

# Kardioembolijski moždani udar

## Cardioembolic Stroke

ZDRAVKA POLJAKOVIĆ

Zavod za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne bolesti, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Moždani udar jedno je od najčešćih neuroloških oboljenja, ali i jedna od najčešćih nezaraznih bolesti uopće. Podaci govore o otprilike 26 milijuna osoba svake godine koje obole od moždanog udara u svijetu te navode moždani udar kao drugi uzrok smrtnosti i prvi uzrok invaliditeta kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj. Prema još uvijek važećoj definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, moždani udar nastaje uslijed naglog prekida moždanoga krvotoka koji dovodi do razvoja žarišnih neuroloških simptoma u trajanju od najmanje 24 sata. Gledajući etiološki, kardioembolijski moždani udar je, prema današnjim saznanjima, odgovoran za najmanje 25 – 30 % svih ishemijskih moždanih udara. Učestalost je ovisna o dobi bolesnika (značajno je veća učestalost kardioembolijskih moždanih udara u starijih bolesnika), ali i razini dijagnostičke obrade. Štoviše, prema epidemiološkim studijama čini se da će broj kardioembolijskih moždanih udara sljedećih desetljeća i dalje rasti. Osnova terapijskog pristupa u sekundarnoj prevenciji kardioembolijskoga moždanog udara je primjena antikoagulantnih lijekova. Iako nema dileme oko potrebe za antikoagulantnom terapijom, odluka kada će se antikoagulantni lijekovi nakon moždanog udara uvesti u terapiju, još je uvijek predmet rasprave. Nadalje, iako su direktni oralni antikoagulantni lijekovi prekretnica antikoagulantne terapije uopće, uspostavljanje ravnoteže između dobrog terapijskog učinka cijele ove grupe lijekova i povećanog rizika hemoraških komplikacija do kojeg oni dovode još uvijek u kliničkim okolnostima može biti neizvjesno. U zaključku, ishod liječenja kardioembolijskoga moždanog udara ovisit će o mogućnosti i brzini primjene rekanalizacijske terapije, a uspjeh sekundarne prevencije kardioembolijskoga moždanog udara o učinkovitosti antikoagulantne terapije te pratećim komorbiditetima.

**KLJUČNE RIJEČI:** moždani udar, kardioembolija, fibrilacija atrijska, antikoagulantna terapija

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Stroke is one of the most frequent neurological diseases, but also one of the most frequent non-communicable diseases generally speaking. Every year about 26 million people suffer from stroke, and epidemiological data tell us that strokes still hold second place in mortality worldwide. Furthermore, stroke-related disability is the leading of all disabilities in the world and in Croatia as well. According to the valid definition of stroke by the World Health Organization, it develops after a sudden break of cerebral circulation which leads to focal neurological deficit lasting for at least 24 hours. Considering etiology, cardioembolic stroke is responsible for at least 25-30% of all strokes, depending on age (more cardioembolic strokes develop with older age) and the level of diagnostic work-up. Furthermore, it seems that the incidence of cardioembolic stroke in the next decades is going to rise. Anticoagulation is essential in secondary prevention of cardioembolic strokes and although there is no doubt for the need of this therapy after cardioembolic stroke, the timing of introducing it after a stroke is still a matter of discussion. Another problem is also a balance between the benefit of therapy in stroke prevention and the hemorrhagic risk due to therapy, in spite of the fact that direct oral anticoagulant drugs generally changed the philosophy of anticoagulant therapy. In the end, functional outcome for the patients after cardioembolic stroke will depend on the possibility of recanalization therapy, and secondary prevention on efficacy of anticoagulation therapy and comorbidity.

**KEY WORDS:** stroke, cardioembolic stroke, atrial fibrillation, anticoagulation



### Moždani udar

Moždani udar jedan je od najčešćih neuroloških oboljenja, ali i jedna od najčešćih nezaraznih bolesti uopće (1). Podaci govore o otprilike 26 milijuna osoba svake godine koje obole od moždanog udara u svijetu (1), a statistički podaci i nadalje navode moždani udar kao drugi uzrok smrtnosti i prvi uzrok invaliditeta kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj (2). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, moždani udar je nagli prekid moždanoga krvotoka koji dovodi do nastanka žarišnih neuroloških simptoma u trajanju od najmanje 24 sata (3). Za razliku od tranzitorne ishemijske atake, koju ne ubrajamo u podvrstu moždanih udara, moždani će udar dovesti do ireverzibilnoga funkcionalnog i morfološkog oštećenja moždanih stanica, odnosno do smrti neurona

uslijed prekida dovoda krvi, a time i esencijalno potrebnih energenata (3). Ovisno o načinu nastanka, moždani udar dijelimo u dvije velike skupine: ishemijski moždani udar, koji je posljedica okluzije krvne žile vrata ili mozga te čini oko 75 % svih moždanih udara, te hemoragijski moždani udar. U podjeli moždanih udara postoje dva osnovna oblika hemoragijskih moždanih udara, a to je intracerebralno krvarenje, odnosno krvarenje u područje moždanog parenhima koje obuhvaća oko 10 – 15 % svih moždanih udara, te subarahnoidalno krvarenje, odnosno krvarenje u područje moždanih ovojnica koje zauzima preostalih 10 % svih oblika moždanih udara (1). Zajednička poveznica svih navedenih oblika jest vaskularna etiologija bolesti čiji je rezultat naglo nastali i trajni poremećaj perfuzije mozga.

## Etiologija ishemijskih moždanih udara

U cilju prevencije recidiva moždanog udara (što je i osnovni cilj medikamentozne terapije nakon moždanog udara jer je recidiv u pravilu klinički teži oblik) u dijagnostičkom je postupku potrebno sa što većom sigurnošću otkriti etiologiju ovoga vaskularnog incidenta. Najraširenija je klasifikacija u pokušaju standardizacije različitih etiologija TOAST klasifikacija (engl. *Trial of Org 10172 in the Acute Stroke Treatment*) koja je razvijena ranih devedesetih (4). Moždani udar je sukladno toj klasifikaciji kategoriziran u pet kategorija: moždani udar uslijed bolesti velikih krvnih žila (ateroskleroza velikih krvnih žila), moždani udar uslijed bolesti malih krvnih žila (engl. *small vessel disease*, SMD), kardioembolijski moždani udar (moždani udar kao posljedica embolusa iz srca), moždani udar drugih rjeđih uzroka i moždani udar nepoznatog uzroka (5). Posljednja kategorija je, naravno, najheterogenija te je ponekad posljedica i nedovoljne dijagnostičke obrade ili pak postojanja više mogućih uzroka moždanog udara. Taj je razlog danas sve učestaliji zahvaljujući brojnim dijagnostičkim mogućnostima čime se u iste osobe otkriva nekoliko mogućih etioloških čimbenika kada je odluka o onom koji je uzrokovao upravo ovaj incident ponekad i nemoguća (4). Pritom ne treba zanemariti činjenicu da je recidiv moždanog udara u osobe koja ima više mogućih etiologija logično moguć iz više razloga (6). Postoji nekoliko pokušaja naprednije i sveobuhvatnije klasifikacije. Tim više što razina podudaranja između procjenitelja u slučaju TOAST klasifikacije i nije naročito visoka. Jedna od sljedećih klasifikacija je ASCOD klasifikacija nastala 2013. koja prvenstveno pokušava slijediti upravo filozofiju višestrukih mogućih uzroka moždanog udara te primjenom bodovanja određuje više ili manje vjerojatan uzrok. Klasifikacija usprkos svojoj većoj preciznosti od TOAST klasifikacije nije posebno zaživjela u svijetu kliničara. Jedna od zanimljivih klasifikacija, nastala analizom SPAFIII studije, značajno mjesto u svojim kriterijima daje i neuroslikovnoj dijagnostici kao i brojnim kliničkim parametrima (7). Tako kriterij sigurnoga kardioembolijskog moždanog udara obuhvaća:

1. najizraženiji neurološki deficit već u inicijalnoj fazi moždanog udara
2. anamnezu bez tranzitorne ishemijske atake u najmanje posljednja dva tjedna prije moždanog udara
3. CT ili MR nalaz koji ukazuje na ishemiju veću od 2 cm ili kortikalnu ishemiju, ili kliničke znakove kortikalne lokalizacije
4. angiografski nalaz na kojem nema znakova stenookluzivnih promjena krvnih žila glave i/ili vrata (stenoze veće od 50 %).

Mogući kardioembolijski moždani udar prema toj klasifikaciji mora imati barem jedan od ranije navedenih kriterija pod brojkom 1, 2 ili 3 te uz to zadovoljen kriterij angiografskog nalaza naveden pod brojem 4 (7). Moždani udari koji nisu

kardioembolijske etiologije uključuju lakunarne, aterotrombotske moždane udare i moždane udare drugih etiologija. Za lakunarni moždani udar potrebno je zadovoljiti kriterij kliničke prezentacije lakunarnog sindroma, ili u obliku izoliranoga motoričkoga hemisindroma ili sindroma koji obuhvaća dizartriju i smetnje koordinacije gornjeg ekstremiteta (u engleskoj literaturi *dysarthria-clumsy hand syndrome*, sindrom lakunarnoga moždanog udara prvi je put opisao kanadski neurolog C. Miller Fisher, često udružen i uz ipsilateralnu facioparezu, a u literaturi ponekad nazvan i „ataksijskom hemiparezom“), zatim kriterij dobi starije od 60 godina, pridruženoga komorbiditeta u obliku dijabetesa i/ili hipertenzije, neuroslikovnog nalaza MR mozga i CT mozga učinjenog najmanje nakon 72 sata od MU koji ukazuje subkortikalnu ishemijsku leziju promjera manjeg od 2 cm, a bez nalaza angiografije koji upućuje na vaskulitis ili hemodinamski značajne stenookluzivne promjene. Aterotrombotski moždani udar mora zadovoljiti neuroslikovni kriterij ishemijske lezije koja ne upućuje na lakunarnu te angiografski nalaz koji upućuje na stenookluzivne promjene arterija glave i vrata. Moždani udari koji ne zadovoljavaju gore navedene kriterije smatraju se moždanim udarima drugih ili nepoznatih etiologija. Međutim, koju god klasifikaciju odabrali, značaj etiologije u daljnjem liječenju je neprijeporan (7).

## Kardioembolijski moždani udar

Kardioembolijski moždani udar, prema današnjim saznanjima, odgovoran je za najmanje 25 – 30 % svih ishemijskih moždanih udara, ovisno o dobi bolesnika (značajno je veća učestalost kardioembolijskih moždanih udara u starijih bolesnika), ali i razini dijagnostičke obrade (1, 3, 8). Kada govorimo o dobi, prema nekim studijama svega 14,6 % svih moždanih udara u dobi ispod 65 godina bit će kardioembolijski prema etiologiji. Međutim, u dobi od 85 godina kardioembolijskih će biti čak njih 36 % (9). Osim učestalosti, još dva su osnovna razloga koje taj oblik moždanog udara čine posebno značajnim: prvi je što kardioembolijski moždani udar obično daje puno težu kliničku sliku, a drugi da učestalost kardioembolijskih moždanih udara i dalje raste usprkos činjenici da učestalost moždanih udara u zemljama višeg standarda općenito pada (8). Jedan od razloga tog porasta nije samo starenje populacije već daleko bolja prevencija i terapija čimbenika rizika za ateroskleroza i bolest velikih krvnih žila, i to na prvom mjestu hipertenzije i hiperlipidemije (10). Prema epidemiološkim studijama, čini se da će broj kardioembolijskih moždanih udara sljedećih desetljeća i dalje rasti. Iako se fibrilacija atrijska smatra vodećim uzrokom kardioembolijskih moždanih udara, potrebno je naglasiti da novija istraživanja povezanosti fibrilacije atrijske i kardioembolijskoga moždanog udara upućuju na daleko složeniji patofiziološki mehanizam od pretpostavljene teorije staze krvi unutar aritmije i posljedičnog stvaranja ugruš-

ka u lijevom atriju odakle embolus potom dolazi u distalne krvne žile mozga (8). Ipak, ta se teorija pokazala upitnom u nekoliko ključnih elemenata. Prvi je nepostojanje jasne povezanosti epizoda fibrilacije atrija u slučaju paroksizmalne fibrilacije i razvoja moždanog udara. Nadalje, u barem dvije studije (ASSERT i TRENDS) nije se kontrolom srčanog ritma uspjelo spriječiti razvoj moždanog udara, a i broj kriptogenih moždanih udara kod bolesnika s novootkrivenom fibrilacijom atrija kod kojih je srčani ritam ekstenzivno praćen bio je izrazito nizak (8, 11). Čini se ipak da je u podlozi distalne embolizacije ne samo srčana aritmija već i samo bolesno srce, točnije rečeno atrijska miopatija. Upalne promjene, endotelna disfunkcija, kao i fibrozne promjene mišića u sklopu bolesnoga lijevog atrija, čini se da značajno pridonose trombogenosti te pridonose stvaranju ugruška možda i više nego sama srčana aritmija, odnosno fibrilacija atrija (11). Ako je ta teorija točna, ranija prevencija antikoagulantnim lijekovima već u trenutku otkrivanja miopatskih promjena atrija mogla bi biti izrazito učinkovita kod kardioembolijskih moždanih udara, čak i bez verificirane fibrilacije atrija, prije razvoja same fibrilacije (8). Međutim, kako u ovom trenutku nema načina sigurnog dijagnosticiranja atrijske miopatije, nema niti saznanja o ranijem benefitu moguće prevencije.

## Bolesti srca povezane s kardioembolijskim moždanim udarom

Bolesti srca koje su povezane s kardioembolijskim moždanim udarom možemo podijeliti na nekoliko oblika. Na prvom je mjestu bolest atrija koja se može javiti u obliku aritmija – kao najpoznatiji i najčešći uzrok kardioembolijskoga moždanog udara tu je fibrilacija atrija i to posebno nevalvularna fibrilacija atrija (12). Fibrilacija atrija javlja se u otprilike 5 % osoba starijih od 65 godina, a učestalost značajno raste s dobi. U zapadnim zemljama smatra se da je najviše povezana s preboljelim infarktom srca, odnosno općenito ishemijskom i hipertenzivnom bolesti srca. Ostali predisponirajući čimbenici su hipertireoidizam i alkoholizam. Bolesti srčanih valvula, a posebno mitralne valvule, općenito su u opadanju, stoga je valvularna fibrilacija atrija manje značajna ako gledamo učestalost te aritmije kao uzroka moždanog udara (12). Ipak, treba znati da valvularna fibrilacija atrija povećava rizik za razvoj moždanog udara za oko 17 puta, dok nevalvularna za 2 – 7 puta (13). Bradikardija-tahikardija sindrom („sick-sinus“ sindrom) također je povezana s povećanim rizikom za moždani udar. Kao sljedeća skupina srčanih bolesti su strukturalne bolesti. Na prvom mjestu treba spomenuti otvoreni foramen ovale (PFO). Uloga te strukturalne bolesti poglavito u kriptogenim moždanim udarima je vrlo kompleksna, no svakako je ne treba zanemariti ako se s dovoljnom sigurnošću isključe ostali mogući uzroci (12). Nadalje, tu su bolesti valvula. Čak i ako se ne nađe neki oblik aritmije, bolesti srčanih valvula povećavaju rizik za moždani udar. Tu treba spo-

menuti reumatske bolesti valvula čiji je najčešći predstavnik reumatska mitralna stenoza koja značajno povećava rizik za razvoj moždanog udara te predstavlja indikaciju za antikoagulantnu terapiju. Svakako treba spomenuti i infektivne i neinfektivne endokarditise kod kojih se javlja i moždani udar u otprilike 10 % oboljelih (14). Kalcifikacije valvula, poglavito mitralne valvule, povećavaju rizik za razvoj ishemijskoga moždanog udara za više od 2 puta. Dodatno, 2 – 4 % osoba koje imaju ugrađenu mehaničku srčanu valvulu doživjet će moždani udar, čak i ako su antikoagulirane (12). U sklopu bolesti mitralne valvule treba izdvojiti prolaps mitralne valvule kada rizik moždanog udara i nije toliko visok te bolesnici s navedenim nalazom ne zahtijevaju antikoagulantnu profilaksu. Na kraju, strukturalne i funkcionalne bolesti ventrikla, kao što su ventrikularne ili septalne aneurizme ili ventrikularna hipokinezija, također povisuju rizik od razvoja kardioembolijskoga moždanog udara i to što više što su izraženije, odnosno ejekcijska frakcija niža (12). Na kraju, od srčanih bolesti s povećanim rizikom za razvoj moždanog udara treba spomenuti i infarkt miokarda kada će rizik biti veći ako postoji značajnije oštećenje funkcije lijevog ventrikla ili ventrikularna aneurizma ili muralni tromb. Otprilike 2,5 % bolesnika će nakon infarkta miokarda razviti moždani udar unutar prvih 4 tjedna, a njih 10 % unutar idućih 6 godina (12).

## Patofiziologija kardioembolijskoga moždanog udara

Bez obzira na ranije spomenute nedostatke osnovne teorije razvoja distalne embolizacije kod fibrilacije atrija, danas prihvaćena teorija još uvijek se temelji na Virchowljevu trijasi stvaranja ugruška (13). Staza krvi koja nastaje prilikom akinezije ventrikla ili kod aneurizme, kao i slaba kontraktibilnost atrija u slučaju fibrilacije atrije predispozicija je za stvaranje ugruška. Smatra se također da je rizik embolizacije tako nastalog ugruška u slučaju konverzije fibrilacije u sinus ritam čak i veći. Oštećenje endotela koje često prati valvularne greške te posljedično hiperkoagulabilno stanje, druga je značajna komponenta patofiziologije nastanka ugruška u slučaju valvularne fibrilacije atrija. Iako embolusi nastali u srcu mogu otići u bilo koji dio cirkulacije, u 80 % slučajeva završit će u arterijama glave i vrata, i to njih dvije trećine u prednjoj cirkulaciji. Histološki kardijalni embolus može se sastojati od kolesterola, kalcija, čak i bakterijskih komponenti, ali su njegove osnovne histološke karakteristike manja koncentracija eritrocita, a veća koncentracija fibrina i trombocita. Studije su pokazale da vjerojatnost da tromb nije porijeklom kardijalni značajno raste porastom količine eritrocita u trombu, odnosno pada ako je tromb histološki građen uglavnom od fibrina i trombocita. Stoga histološka analiza ugruška nakon trombektomije može biti diferencijalno dijagnostički značajna metoda utvrđivanja etiologije moždanog udara (13).

## Dijagnostičke metode i biomarkeri u otkrivanju kardioembolijskoga moždanog udara

Klinička slika značajan je, nažalost, ne i odlučujući čimbenik za potvrdu kardioembolijskoga moždanog udara (1). Poremećaj svijesti češće nastupa kod kardioembolijskoga moždanog udara nego kod aterotrombotskoga moždanog udara, a anamnestički podatak o nastupu simptoma tijekom položaja koji mogu odgovarati Valsalvinu manevru također podupire kardioembolijsku etiologiju kao i podatak o epileptičkoj ataci kao inicijalnom simptomu (14). U sklopu dijagnostičke obrade otkrivanja etiologije moždanog udara značajno mjesto zauzima kardiološka obrada koja mora obuhvatiti 12-kanalni EKG, 24-satni Holter EKG kao i ugradbene uređaje detekcije srčanog ritma koji mogu i više mjeseci, pa i godina, pratiti i registrirati promjene srčanog ritma. Od metoda koje ispituju strukturalne promjene srca potrebno je učiniti transtorakalni ultrazvuk za detekciju ventrikularne hipokinezije ili akinezije, aneurizme ili većine valvularnih grešaka. U slučaju potrebe detaljnije vizualizacije indicirano je učiniti transezofagealni ultrazvuk, poglavito u slučaju sumnje na atrijski septalni defekt, otvoreni foramen ovale, aneurizmu atrijskog septuma, ugrušak ili miksom atrijske ugrušak luka aorte ili vegetacije mitralne valvule. Neuroslislikovna obrada uključuje CT mozga i MR mozga. Koliko god je CT mozga zlatni standard dijagnostike u hitnoj službi, MR mozga može dati više informacija o lokalizaciji lezija, bilo klinički manifestnih, bilo supkliničkih, što u slučaju lezija unutar različitih vaskularnih područja može upućivati na kardioembolijsku etiologiju. MR ili CT angiografija nadopuna su neuroslislikovne dijagnostike (15). U sklopu potvrde kardioembolijske etiologije moždanog udara jednu sve veću ulogu imaju i biomarkeri (16). Odgovarajući biomarker mogao bi pomoći u odluci o dodatnoj obradi ili čak omogućiti detekciju osoba s visokim rizikom za kardioembolijski moždani udar. U sklopu mogućih biomarkera svakako treba spomenuti krvne biomarkere miopatije kao što su atrijski natrijuretski peptid (ANP) i moždani natrijuretski peptid (BNP), odnosno njihovi metabolički produkti MRproANP i NTproBNP. Ti se biomarkeri ubrajaju u najčešće korištene u diferencijalnoj dijagnostici kardioembolijskih moždanih udara. Upalni biomarkeri, kao što je CRP ili interleukin-6, markeri su protrombotskih stanja koja mogu biti i uzrok stvaranja ugruška u lijevom atriju. Stoga je i njihov porast važan biomarker u diferencijalnoj dijagnostici kardioembolijskih moždanih udara. Na kraju krvni marker hiperkoagulabilnih stanja kao što je, primjerice, D-dimer, usprkos niskoj specifičnosti, ponekad može biti značajna pomoć u dijagnostičkom procesu. Od ostalih biomarkera potrebno je spomenuti genetske i metaboličke markere kao i specifične elektrokardiografske i ultrazvučne parametre koji su se u sklopu kliničkih studija kao i u retrospektivnim metaanalizi-

zama pokazali korisnima u pokušaju etiološke klasifikacije moždanih udara (17).

## Terapijski pristup kardioembolijskome moždanom udaru

Osnova terapijskog pristupa u sekundarnoj prevenciji kardioembolijskoga moždanog udara je primjena antikoagulantnih lijekova (18). Iako nema dileme oko potrebe za antikoagulantnom terapijom, trenutak uvođenja antikoagulantne terapije nakon moždanog udara još je uvijek predmet rasprave. Osnovni je problem uspostavljanje ravnoteže između dobrog terapijskog učinka te grupe lijekova i povećanog rizika hemoraških komplikacija do kojeg oni dovode. Antikoagulantna terapija temelji se na primjeni antagonista K vitamina, odnosno varfarina, te direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova kao modernijeg oblika oralne antikoagulantne terapije. Antikoagulantni učinak varfarina mjerljiv je laboratorijskim testiranjem parametara koagulacije, odnosno protrombinskog vremena i INR-a (engl. *international normalized ratio*), a ako je lijek u terapijskoj širini, dokazano je visoko učinkovit u sekundarnoj prevenciji kardioembolijskoga moždanog udara, te ujedno široko dostupan i cjenovno pristupačan. Međutim, održavanje varfarina u spomenutoj adekvatnoj terapijskoj koncentraciji izuzetno je individualno zahtjevno, što se tiče doziranja, i nadalje ovisno, kako o ostalim lijekovima tako i o hrani i metabolizmu svake pojedine osobe. Stoga je terapijska učinkovitost, generalno govoreći, itekako upitna. Dodatno, rizik hemoraških komplikacija varfarina nije zanemariv (18, 19). Direktni oralni antikoagulantni lijekovi (DOAK) nova su skupina lijekova od kojih su u Hrvatskoj dostupni dabigatran, rivaroksaban, edoksaban i apiksaban. Ti su lijekovi uspjeli nadvladati nedostatke varfarina, kako predvidljive doze lijeka tako i nuspojava terapije. Dodatno, interakcije DOAK-a s drugim lijekovima i hranom značajno su manje prisutne. Registracija antidota za navedenu skupinu lijekova također je doprinijela sigurnosti njihove primjene. Zbog svega navedenog, današnje smjernice sekundarne prevencije moždanog udara u slučaju nevalvularne fibrilacije atrijske kao uzroka moždanog udara kao prvi izbor preporučuju primjenu DOAK-a (20). U slučaju moždanog udara uslijed drugih razloga kardioembolije, sekundarna prevencija mora se još uvijek provoditi primjenom varfarina, dok se u slučaju nemogućnosti primjene antikoagulantne terapije zbog izrazito visokog rizika hemoraških komplikacija mora pribjeći ciljanim mikrokirurškim kardiološkim zahvatima (20).

## LITERATURA

1. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Mar 9;3(2):76-83. doi: 10.1136/svn-2018-000143.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
3. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011 May;42(5):1489-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602615.
4. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514-526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
5. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514-526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
6. Adams HP Jr, Woolson RF, Clarke WR, Davis PH, Bendixen BH, Love BB i sur. Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Control Clin Trials*. 1997 Aug;18(4):358-77. doi: 10.1016/S0197-2456(97)00012-3.
7. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW i sur. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Jan-Feb;10(1):39-43. doi: 10.1159/000016023.
8. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberg L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990 Jul;40(7):1046-50. doi: 10.1212/wnl.40.7.1046.
9. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
10. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Sep 23;4(5):640-654. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.05.005.
11. Tsvigoulis G, Kargiotis O, Katsanos AH, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T i sur. Clinical and Neuroimaging Characteristics in Embolic Stroke of Undetermined versus Cardioembolic Origin: A Population-Based Study. *J Neuroimaging*. 2019 Nov;29(6):737-742. doi: 10.1111/jon.12660.
12. Lee, CH.: Pathophysiology of Cardioembolism. U: Lee, SH. (eds) *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Stroke Revisited. Springer, Singapore. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-981-10-1430-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-10-1430-7_9). Datum pristupa: 7. 5. 2024.
13. Viltužnik R, Bajd F, Milošević Z, Kocijančič I, Jeromel M, Fabjan A i sur. An Intermodal Correlation Study among Imaging, Histology, Procedural and Clinical Parameters in Cerebral Thrombi Retrieved from Anterior Circulation Ischemic Stroke Patients. *J Clin Med*. 2022 Oct 10;11(19):5976. doi: 10.3390/jcm11195976.
14. Kadowaki M, Tenjin H, Tokuyama T, Kawakatsu T, Kida S, Makita I i sur. Histopathological Composition of Thrombus in Acute Ischemic Stroke May Vary Even Within the Same Patient: A Preliminary Study Examining Clots According to Their Area of Retrieval. *J Neuroendovasc Ther*. 2022;16(1):6-11. doi: 10.5797/jnet.0a.2020-0176.
15. Benson JC, Kallmes DF, Larson AS, Brinjikji W. Radiology-Pathology Correlations of Intracranial Clots: Current Theories, Clinical Applications, and Future Directions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Sep;42(9):1558-1565. doi: 10.3174/ajnr.A7249.
16. Saglietto A, Bertello E, Barra M, Ferraro I, Rovera C, Orzan F i sur. MRI pattern characterization of cerebral cardioembolic lesions following atrial fibrillation ablation. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jan 24;11:1327567. doi: 10.3389/fcvm.2024.1327567.
17. Markus A, Valerie S, Mira K. Promising Biomarker Candidates for Cardioembolic Stroke Etiology. A Brief Narrative Review and Current Opinion. *Front Neurol*. 2021 Feb 25;12:624930. doi: 10.3389/fneur.2021.624930.
18. Zedde M, Pascarella R. Cardioembolic Stroke: A Matter of Prevention. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(1):21. doi: 10.31083/j.rcm2401021.
19. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kőrv J, Lal A i sur. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019 Sep;4(3):198-223. doi: 10.1177/2396987319841187.
20. Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S i sur; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2411-2421. doi: 10.1056/NEJMoa2303048.



## ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Zdravka Poljaković, dr. med.  
Zavod za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne  
bolesti, Klinika za neurologiju  
KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: zdravka.po@gmail.com

## PRIMLJENO/RECEIVED:

7. travnja 2024./April 7, 2024

## PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

29. travnja 2024./April 29, 2024

