia się on sinicą, upośledzeniem tolerancji wysiłku, dusznością oraz niewydolnością prawokomorową serca. Wysokie ryzyko udaru zatorowego wiąże się przede wszystkim z wadami sinicznymi, co wynika z obecności przecieku żylnno-tętniczego, który umożliwia zatorowość paradoksalną [15, 25–28]. W porównaniu z wadami sinicznymi inne wady wrodzone serca rzadko są przyczyną udaru zatorowego. W analizie retrospektywnej — 23 153 chorych z wrodzonymi wadami serca — udar mózgu w wywiadzie stwierdzono u 2% chorych ze średnią wieku 37 lat [29]. Częstość występowania udaru była powyżej średniej u chorych z wadami sini-

czymi (23,3%), zespołem Eisenmengera (5,1%), po operacji Fontany (4,1%), z przełożeniem wielkich pni tętnicznych (3,2%) oraz po wszczepieniu sztucznej zastawki serca (3,3%). Kolejnym ważnym czynnikiem udaru zatorowego u chorych z wadami wrodzonymi serca jest brak rytmu zatokowego; w tej grupie chorych udar wystąpił u 1/4 chorych. U 11% chorych udar niedokrwienny miał związek z zabiegiem kardiochirurgicznym. Engelfriet i wsp. w grupie 4110 chorych z wadami wrodzonymi serca stwierdzili przebyty udar niedokrwienny mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*) — u 4% chorych [30]. Podobnie jak w analizie Hoffmanna i wsp. [29] największą grupę ryzyka stanowiły osoby z wadami sinicznymi. Inne towarzyszące patologie układu sercowo-naczyniowego (migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze), układu krzepnięcia (nadmierna lepkość krwi w przebiegu erytrocytozy) oraz anemia z niedoboru żelaza również mogą mieć istotne znaczenie w patogenezie udaru.

U chorych z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej, który jest jedną z najczęstszych wad wrodzonych serca, rzadko dochodzi do udaru zatorowego [31]. Uważa się, że większe znaczenie w patogenezie udaru w przebiegu tej wady ma towarzyszące migotanie przedsionków. Charakterystyczny dla ubytku przegrody międzyprzedsionkowej przeciek tętniczo-żylny może zapobiegać potencjalnej zatorowości paradoksalnej, typowej dla wad sinicznych. W szczególnych sytuacjach może jednak dojść do przejściowej zmiany kierunku przecieku na żylnno-tętniczy, na przykład podczas próby Valsalvy czy innych czynności zwiększających ciśnienie w prawych jamach serca. Inną przyczyną odwrócenia przecieku w przebiegu wad bez sinicy jest rozwój zespołu Eisenmengera. Zespół ten występuje u około 11% chorych z nieleczonej wadami serca z przeciekiem tętniczo-żylnym. Przyczyną odwrócenia przecieku w zespole Eisenmengera jest rosnące nadciśnienie płucne, które wtórnie powoduje wzrost ciśnienia w prawych jamach serca. W przebiegu innych wad z przeciekiem tętniczo-żylnym (ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy) udar mózgu występuje również rzadko. Związane jest to z dużą różnicą ciśnienia między lewymi a prawymi jamami serca, która uniemożliwia nawet przemijającą zmianę kierunku przecieku, co chroni przed zatorom paradoksalnym. Dopiero rozwój zespołu Eisenmengera stwarza ryzyko udaru zatorowego.

Przetrwały otwór owalny i tętniak przegrody międzyprzedsionkowej

Przetrwały otwór owalny, charakteryzujący się obecnością ubytku przegrody międzyprzedsionkowej, zaliczany jest do najczęstszych anomalii rozwojowych serca. Otwór owalny w życiu płodowym umożliwia komunikację pomiędzy prawym a lewym przedsionkiem, dzięki czemu krew z prawego przedsionka trafia bezpośrednio do krążenia systemowego, omijając krążenie płucne. Po urodzeniu, na skutek spadku ciśnienia w prawym przedsionku i wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku, przegrody otworu owalnego zamykają się i do 2. roku życia otwór stopniowo zarasta. U około 1/4 osób otwór owalny nie zamyka się całkowicie, jednak błona otaczająca otwór pełni funkcję zastawki, która się uszczelnia dzięki wyższemu fizjologicznie ciśnieniu w lewym przedsionku, zapobiegając przeciekowi tętniczo-żylnemu. U większości osób przetrwały otwór owalny nie stanowi patologii, jednak w szczególnych sytuacjach może on być czynnikiem sprzyjającym zatorowości paradoksalnej. W przypadku wzrostu ciśnienia w prawym przedsionku (np. w czasie próby Valsalvy, podczas nurkowania oraz przy przewlekłym nadciśnieniu płucnym) może dojść do otwarcia zastawki PFO oraz przecieku żylna-tętniczego pomiędzy prawym a lewym przedsionkiem. Umożliwia to przedostanie się materiału zatorowego z układu żylnego do krążenia tętniczego. W badaniach klinicznych u młodych dorosłych z udarem kryptogennym PFO uwidoczono 4-krotnie częściej (u ok. 40% chorych) niż w grupie kontrolnej oraz u chorych z udarem o ustalonej etiologii [32–34]. Sugeruje to, że właśnie PFO może być u młodych dorosłych jednym z przyczyn udarów dotychczas zaliczanych do etiologii nieustalonej. Z wiekiem znaczenie PFO maleje, co wiąże się z rzadszym jego występowaniem u osób starszych [35]. Nie wszystkie jednak badania jednoznacznie wskazują na związek PFO z udarem mózgu. W dwóch badaniach prospektywnych nie wykazano większego ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu udaru niedokrwiennego mózgu u osób z PFO w porównaniu z grupą kontrolną [36, 37]. Podobnie w kilku badaniach prospektywnych oraz metaanalizie ponad 100 badań klinicznych nie odnotowano większego ryzyka ponownego udaru lub TIA u chorych z PFO w porównaniu z grupą kontrolną [38–40]. Wskazuje to na możliwość udziału innych czynników, niż sama obecność PFO. Wymienia się tu wielkość PFO (ponad 2 mm), spontaniczny przeciek prawo-lewy, ASA, zwiększoną ruchomość zastawki PFO, przetrwałą

zastawkę Eustachiusza (w życiu płodowym kieruje krew do otworu owalnego), zaburzenia krzepliwości krwi [34, 38, 41–47].

Uważa się, że podstawowym mechanizmem powstawania udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z PFO jest zatorowość paradoksalna, pochodząca z układu żylnego w przebiegu zakrzepicy żylnnej, rzadziej w postaci zatoru powietrznego lub tłuszczowego. Związek pomiędzy zakrzepicą żylną, często niemą klinicznie, a udarem mózgu u chorych z PFO wykazano w kilku badaniach. Stollberger i wsp. [48] za pomocą wenografii wykryli zakrzepicę żył głębokich u 57% chorych z PFO i udarem niedokrwiennym mózgu; istotne jest to, że zaledwie u 14% chorych zakrzepica miała charakter objawowy. W badaniu *Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS)* zakrzepicę żył głębokich miednicy stwierdzono 4-krotnie częściej (20% v. 5%) u młodych chorych z udarem kryptogennym, w porównaniu z grupą z udarem o ustalonej etiologii [49]. Również w tym badaniu u większości chorych zakrzepica była niema klinicznie, w związku z tym autorzy sugerują wykonanie badań naczyniowych układu żylnego u wszystkich chorych z PFO i udarem mózgu, które powinny obejmować nie tylko żyły kończyn dolnych, ale również miednicy. Wiadomo, że do zakrzepicy żył głębokich predysponują stany wzmożonej krzepliwości krwi, zarówno wrodzone, jak i nabyte (np. spowodowane przez nowotwory, duże zabiegi chirurgiczne i ortopedyczne, unieruchomienie w łóżku, niektóre leki). Uzasadnione jest poszukiwanie takich przyczyn u chorych z PFO i udarem mózgu. Botto i wsp. [50] wykazali 5-krotnie większe ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u młodych chorych z PFO, którym towarzyszyły wrodzone koagulopatie (mutacja czynnika V typu Leiden, mutacja protrombiny G20210A). Rozważany jest również udział przeciwciściał antyfosfolipidowych oraz innych czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnnej [51, 52]. Poza zatorem paradoksalnym, możliwe jest również powstanie zakrzepu, jako potencjalnego materiału zatorowego miejscowo w okolicy PFO lub ASA. Towarzyszące PFO lub ASA zaburzenia rytmu serca mogą być kolejnym źródłem materiału zatorowego.

Tętniak przegrody międzyprzedsionkowej stwierdza się u 1–4% zdrowych osób, u ponad połowy towarzyszy mu PFO [45, 53–60]. Tętniak przegrody międzyprzedsionkowej prawie 4-krotnie częściej występuje u chorych po przebytym udarze nie-

dokrwiennym mózgu w porównaniu z osobami zdrowymi [61]. Obecność ASA może sprzyjać powstawaniu zakrzepu i tym samym zatorowości sercowopochodnej, ale jest to raczej rzadka przyczyna udaru mózgu. W badaniu z zastosowaniem echokardiografii przezprzełykowej u 195 chorych z ASA zakrzep w jego obrębie uwidoczono zaledwie u dwóch chorych [53]. Towarzyszący ASA przetrwały otwór owalny stwarza większe ryzyko ponownego udaru niedokrwiennego mózgu u młodych dorosłych po przebytych udarach kryptogennym w porównaniu z osobami z izolowanym PFO lub ASA [34, 38, 42, 43]. Zauważono, że PFO współistniejący z ASA ma zwykle większy wymiar oraz większy przeciek, co może tłumaczyć wyższe ryzyko udaru mózgu w tej grupie chorych.

Wypadanie płatków zastawki mitralnej

Wypadanie płatków zastawki mitralnej jest częstym zjawiskiem i stwierdza się je u około 6% zdrowych osób. We wcześniejszych badaniach z użyciem jednowymiarowej echokardiografii, obrazujących serce tylko w jednej wybranej płaszczyźnie, wypadanie płatków zastawki mitralnej wykrywano u około 1/3 młodych dorosłych z udarem niedokrwiennym mózgu [62]. Udoskonalenie techniki badania echokardiograficznego pozwoliło zweryfikować kryteria rozpoznania wypadania płatków zastawki mitralnej, które według najnowszych badań występuje rzadko i nie ma istotnego znaczenia klinicznego w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu, zwłaszcza u osób młodych [63, 64]. Jednak towarzyszący wypadaniu płatków zastawki mitralnej ASA lub pogrubienie płatków zastawki u osób starszych może wiązać się z wyższym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu [59, 65].

Diagnostyka anomalii sercowo-naczyniowych

Badanie EKG najbardziej przydatne jest w diagnostyce zaburzeń rytmu serca, ale również inne nieprawidłowości zapisu wskazujące na chorobę niedokrwienną (przerost lewej komory serca czy zaburzenia przewodnictwa w zakresie lewego przedsionka) mogą mieć istotne znaczenie. Podejrzanie napadowego migotania przedsionków może wymagać wykonania badania Holter-EKG. Badanie holterowskie pozwala wykryć napadowe migotanie przedsionków u około 5% chorych z udarem niedokrwiennym mózgu podczas 24-godzinowego zapisu i u kolejnych 5% podczas stałego tygodniowego monitorowania [66, 67]. Echokardiografia przezklatkowa (TTE, *transthoracic echocardiography*) jest badaniem przesiewowym w kierunku po-

tencjalnego źródła zatorowości sercowopochodnej, ale przy braku klinicznie istotnych zmian w tym badaniu u chorych z udarem o nieustalonej etiologii należy wykonać echokardiografię przezprzełykową (TOE, *transoesophageal echocardiography*). Echokardiografia przezprzełykowa pozwala na lepsze zobrazowanie łuku aorty, lewego przedsionka, przegrody międzyprzedsionkowej, zastawki mitralnej i aortalnej. Szacuje się, że badanie TOE u 30–45% chorych z udarem kryptogennym i prawidłowym wynikiem badania TTE może ustalić potencjalną przyczynę zatorowości sercowopochodnej, w tym zakrzep w lewych jamach serca (u 3,4–17% chorych) lub śluzak przedsionka. O wiele częściej w badaniu TOE stwierdza się czynniki małego ryzyka udaru zatorowego, takie jak blaszki miażdżycowe aorty (18–30%) lub PFO (15–39%) [68–72].

Podanie kontrastu w postaci soli fizjologicznej zawierającej pęcherzyki powietrza z jednoczesnym wykonaniem próby Valsalwy poprawia dokładność badania echokardiograficznego w diagnostyce przecieku żylny-tętniczego w przebiegu wad wrodzonych serca oraz PFO. Niestety technika przezprzełykowa jest badaniem inwazyjnym, nieprzyjemnym dla chorego i mniej dostępnym, dlatego wskazania do jego wykonania należy rozważyć indywidualnie. W piśmiennictwie dyskutowana jest rola TTE i TOE w diagnostyce PFO. Przy zastosowaniu tradycyjnej technologii badanie TTE ma niższą wartość w porównaniu z TOE i nie uwidacznia PFO u ponad połowy chorych [36, 73]. Wprowadzenie obrazowania harmonicznego z poprawą jakości obrazu i możliwością wykrywania pęcherzyków powietrza po podaniu kontrastu znacznie poprawiły diagnostyczną wartość TTE. Badania z ostatnich lat wykazują podobną, a nawet lepszą czułość badania TTE z obrazowaniem harmonicznym oraz trójwymiarowym w porównaniu z TOE w diagnostyce PFO [74–79]. Stosowane w czasie badania TOE znieczulenie oraz obecność sondy w przełyku utrudnia wykonanie próby Valsalwy, co może obniżać wartość diagnostyczną TOE w rozpoznaniu przecieku żylny-tętniczego.

Alternatywą do echokardiografii w diagnostyce przecieku żylny-tętniczego u chorych z PFO jest kontrastowe przezczaszkowe badanie dopplerowskie (C-TCD, *contrast transcranial Doppler*). Główną zaletą tej metody jest nieinwazyjność, nie pozwala ona jednak na bezpośrednią wizualizację otworu owalnego, jego wielkości oraz towarzyszących patologii (np. ASA, zakrzepu w okolicy przegrody międzyprzedsionkowej). Badanie C-TCD charakteryzuje się podobną czułością (ponad 90%) i nieco

mniejszą specyficznością (65–90%) w diagnostyce PFO w porównaniu z TOE [73, 80, 81]. Mniejsza specyficzność wiąże się z fałszywie dodatnim wynikiem u chorych z pozasercowym (np. płucnym) przeciekiem żylny-tętnicznym. Mniejsza czułość badania C-TCD tłumaczona jest brakiem wizualizacji prawego przedsionka, co utrudnia zsynchronizowanie wypełnienia przedsionka kontrastem z próbą Valsalvy.

Leczenie oraz prewencja udaru niedokrwiennego mózgu o etiologii zatorowej

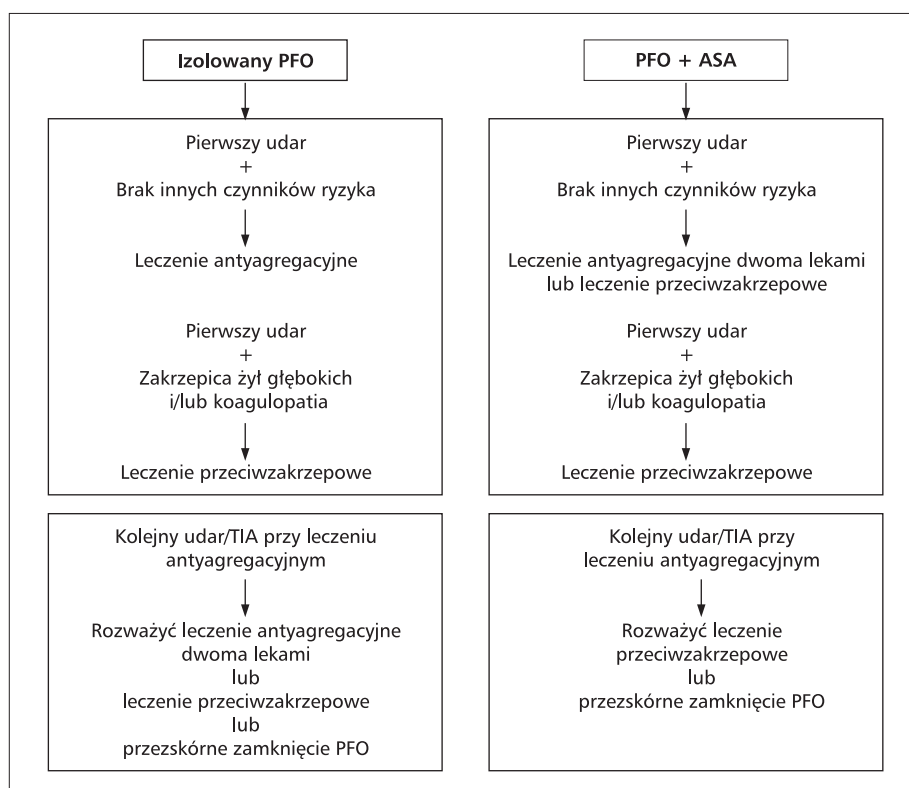
U każdego pacjenta z udarem niedokrwiennym mózgu należy rozważyć leczenie trombolityczne. Analiza podgrupy chorych z udarem zatorowym w badaniu *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) potwierdziła skuteczność rt-PA podanego do trzech godzin od początku udaru; podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Yamagushi i wsp. [82, 83]. Należy jednak pamiętać o większym ryzyku ukrwotoczenia zawału u chorych z udarem zatorowym, zwłaszcza rozległym, stąd ważne jest wykluczenie zaburzeń krzepnięcia u pacjentów stosujących doustne leczenie przeciwzakrzepowe.

Kilka przeprowadzonych dotychczas badań oraz ich metaanaliza nie dostarczyły wystarczających dowodów na stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w postaci heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej u chorych z udarem zatorowym. Leki te nie poprawiają rokowania, zwiększając jednocześnie ryzyko powikłań krwotocznych. Zaleca się jedynie profilaktyczne podawanie heparyny drobnocząsteczkowej u chorych z wysokim ryzykiem żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Większość pacjentów z udarem zatorowym będzie wymagała leczenia przeciwzakrzepowego w celu profilaktyki wtórnej udaru. Uważa się, że u chorych z TIA lub niewielkim udarem leczenie przeciwzakrzepowe można rozpocząć natychmiast po ustaleniu rozpoznania, natomiast u chorych z rozległym udarem niedokrwiennym, w związku z dużym ryzykiem ukrwotoczenia zawału, zaleca się odroczenie leczenia o 1–2 tygodnie.

U młodych chorych z udarem kryptogennym i PFO należy indywidualnie rozważyć wskazania do leczenia farmakologicznego (antyagregacyjnego lub przeciwzakrzepowego) lub zabiegowego (ryc. 1). U chorych z izolowanym PFO ryzyko kolejnego udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA jest niskie i nie różni się istotnie od chorych bez PFO, dlatego wystarczającym w tej sytuacji jest leczenie antyagregacyjne kwasem acetylosalicylowym

w standardowej dawce. Przy stwierdzeniu towarzyszącego ASA, zakrzepicy żył głębokich lub wrodzonych zaburzeń krzepnięcia, należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną, chociaż dotychczasowe badania kliniczne nie wykazały jednoznacznie korzyści takiego postępowania [45]. Podobnie względny, nie poparty wynikami badań randomizowanych, jest zalecenie leczenia przeciwzakrzepowego lub przezskórnego zamknięcia PFO u chorych z udarem nawrotowym. Za przewagą leczenia zabiegowego przemawia metaanaliza 10 otwartych prospektywnych badań obejmujących łącznie 1355 chorych z przezskórnym zamknięciem PFO. Ryzyko nawrotu udaru lub TIA w tej grupie chorych było istotnie niższe w porównaniu z chorymi leczonymi zachowawczo (0–4,9% v. 3,8–12%) [85]. Autorzy metaanalizy podkreślają, że jej wyniki należy traktować z ostrożnością z uwagi na różnice pomiędzy badanymi grupami. Grupa chorych po przezskórnym zamknięciu PFO była młodsza, przeważały w niej kobiety, rzadziej występowały niektóre czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, takie jak palenie tytoniu i cukrzyca.

Leczenie zabiegowe wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań, które na szczęście występują rzadko i dotyczą około 1,5% chorych. Aktualnie przeprowadza się kilka randomizowanych badań klinicznych, które porównują korzyści leczenia zabiegowego z farmakologicznym u chorych z PFO. Wyniki jednego z nich (CLOSURE-I) zostały zaprezentowane w listopadzie 2010 roku na dorocznym spotkaniu *American Heart Association*. Ryzyko kolejnego udaru lub TIA w czasie 2-letniej obserwacji było podobne w obu grupach (po leczeniu zabiegowym — 5,9%, w grupie leczonej zachowawczo — 7,7%; $p = 0,30$), pomimo wysokiego odsetka skutecznego zamknięcia PFO (86,7%). Nie stwierdzono również żadnych korzyści leczenia zabiegowego w podgrupie chorych ze spoczynkowym przeciekiem oraz towarzyszącym ASA. Negatywne wyniki badania CLOSURE-I podważają znaczenie zatorowości paradoksalnej w etiopatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu. Autorzy doniesienia sugerują, że u większości chorych z PFO i udarem kryptogennym, zwłaszcza po nieskutecznym leczeniu zabiegowym, należy poszukiwać innych przyczyn udaru. W najbliższym czasie zostaną zakończone kontrolowane randomizowane badania (RESPECT, CLOSE, REDUCE) porównujące leczenie zabiegowe z farmakologicznym. Być może pozwolą one ostatecznie ustalić właściwy sposób postępowania prewencyjnego u chorych z kryptogennym udarem mózgu i PFO.



Rycina 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych poniżej 55. roku życia z udarem niedokrwiennym i PFO (źródło: [84])

Podsumowanie

Anomalie sercowo-naczyniowe są częstą przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu u młodych dorosłych. Wczesne rozpoznanie udaru zatorowego dzięki nowoczesnym technikom badania echokardiograficznego pozwala wdrożyć odpowiednie leczenie farmakologiczne lub zabiegowe. Nadal wymaga ustalenia postępowanie terapeutyczne u chorych z udarem kryptogennym z towarzyszącym PFO. Prowadzone aktualnie duże randomizowane badania kliniczne powinny ustalić zasady leczenia farmakologicznego lub zabiegowego w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Shriver M., Prockop L. The economic approach to the stroke work-up. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 1993; 6: 74–77.
- Nedelchev K., der Maur T., Georgiadis D. i wsp. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 191–195.
- Bell R. Stroke in young adults. *Intern. Med.* 1995; 16: 39–46.
- Putala J., Metso A., Metso T. 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.
- Bogousslavsky J., Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol. Clin.* 1992; 10: 113–124.
- Kristensen B., Malm J., Carlberg B. i wsp. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702–1709.
- Neto J., Santos A., Fabio S., Sakamoto A. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996; 27: 2016–2019.
- Williams L., Garg B., Cohen M., Fleck J., Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997; 49: 1541–1545.
- Kwon S., Kim J., Lee J., Lee M. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 101: 19–24.
- Chan M., Nadareishvili Z., Norris J. Diagnostic strategies in young patients with ischemic stroke in Canada. *Can. J. Neurol. Sci.* 2000; 27: 120–124.
- Lee T., Hsu W., Chen C., Chen S. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 2002; 33: 1950–1955.
- Rasura M., Spalloni A., Ferrari M. i wsp. A case series of young stroke in Rome. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 146–152.
- Varona J., Guerra J., Bermejo F., Molina J., Gomez de la Camara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur. Neurol.* 2007; 57: 212–218.
- Carolei A., Marini C., Ferranti E., Frontoni M., Prencipe M., Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. The National Research Council Study Group. *Stroke* 1993; 24: 362–367.
- Kurlan R., Griggs R. Cyanotic congenital heart disease with suspected stroke. Should all patients receive antibiotics? *Arch. Neurol.* 1983; 40: 209–212.
- Pham Dang C., Perea Y., Champin P. i wsp. Paradoxical air embolism from patent foramen ovale in scoliosis surgery. *Spine* 2002; 1: E291–E295.
- Minematsu K., Yamaguchi T., Omae T. Spectacular shrinking deficit: rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992; 42: 157–162.
- Hanlon R., Lux W., Dromerick A. Global aphasia without hemiparesis: language profiles and lesion distribution. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 365–369.
- van Horn G., Hawes A. Global aphasia without hemiparesis. *Arch. Neurol.* 1982; 32: 403–406.
- Arboix A., Oliveres M., Massons J., Pujades R., Garcia-Eroles L. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6: 677–683.
- Kittner S., Sharkness C., Sloan M. i wsp. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology* 1992; 42: 299–302.

22. Palacio S., Hart R. Neurologic manifestations of cardiogenic embolism: an update. *Neurol. Clin.* 2002; 20: 179–193.
23. Hoffman J., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Kardiol.* 2002; 39: 1890–1900.
24. Samanek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. *Cardiol. Young.* 2000; 10: 179–185.
25. Iserin L. Cyanotic heart disease in the adult. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2002; 95: 1100–1103.
26. deVeber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29: 567–573.
27. Pellicer A., Cabanas F., Garcia-Alix A., Perez-Higueras A., Quero J. Stroke in neonates with cardiac right-to-left shunt. *Brain. Dev.* 1992; 14: 381–385.
28. Marelli A., Mackie A., Ionescu-Iltu R., Rahme E., Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007 16; 115: 163–172.
29. Hoffmann A., Chockalingam P., Balint O. i wsp. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010; 96: 1223–1226.
30. Engelfriet P., Boersma E., Oechslin E. i wsp. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2325–2333.
31. Shah D., Azhar M., Oakley C., Cleland J., Nihoyannopoulos P. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br. Heart J.* 1994; 71: 224–227.
32. Cujec B., Mainra R., Johnson D. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15: 57–64.
33. Meier B., Lock J. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5–9.
34. Overell J., Bone I., Lees K. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–1179.
35. Fisher D., Fisher E., Budd J., Rosen S., Goldman M. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients: A contrast transthoracic echocardiography study. *Chest* 1995; 107: 1504–1509.
36. Di Tullio M., Sacco R., Sciacca R. i wsp. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 797–780.
37. Meissner I., Khandheria B., Heit J. i wsp. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J. Am. Coll. Kardiol.* 2006; 47: 440–445.
38. Messe S., Silverman I., Kizer J. i wsp. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 13; 62: 1042–1050.
39. Almekhlafi M., Wilton S., Rabi D. i wsp. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009; 73: 89–97.
40. Feurer R., Sadikovic S., Sepp D. i wsp. Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1339–1345.
41. Rigatelli G., Dell'avvocata F., Giordan M. i wsp. Embolic implications of combined risk factors in patients with patent foramen ovale (the CARPE Criteria): consideration for primary prevention closure? *J. Interv. Cardiol.* 2009; 22: 398–403.
42. 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. *Stroke* 2002; 33: 706–711.
43. Cabanes L., Mas J., 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.
44. Wu L., Malouf J., Dearani J. i wsp. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 950–956.
45. Homma S., Sacco R., Di Tullio M., Sciacca R., Mohr J. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625–2631.
46. Steiner M., Di Tullio M., Rundek T. i wsp. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944–948.
47. De Castro S., Cartoni D., Fiorelli M. i wsp. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407–2413.
48. Stollberger C., Slany J., Schuster I. i wsp. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 461–465.
49. Cramer S., Rordorf G., Maki J. i wsp. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46–50.
50. Botto N., Spadoni I., Giusti S., Ait-Ali L., Sicari R., Andreassi M. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007; 38: 2070–2073.
51. Belvis R., Santamaria A., Marti-Fabregas J. i wsp. Patent foramen ovale and prothrombotic markers in young stroke patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 537–542.
52. Meacham R., Headley A., Bronze M., Lewis J., Rester M. Impending paradoxical embolism. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 438–448.
53. Mugge A., Daniel W., Angermann C. i wsp. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 91: 2785–2792.
54. Hanley P., Tajik A., Hynes J. i wsp. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by twodimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J. Am. Coll. Kardiol.* 1985; 6: 1370–1382.
55. Schneider B., Hanrath P., Vogel P., Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J. Am. Coll. Kardiol.* 1990; 16: 1000–1009.
56. Zabalgoitia-Reyes M., Herrera C., Gandhi D., Mehlman D., McPherson D., Talano J. A possible mechanism for neurologic ischemic events in patients with atrial septal aneurysm. *Am. J. Kardiol.* 1990; 66: 761–764.
57. Pearson A., Nagelhout D., Castello R., Gomez C., Labovitz A. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J. Am. Coll. Kardiol.* 1991; 18: 1223–1229.
58. Silver M., Dorsey J. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1978; 102: 62–65.
59. Mattioli A., Bonetti L., Aquilina M., Oldani A., Longhini C., Mattioli G. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 15: 4–10.
60. Burger A., Jadhav P., Kamalesh M. Low Incidence of Cerebrovascular Events in Patients with Incidental Atrial Septal Aneurysm. *Echocardiography* 1997; 14: 589–596.
61. Agmon Y., Khandheria B., Meissner I. i wsp. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99: 1942–1944.
62. Barnett H., Boughner D., Taylor D., Cooper P., Kostuk W., Nichol P. Further evidence relating mitral valve prolapse to cerebral ischemic events. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 139–144.
63. Orenca A., Petty G., Khandheria B. i wsp. Risk of stroke with mitral valve prolapse in populationbased cohort study. *Stroke* 1995; 26: 7–13.
64. Gilon D., Buonand F., Joffe M. i wsp. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 8–13.
65. Avierinos J., Brown R., Foley D. i wsp. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse. A community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke* 2003; 34: 1339–1345.
66. Jabaudon D., Sztajzel J., Sievert K. i wsp. Usefulness of ambulatory 7-Day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647–1651.
67. Liao J., Khalid Z., Scallan C., Morillo C., O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935–2940.
68. Harloff A., Handke M., Reinhard M. i wsp. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 859–869.
69. de Bruijn S., Agema W., Lammers G. i wsp. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006; 37: 2531–2534.
70. Strandberg R., Martila R., Helenius H. i wsp. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 29–33.
71. Cabral S., Oliveira F., Pereira S. i wsp. Transesophageal echocardiography in the assessment of patients presenting with ischemic cerebral events without previous evidence of a cardiac source of emboli. *Rev. Port. Kardiol.* 2001; 3: 247–258.
72. Gunter R., Fischereder M., Spengel F. Transesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischemia of unknown cause. *Stroke* 1996; 27: 691–694.
73. Zito C., Dattilo G., Oreto G. i wsp. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography* 2009; 26: 495–502.

74. Trevelyan J., Steeds R. Comparison of transthoracic echocardiography with harmonic imaging with transoesophageal echocardiography for the diagnosis of patent foramen ovale. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 613–614.
75. Clarke N., Timperley J., Kelion A., Banning A. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur. J. Echocardiogr.* 2004; 5: 176–181.
76. Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P. i wsp. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 461–476.
77. Monte I., Grasso S., Licciardi S., Badano L. Head-to-head of real-time three-dimensional transthoracic echocardiography with transthoracic and transesophageal two-dimensional contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 245–249.
78. Maffe S., Dellavesa P., Zenone F. i wsp. Transthoracic second harmonic two- and three-dimensional echocardiography for detection of patent foramen ovale. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 57–63.
79. González-Alujas T., Evangelista A., Santamarina E. i wsp. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011; 64: 133–139.
80. Souteyrand G., Motreff P., Lusson J.R. i wsp. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006; 7: 147–154.
81. Droste D., Kriete J.-U., Stypman J. i wsp. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 1999; 30: 1827–1832.
82. The National Institutes of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
83. Yamagushi T., Hayakawa T., Kiuchi H. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 1999; 3: 269–272.
84. McCabe D., Rakhit R. Anti-thrombotic and interventional treatment options in cardioembolic transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 14–24.
85. Khairy P., O'Donnell C., Landzberg M. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 753–760.