

## KALP KÖKENLİ BEYİN EMBOLİSİ

Sinan Aydođdu\* • A. Cemal Özcan\*\* • Turgut Tatlısumak\*\*\*

## ÖZET

Kalp kökenli beyin embolisi (KKBE), beyin infarktlarının en azından 1/6'sının nedenidir. Etiyolojik araştırma tüm beyin infarktlarında ve özellikle de KKBE'sinde önemlidir. Çünkü doğru teşhis ve antikoagulan(AK) tedavi tekrarlama riskini büyük ölçüde düşürecektir. Tekrarladığı takdirde KKBE, diğer beyin infarktlarından daha ağır seyirli ve mortalitesi de daha yüksektir. AK tedavi semptomların ortaya çıkışından 36-48 saat sonra başlatılmalıdır. Önce bilgisayarlı beyin tomografiyle beyin kanamaları ve uygun araştırmalarla diğer AK tedavi kontrendikasyonları ekarte edilmelidir. Eğer emboliye neden olmuş kalp hastalığını iyileştiremiyorsak, hasta sürekli AK tedavi alacaktır. Yenileme riskinin düşük olduğu hallerde, antiagregan ilaçlarla da yetinilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Beyin embolisi, kalp hastalığı, antikoagulan tedavi

## SUMMARY

## Cerebral Embolism Of Cardiac Origin

Cerebral embolism of cardiac origin is responsible for at least 1/6 of all cerebral infarctions. A thorough search for etiology is necessary in all cases with cerebral infarction and especially in those with cerebral embolism of cardiac origin because a concise diagnosis and subsequent anticoagulant therapy are expected to reduce the risk of recurrence to a great extent. In the event of recurrence, cerebral embolism of cardiac origin carries a more severe clinical course and a higher mortality rate when compared to cerebral infarction of other causes. Anticoagulant therapy should be started 36-48 hours after the onset of symptoms. Prior to anticoagulation, cerebral hemorrhage and other contraindications to anticoagulant therapy must be excluded by computerized tomography or other tests where indicated. If the underlying cardiac pathology can not be eliminated, the patient should be kept under lifelong anticoagulant therapy. In cases where the risk of recurrence is low, antiaggregant therapy alone may suffice.

**Key words:** Cerebral embolism, cardiac disease, anticoagulant therapy

Kalp kökenli beyin embolisi (KKBE) tüm beyin infarktlarının 1/6 ila 1/4'ünden sorumludur ve aterosklerozdan sonra en sık beyin infarktı sebebidir<sup>1-2</sup>. Sıklığının bildirilenden daha fazla olduğu sanılmaktadır<sup>2</sup>. Genç hastalarda KKBE diğer nedenlere göre daha fazla ortaya çıkmaktadır. Beyin ve kalp görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerle son 10 yılda KKBE'lerinin tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır.

KKBE'nin en sık sebepleri atrial fibrilasyon, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak protezleri ve romatizmal kalp kapağı hastalığıdır (Tablo 1). Batılı ülkelerde nadir rastlanan romatizmal kalp hastalığı ülke-

mizde öncelikle hatırlanması gereken önemli bir emboli kaynağıdır.

## KKBE'SİNİN AYIRICI TANISINDA NÖROLOJİK İNCELEME

Ağır iskemik beyin felçlerinin 2/3'si kalp kökenlidir<sup>3,4</sup>. Hastaların 1/3'ünde kalbe ait nedenler yanısıra beyin infarktına yol açabilecek diğer etiyolojik sebeplerin de var olması kesin tanıyı güçleştirmektedir. Yine bazı hastalarda klinik bulgular KKBE'sini telkin etmesine rağmen, kaynak tüm ek araştırmalarla bulunamayabilir<sup>2</sup>. Diğer nedenlere bağlı beyin in-

\* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

\*\* Nöroloji Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya

\*\*\* The Medical Center of Central Massachusetts, and The University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts, USA

**Tablo I:** Kalp kökenli beyin embolisi sebepleri

Atrial fibrilasyon
İskemik kalp hastalığı
Kalp kapak protezleri
Romatizmal kalp kapağı hastalığı
Mitral kapak prolapsusu
Mitral anulus kalsifikasyonu
İnfektif endokardit
Hasta sinus sendromu
Aort stenozu
Miksoma
Dilate kardiyomiopati
Paradoksal emboli (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, patent foramen ovale, pulmoner arteriovenoz fistül)
Non-infektif trombotik endokardit
İnteratrial septum anevrizması
Kalp cerrahisi
İnflamatuvar kalp kapağı hastalıkları (lupus eritematosus, sifiliz, Behçet hastalığı)

farkına göre KKBE'sinde mortalitenin daha yüksek olması, tekrarlama riskinin fazlalığı ve uygun tedaviyle bu riskin büyük ölçüde düşürülebilmesi nedeniyle, KKBE'sinin diğer nedenlerden ayrılması büyük önem taşır.

KKBE'sinin diğer beyin infarktlarından ayırıcı tanısı için pratikte faydalı olabilecek bir şema Tablo 2'de özetlenmiştir. Bilgisayarlı beyin tomografisi ve gereğinde manyetik rezonans görüntüleme kalp kökenli embolisinin ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir (Tablo 3)<sup>4</sup>. Serebrovasküler sistemin anjiyografisi KKBE'sinin teşhisinde önemliyse de, her hastada

endike değildir. Anjiyografi kararı hastanın klinik bulgularına göre, fayda ve riski tartılarak verilmelidir.

### KKBE'SİNİN AYIRICI TANISINDA KALP İNCELEMESİ

Kardiyovasküler sistemin anamnezi ve klinik muayenesi, EKG ve göğüs röntgen filmi beyin infarktı olan her hastada rutin olarak yapılmalıdır.

Göğüs filmleri kardiyomegali ve kalp yetmezliğinin teşhisinde yardımcı olurlar. EKG'de kalp infarktları ve aritmiler teşhis edilebilir. Eğer aritmiden şüphe ediliyor ve EKG'de aritmi bulunamıyorsa, 24 saatlik Holter monitörizasyonu aritminin yakalanmasını sağlayabilir.

Transtorakal ekokardiyografi (TTE) sol ventrikülü, mitral ve aortik kapakları iyi göstermesine karşın, daha derinde ve arkada yer alan atrial yapıların incelenmesinde yetersizdir. Transözefagial ekokardiyografi (TOE) ise sol atriumu ve interatrial duvarı iyi gösterir<sup>2</sup>. Bu metod beyin infarktlı hastalarda kardiyak anomalilerin bulunması şansını yükseltmiştir. TOE ile gösterebilen ve emboli kaynağı olabilecek kardiyak anormallikler arasında sol atriumun spontan eko kontrastı, patent foramen ovale, atrial septal anevrizma, sol atrium apendiksini trombusu, mitral kapak anormallikleri, sol ventrikül diskinezileri ve apikal trombusları sayılabilir. Yine TOE ile aorta ar-

**Tablo II:** Kalp kökenli ve aterotrombotik beyin infarktlarının ayırıcı tanısı

Kalp Kökenli	Aterotrombotik
Başlangıçta semptomlar maksimum	Semptomlar yavaş yavaş ağırlaşır
Anamnezde ve fizik muayenede kalp hastalığı bulguları	Kalp hastalığı yok, yaygın ateroskleroz var
TİA anamnezi nadir	TİA sıklıkla anamnezde var
Gündüz ve aktif saatlerde başlar	Sıklıkla gece felç gelir
Karotis stenozu yok veya hafif	Karotis stenozu ileri
Karotis üfürümü nadir	Karotis üfürümü sık
Başka organlarda da emboli olabilir	Başka yerde emboli yok
Değişik arter alanlarında multipl beyin infarktları	Multipl infarkt nadir veya tek arter alanında
Ekokardiyografide emboli kaynağı	Ekokardiyografi negatif
İnfarkt hemorajik transformasyona sıklıkla uğrar	Hemorajik dönüşüm nadir
Anjiyografide nadiren ateroskleroz ve sıklıkla orta serebral arterde tıkanma	Anjiyografide sıklıkla ileri ateroskleroz
Hemiparezisiz hemianopi veya afazi	
Semptömlerin ortaya çıkışında şuur kaybı ve epileptik nöbet	

**Tablo III:** Kalp kökenli serebral emboliyi telkin eden bilgisayarlı beyin tomografisi bulguları

Kortikal beyin infarktı, özellikle infarkt orta serebral arterin kanlandığı bölgede
Değişik arterlerin kanlandığı bölgelerde çok sayıda infarkt
Serebral anjiyografide aterosklerozun yokluğunda orta serebral arterin trombus ile tıkanması
Beyin tomografisinde hiperdens orta serebral arter bulgusu
İnfarktın hemorajik dönüşüm göstermesi

kusu plakları iyi bir şekilde incelenebilir. TOE'nin dezavantajı invaziv olması ve tüm hastalarca tolere edilememesidir. Ancak ciddi komplikasyonlar son derece nadirdir. Hem TTE ve hem de TOE ile kontrast ekonun Valsalva manevrasıyla birlikte kullanılması kalbin sağdan sola şantlarını ortaya çıkarmakta yararlıdır.

Kardiyak emboliden şüphe edilen hastaların hangilerine ekokardiyografi yapılması gerektiği ve hangi metodun seçileceği tartışmalıdır. Endikasyon belirlemeden beyin infarktılı hastaların hepsinde yapılan ekokardiyografi ile ancak çok düşük oranlarda emboli kaynağı bulunabilir<sup>2</sup>. Yaşları 50'nin altında olan tüm beyin infarktılı hastalara ekokardiyografi yapılması savunulmuştur<sup>5</sup>. Bu yaşın üstündeki hastalarda ise ekokardiyografi kararı kliniğe dayanmalıdır. Hastaların klinik bulgularına göre TTE ve TOE arasında tercih yapılabileceği gibi, noninvaziv olması nedeniyle önce TTE yapıp, patoloji gösterilemediği takdirde TOE ile devam edilebilir. TOE ile tüm beyin infarktılı hastalarının yaklaşık %20'sinde, TTE ile gösterilememiş "minör" kardiyak emboli kaynakları bulunmuştur<sup>6</sup>.

#### KALP KÖKENLİ EMBOLİ SEBEBLERİ

Kalp boşluklarının iç duvarlarının ve kalp kapakçıklarının yapısal anormallikleri pıhtı oluşumu için uygun zemin hazırlarlar. Aritmiler, kalp odacığındaki kanın durgunluğuna ve pıhtılaşmasına sebep olurlar (atrial fibrilasyon gibi). Kalp içindeki tümörler üzerinde pıhtı kolayca gelişebilir. Yanısıra tümör parçacıkları da beyin embolisi yapabilir. Sağ kalbe venöz sistemden gelen pıhtılar, sağ kalpten sol kalbe şant olduğu takdirde yine beyin embolisi sebebidir.

#### Atrial Fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF) gençlerde nadir görülür ve yaş ilerledikçe sıklığı artar. 60 yaş civarında tüm

popülasyonun %2'sinde ve 75 yaş civarında da %10'unda rastlanır<sup>7</sup>. AF tüm KKBE'lilerinin yaklaşık yarısından sorumludur<sup>8</sup>. Beyin infarktı riski valvüler AF'da 18 kat ve nonvalvüler AF'da 5 kat artmıştır<sup>9</sup>. Bir otopsi çalışmasında, sağlığında AF teşhisi konmuş kişilerin %15.8'inde sol atrium pıhtısı bulunurken, kontrollerde bu oran %1.7 olarak tesbit edilmiştir<sup>10</sup>. Kronik nonvalvüler AF'lu hastalarda beyin infarktı riski yıl için %5 düzeyindedir<sup>11</sup>. Paroksizmal AF'da beyin embolisi riskinin daha düşük olduğu kabul edilmekle birlikte, son zamanlarda kronik AF ile benzer riski taşıdığı söylenmektedir<sup>12</sup>. AF'lu hastaların %26-45'inde semptomsuz beyin infarktılı bulunmuştur<sup>13,14</sup>. Bu sessiz infarktılı zamanla bu hastaların zihni melekelerinde körelmeye yol açması (multi-infarkt demans) kuvvetle muhtemeldir.

AF'da beyin embolisi riskini arttıran beş önemli faktör vardır:

- Konjestif kalp yetmezliği,
- Hipertansiyon,
- Geçirilmiş tromboembolik atak,
- Sol ventrikül disfonksiyonu
- Sol atrium genişlemesi

Bu faktörlerden 3 veya daha fazlasının AF'lu hastada bulunması senelik beyin embolisi riskini %20'ye yaklaştırır<sup>15,16</sup>. Semptomatik beyin embolisi AF'lu hastaların her yıl %10'unda tekrarlar. Uygun antikoagulan tedavi yapılmayan hastaların ise %13'ünde ilk atakdan sonraki iki hafta içinde tekrarlar. Lone AF'un KKBE'siyle ilişkisi tartışmalıdır. Bu hastalardaki çok düşük beyin infarktı riski sebebiyle antikoagulan tedavi tavsiye edilmez.

AF'da antitrombotik tedavinin esas amacı beyin embolisinin önlenmesidir. AF'lu hastaların bu amaçla ne şekilde tedavi edilmeleri gerektiği tartışmalıdır. Çok sayıdaki büyük çalışma kumadının değişik dozlarda (INR 1.8-4.2) aspirinden daha etkili olduğunu ve beyin embolisi riskini ortalama %64 oranında azalttığını göstermiştir<sup>12,17-22</sup>. Bu çalışmalarda kumadine bağlı kanama komplikasyonu kabul edilebilir oranlardadır. Dolayısıyla, beyin embolisi riski yüksek ve kanama riski düşük hastalarda kumadin, emboli riski düşük ve kanama riski yüksek hastalarda aspirin kullanılması genel olarak benimsenmiştir<sup>23</sup>. INR'yi 2-3 düzeyinde tutacak şekilde antikoagulan tedavi AF da yeterlidir ve hatta bundan daha düşük dozların bile yeterince koruyucu olduğuna dair yayınlar vardır.

### İSKEMİK KALP HASTALIĞI

Sistemik tromboembolizm, miyokard infarktüsünü takip eden ilk aylarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tromboembolizmin gerçek sıklığı sessiz emboliler sebebiyle tam olarak tesbit edilememektedir. Antikoagülan (AK) tedavi verilmeden miyokard infarktüsülerin 1/4'ünde postmortem emboli tesbit edilmiştir<sup>25</sup>. Miyokard infarktüsünü takip eden bir ay içerisinde beyin embolisi riski %2.5 civarındadır<sup>26</sup>. Emboli riski ilk 3 ayda, özellikle ilk 10 gün yüksektir. Düzenli aralıklarla ekokardiyografi yapılarak sol ventrikül pıhtılarının büyük kısmı yakalanabilir. Trombüs oluşumu ve serebral embolizm daha çok anterior miyokard infarktüslerinde görülür. Kalp infarktli hastalarının %9'unda iki hafta içinde sol ventrikülde trombüs gösterilmiştir<sup>27</sup>. Bir başka çalışmada, ön duvar infarktlerinde bu oran %34'e ulaşırken, inferior kalp infarktlerinde sadece %1.5 civarındadır<sup>28</sup>. Serbest hareket eden kalp içi pıhtının emboli riskinin, lümene doğru protrüzyon göstermeyen pıhtıya göre çok yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>29</sup>.

Akut miyokard infarktüsünde her ne kadar subkutan heparin tedavisiyle de olumlu sonuçlar rapor edilmiş ise de klasik tedavi akut anterior transmural miyokard infarktüslerinde intravenöz yüksek doz heparinle başlamak ve 5 ila 7 gün sonra ekokardiyografiyle sol ventrikül içinde pıhtı kitlesi olup olmadığını kontrol etmek şeklindedir. Eğer pıhtı yoksa, heparini kesip aspirinle devam edilir, eğer pıhtı varsa oral AK tedaviyle devam edilmelidir. Anterior Q-miyokard infarktüsü hastalarında eğer şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu veya AF varsa, 3 ay süreyle antikoagulan tedavi verilmesi beyin embolisi riskini düşürecektir<sup>30</sup>. Kronik sol ventrikül apikal anevrizmalarında trombüsün sık olarak bulunduğu gösterilmesine rağmen, infarktüs sonrası 3-6 aylarda embolik komplikasyon riski düşüktür. Bu nedenle kronik sol ventrikül anevrizmalarında antikoagulan tedavi tavsiye edilmez.

### Hasta Sinus Sendromu(HSS)

Beyin embolisi HSS hastalarında siktir<sup>31</sup>. HSS'nun tek etkin tedavisi pacemaker takılmasıdır. Ventriküler pacemaker beyin iskemisi riskini düşürmediği gibi yalnızca ventrikülden uyarı veren pacemaker (DVI) takılan hastalarda atrial fibrilasyon oranı yüksek bulunmuştur<sup>32</sup>. DDD pacemakerlar bu hastalarda en uygun yaklaşım olarak görülmektedir. Aspirinin veya antikoagülanların bu sendromda be-

yin embolisinin önlenmesi üzerindeki etkileri bilinmiyor<sup>32</sup>.

### İnfektif Endokardit

Gelişmiş ülkelerde romatizmal kalp kapağı hastalıklarının azalmasıyla infektif endokardit insidansı da düşmüştür. Ancak, ülkemizde hala sık olarak rastlanmaktadır<sup>33</sup>. Gelişen tedavilere rağmen beyin embolisi riski %15-20 civarında seyretmektedir. Beyin embolilerinin hemen tamamı hastanın gelişinde veya endokarditin teşhisinden sonraki ilk 48 saat içerisinde gözlenir. Tedavi uygun antibiyotiklerdir. İnfeksiyonun antibiyotiklerle kontrol altına alınması emboli riskini hemen sıfırladığından ve bu hastalarda intrakranial kanama riski yüksek olduğundan heparin kullanılmamalıdır. Embolinin tekrarlama antibiyotik tedavisinin etkisizliğine işaret eder.

Protez kalp kapağı infeksiyonlarında beyin embolisi %18 oranında tesbit edilmiştir ve risk mekanik kapaklarda bioprotetiklere göre daha yüksektir. Emboliler infeksiyonun erken fazında meydana gelirler ve antibiyotik tedavisi bunlarda da en etkin tedavidir. Eğer hasta AK tedavi altındaysa, emboli olmadıkça bu tedaviye devam edilmeli, emboli meydana gelirse de, infeksiyon kontrol altına alınana değin AK tedavi kesilmelidir<sup>34</sup>.

### Noninfektif Endokardit (marantik, nonbakteriyel, terminal, verrüköz)

Non-infektif endokardit kanser hastalarının %7'sinde bulunmuştur<sup>35</sup>. En sık mitral ve aortik kapakları tutar<sup>36</sup>. Noninfektif bakteriyel endokardit hastalarının yaklaşık 1/3'ünde beyin embolisi oluşur ve çoğunda multipl emboliler tesbit edilmiştir. Bu infarktlerin yaklaşık yarısı hemorajiktir<sup>36</sup>. Tedavisiyle ilgili yeterli veri yoktur.

### Paradoks Embolizm

Patent foramen ovale genç beyin infarktı hastalarında kontrollere nazaran 4 kat daha sık (%40 ve %10) bulunmuştur. Sebebi bulunamayan beyin infarktı (kriptojenik) vakalarında sıklığı %54'e yükselir<sup>37</sup>. Bacaklarında derin ven trombozu bulunmayan ve beyin infarktı semptomlarının hemen öncesinde Valsalva manevrası yaptığı belirlenemeyen hastalarda etyolojik önemi tartışmalıdır. İnteratrial septumun anevrizması ve mitral kapak prolapsusuyla sıklıkla birlikte bulunur. Patent foramen ovaleden geçen şant miktarının artmasıyla (kontrast ekoda 7'den fazla kabarcığın sağdan sola geçtiğinin gösterilmesi) sistemik embolilerin tekrarlama riskinin arttığı göste-

rilmiştir<sup>38</sup>. Nadir merkezlerde özel bir kateter tekniğiyle foramen ovalenin kapatılması denenmektedir. Hastalara genellikle aspirin tavsiye edilir.

Atrial septal anevrizma, fossa ovalis bölgesindeki interatrial septumun dışı doğru yaptığı bir bombeleşmedir. Otopsielerde %1 oranında rastlanır ve bunu taşıyanlarda beyin infarktı sıklığı yüksek bulunmuştur<sup>39</sup>. Anevrizma içinde pıhtı geliştirebildiği gibi, bu hastalarda aynı zamanda sıklıkla patent foramen ovaleye rastlanır<sup>39</sup>.

#### Spontan Eko Kontrastı

Kalp boşlukları veya damarlar içinde görülen dumansı eko dansitesine verilen isimdir. Etiyolojisi çok açık olmamakla birlikte, kan velositesinin azaldığı durumlarda meydana gelen eritrosit agregasyonunun sebep olduğu düşünülür<sup>40</sup>. AF, mitral stenoz, prostetik mitral kapak ve şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu gibi durumlarla ilişkisi iyi tanımlanmıştır. Küçük retrospektif çalışmalar, spontan eko kontrast bulgusunun artmış sıklıkta tromboembolik komplikasyonla ilişkisini göstermişlerdir<sup>41</sup>. Antikoagülasyonun faydalı olup olmadığı bilinmemektedir.

#### Kalp Miksoması

Tüm kalp tümörlerinin %40 ila %65'ini oluşturan miksoma genellikle sol atriumda gelişir. Gençlerde beyin infarktlarının %1'inden ve tüm popülasyonda 1/750'sinden sorumludur<sup>1</sup>. Ekokardiyografiyle kolaylıkla tanınır. İlk semptom tümör parçacıklarının veya tümör üzerinde gelişen pıhtının yol açtığı beyin embolisi olabilir. Beyin embolisi hastaların 1/4'ünde meydana gelir. Tedavisi cerrahidir ve rekürrensi nadirdir.

#### Dilate Kardiyomiopati

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ileri derecede bozulmuş ve normal koroner arterlere sahip hastalarda (idiyopatik dilate kardiyomiopati) yüksek sıklıkta sol ventrikül pıhtısı oluştuğu ve dolayısıyla embolik komplikasyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Bir otopsi serisinde (152 vaka) dilate kardiyomiopati vakalarının %78'inde ventriküler pıhtı bulunmuştur<sup>42</sup>. Pıhtı oluşumunun patogenezi muhtemelen kalp boşluklarındaki stazdır. Senelik emboli riski %1.4 ila %3.5 civarındadır. Dilate kardiyomiopati AF ile birlikteyse, emboli riski ikiye katlanır. Uzun süreli kumadin tedavisi tavsiye edilmektedir.

#### Kapak Hastalıkları

Romatizmal kalp hastalığı batılı ülkelerde neredeyse ortadan kalkmış ve tüm dünyada azalmaktadır. Ülkemizde ise hala önemli bir sorundur ve atrial fibrilasyondan sonra en sık beyin embolisi nedenidir<sup>33</sup>. Beyin embolisi romatizmal kalp hastalıklarında yaklaşık %20 oranında görülür<sup>1</sup>. Mitral stenozunda risk en yüksektir<sup>1</sup>. Mitral stenozlularda sıklıkla sol atriumda pıhtı kütlesi bulunur. AF'un veya kalp yetmezliğinin varlığında sol atrium pıhtı kütlesi daha sıktır<sup>4</sup>. Sol atrium pıhtısı otopsi serilerinde %15-17 vakada bulunmuştur. Mitral stenozunda senelik beyin embolisi riski %4-5 kadardır ve AF'nun varlığında dörde katlanır<sup>1</sup>. Framingham çalışması mitral stenoz ve AF'nun birlikte bulunduğu hastalarda beyin embolisi riskinin yaş ve cinsiyeti ayarlanmış kontrollere nazaran neredeyse 18 kat fazla olduğunu göstermiştir.<sup>9</sup> Beyin embolilerinin tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle uzun süreli antikoagulan tedavi verilmelidir. Mitral stenozunda sistemik embolik olaylar daha çok AF ile ilişki göstermesine rağmen, sinüs ritmindeki hastalarda da oluşabilir. Sinüs ritmindeki hastalar eğer sistemik embolik olay geçirirse, antikoagüle edilmelidirler. Tromboembolizm bilinen bir komplikasyonu olmasına rağmen, mitral yetmezliğinde özellikle AF yoksa, beyin embolisi riski düşüktür. Mitral kapak prolapsusu (MVP) insanların yaklaşık %3-13'ünde bulunur<sup>4</sup>. Çok sayıda çalışma MVP ile beyin infarktı arasında bir neden-sonuç ilişkisini ileri sürmüştür. Genç beyin infarktı hastalarında MVP sıklığı çok yüksektir<sup>43</sup>. Değişik çalışmaların değişik ekokardiyografik teşhis kriterleri kullanmaları, rapor edilen sıklıkta büyük farklara yol açmakta ve karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır. Aritmiler, infektif endokardit ve patent foramen ovale normal popülasyona nazaran MVP hastalarında daha sıklıkla tesbit edilir. Mitral anulus kalsifikasyonu nadiren beyin embolisi sebebi olabilir, ancak bu ilişki açıkça gösterilememiştir. Genellikle, mitral anulus kalsifikasyonu yaygın aterosklerozun varlığına işaret eder.

Aorta stenozunun insidansı yaşla beraber aortik kapığın kalsifikasyonu sebebiyle artar. Genellikle küçük embolilere neden olur. Serebrovasküler semptomlu hastaların %1'inde ekokardiyografiyle kanıtlanmış aorta stenozu bulunmuştur<sup>44</sup>. Tedavisi konusunda yeterli veri yoktur. Semptomlu şahıslarda antitrombosit ajanlar denenmelidir.

#### Aortik Arkus Ateroması

Arkus aortada gelişen aterosklerotik plakların

trial infarction-results of a cooperative clinical trial. JAMA 1973;225:724-729.

13. Croft PB, Wilkinson M. Carcinomatous neuromyopathy: its incidence in patients with carcinoma of the lung and carcinoma of the breast. Lancet 1963;1:184-188.

14. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal ec-

complications related to cardiac surgery. Neur Clin 1992;10:145-166.

26. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M, for the ECAS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen acti-

162

KALP KÖKENLİ BEYİN EMBOLİSİ

... tedavisi uygun şekilde tabii olmama demans has-

164

KALP KÖKENLİ BEYİN EMBOLİSİ

rilmiştir<sup>38</sup>. Nadir merkezlerde özel bir kateter tekniğiyle foramen ovalenin kapatılması denenmektedir. Hastalara genellikle aspirin tavsiye edilir.

Atrial septal anevrizma, fossa ovalis bölgesindeki interatrial septumun dışı doğru yaptığı bir bombeleşmedir. Otopsilerde %1 oranında rastlanır ve bunu taşıyanlarda beyin infarktı sıklığı yüksek bulunmuştur<sup>39</sup>. Anevrizma içinde pıhtı geliştirdiği gibi, bu hastalarda aynı zamanda sıklıkla patent foramen ovaleye rastlanır<sup>39</sup>.

#### Spontan Eko Kontrastı

Kalp boşlukları veya damarlar içinde görülen dumansı eko dansitesine verilen isimdir. Etiyolojisi çok açık olmamakla birlikte, kan velositesinin azaldığı durumlarda meydana gelen eritrosit agregasyonunun sebep olduğu düşünülür<sup>40</sup>. AF, mitral stenoz, prostetik mitral kapak ve şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu gibi durumlarla ilişkisi iyi tanımlanmıştır. Küçük retrospektif çalışmalar, spontan eko kontrast bulgusunun artmış sıklıkta tromboembolik komplikasyonla ilişkisini göstermişlerdir<sup>41</sup>. Antikoagülasyonun faydalı olup olmadığı bilinmemektedir.

#### Kalp Miksoması

Tüm kalp tümörlerinin %40 ila %65'ini oluşturan miksoma genellikle sol atriumda gelişir. Gençlerde beyin infarktılarının %1'inden ve tüm popülasyonda 1/750'sinden sorumludur<sup>42</sup>. Ekokardiyografiyle kolaylıkla tanınır. İlk semptom tümör parçacıklarının veya tümör üzerinde gelişen pıhtının yol açtığı beyin embolisi olabilir. Beyin embolisi hastaların 1/4'ünde meydana gelir. Tedavisi cerrahidir ve rekürrensi nadirdir.

#### Dilate Kardiyomiyopati

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ileri derecede bozulmuş ve normal koroner arterlere sahip hastalarda (idiyopatik dilate kardiyomiyopati) yüksek sıklıkta sol ventrikül pıhtısı oluştuğu ve dolayısıyla embolik komplikasyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Bir otopsi serisinde (152 vaka) dilate kardiyomiyopatili vakaların %78'inde ventriküler pıhtı bulunmuştur<sup>42</sup>. Pıhtı oluşumunun patogenezi muhtemelen kalp boşluklarındaki stazdır. Senelik emboli riski %1.4 ila %3.5 civarındadır. Dilate kardiyomiyopati AF ile birlikteyse, emboli riski ikiye katlanır. Uzun süreli kumadin tedavisi tavsiye edilmektedir.

#### Kapak Hastalıkları

Romatizmal kalp hastalığı batılı ülkelerde neredeyse ortadan kalkmış ve tüm dünyada azalmaktadır. Ülkemizde ise hala önemli bir sorundur ve atrial fibrilasyondan sonra en sık beyin embolisi nedenidir<sup>33</sup>. Beyin embolisi romatizmal kalp hastalıklarında yaklaşık %20 oranında görülür<sup>43</sup>. Mitral stenozunda risk en yüksektir<sup>44</sup>. Mitral stenozlularda sıklıkla sol atriumda pıhtı kütlesi bulunur. AF'un veya kalp yetmezliğinin varlığında sol atrium pıhtı kütlesi daha sıktır<sup>45</sup>. Sol atrium pıhtısı otopsi serilerinde %15-17 vakada bulunmuştur. Mitral stenozunda senelik beyin embolisi riski %4-5 kadardır ve AF'nun varlığında dörde katlanır<sup>46</sup>. Framingham çalışması mitral stenoz ve AF'nun birlikte bulunduğu hastalarda beyin embolisi riskinin yaş ve cinsiyeti ayarlanmış kontrollere nazaran neredeyse 18 kat fazla olduğunu göstermiştir<sup>47</sup>. Beyin embolilerinin tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle uzun süreli antikoagulan tedavi verilmelidir. Mitral stenozunda sistemik embolik olaylar daha çok AF ile ilişki göstermesine rağmen, sinüs ritmindeki hastalarda da oluşabilir. Sinüs ritmindeki hastalar eğer sistemik embolik olay geçirirse, antikoagüle edilmelidirler. Tromboembolizm bilinen bir komplikasyonu olmasına rağmen, mitral yetmezliğinde özellikle AF yoksa, beyin embolisi riski düşüktür. Mitral kapak prolapsusu (MVP) insanların yaklaşık %3-13'ünde bulunur<sup>48</sup>. Çok sayıda çalışma MVP ile beyin infarktı arasında bir neden-sonuç ilişkisini ileri sürmüştür. Genç beyin infarktı hastalarında MVP sıklığı çok yüksektir<sup>49</sup>. Değişik çalışmaların değişik ekokardiyografik teşhis kriterleri kullanmaları, rapor edilen sıklıkta büyük farklara yol açmakta ve karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır. Aritmiler, infektif endokardit ve patent foramen ovale normal popülasyona nazaran MVP hastalarında daha sıklıkla tesbit edilir. Mitral anulus kalsifikasyonu nadiren beyin embolisi sebebi olabilir, ancak bu ilişki açıkça gösterilememiştir. Genellikle, mitral anulus kalsifikasyonu yaygın aterosklerozun varlığına işaret eder.

Aorta stenozunun insidansı yaşla beraber aortik kapağın kalsifikasyonu sebebiyle artar. Genellikle küçük embolilere neden olur. Serebrovasküler semptomlu hastaların %1'inde ekokardiyografiyle kanıtlanmış aorta stenozu bulunmuştur<sup>44</sup>. Tedavisi konusunda yeterli veri yoktur. Semptomlu şahıslarda antitrombosit ajanlar denenmelidir.

#### Aortik Arkus Ateromasi

Arkus aortada gelişen aterosklerotik plakların

önemli bir beyin embolisi sebebi oluşturduğu son yıllarda gösterilmiştir<sup>45</sup>. Bu plaklar beyin infarktı için bağımsız bir risk faktörüdürler<sup>46</sup>. Aortik arkus plaklarının kalınlığı 4 mm'nin üzerinde ise beyin embolisinin tekrarlama riski yüksektir<sup>47</sup>. Tedavisiyle ilgili tecrübe yoktur.

#### **Kalp Cerrahisi**

Her türlü kalp cerrahisinde beyin embolisi oluşabilir. Koroner arter bypass ameliyatı geçiren hastalarda %5'e varan beyin embolisi komplikasyonu bildirilmiştir. Transkranyal doppler tekniğini kullanan pek çok yeni çalışmada kalp cerrahisi esnasında beyne çok sayıda mikroemboli atıldığı gösterilmiştir<sup>48</sup>.

#### **Protez Kapaklar**

Tromboembolik komplikasyonlar, tüm protez kapak komplikasyonlarının yarısını oluşturur. Tromboembolilerin %80-90'ı beyine gider. Biyoprotetik kapakların yıllık tromboemboli riski aorta kapaklarında %1 ve mitral kapaklarında %2 civarındadır. Aortanın mekanik kapaklarında yıllık tromboemboli riski %4 ve mitral kapak için %5 kadardır<sup>49</sup>. Uygun antikoagülasyon tüm bu riskleri yarıya düşürür<sup>49</sup>. Tüm mekanik kapaklar ömür boyu antikoagülasyon tedavisini gerektirirler. Düşük doz kumadin (INR 2-4) muhtemelen yeterlidir. Daha önce tromboemboli geçirmişlerde, atrial fibrilasyonlular ve mitral kapağı mekanik olanlarda daha yüksek doz kumadin gereklidir, fakat bu dozda kanama komplikasyonu riski de yükselecektir<sup>2</sup>. Biyoprotetik kapaklı hastalarda başka yüksek risk faktörleri yoksa uzun süreli antikoagülasyon tavsiye edilmez, post-operatif 3 aylık antikoagulan tedavisi yeterlidir.

#### **TEDAVİ**

Çok sayıda çalışma, KKBE'sinin ilk iki hafta içerisinde %12 ve üç hafta içerisinde ise %21 oranında tekrarladığını göstermiştir.<sup>1</sup> Antikoagulan (AK) tedaviyle bu oran %2'ye düşer. Eğer beyin embolisi septik sebebiyle değilse, antikoagulan tedavi endikedir. AK tedavi kanama riski taşır. Yüksek yaş, kontrolsüz hipertansiyon, büyük beyin infarktı, heparin aşırı dozu ve başlangıçta heparinin bolus şeklinde verilmesi kanama riskini arttıran faktörlerdir. AK tedavinin önemli kontrendikasyonları arasında kanser, geçirilmiş büyük kanamalar (kanama kaynağı ameliyat edilip çıkartılmamışsa), yeni geçirilmiş büyük ameliyat, açık mide ülseri, kanama diyatezleri, alkolizm,

tedaviyi uygun şekilde takip etmeme, demans, hastanın sık düşme eğiliminde olması, ilaç intoleransı, kontrolsüz hipertansiyon, yüksek yaş, intihar eğilimi sayılabilir.

Klinik olarak kalp sebebiyle beyin infarktı şüphesi kuvvetliyse, negatif ekokardiyografi bulguları hastanın tedavisini etkilememelidir. Pratikte, klinik olarak hemen hemen kesinlikle kalp kökenli olarak sınıflandırılabilir vakalarda, ekokardiyografiyle hemen hiç bir şey gösterilememesi nadir değildir. Bunun muhtemelen sebeplerinden birkaçı şunlar olabilir;

1. Şimdilerde TOE'nin TTE'ye üstün olduğunu biliyoruz. Kontrast kullanılmazsa, patent foramen ovale ve atrial septal defektler gözden kaçacaklardır.

2. Tromboembolizm dinamik bir prosesdir. Beyin infarktılı hastada eğer kalpte trombus gösterilemiyorsa, muhtemelen pıhtı olduğu gibi kalpten kopup bir beyin arterine yerleşmiştir.

3. Embolik materyal küçük olabilir ve gözden kaçabilir.

KKBE'sinin akut fazında AK tedavinin rolünü araştıran çift kör metoduyla yapılmış tek çalışmada, hastaların yarısı hemen hastaneye vardıklarında heparin ve kumadin tedavisine, diğer yarısı ise hastalığın başlangıcından iki hafta sonra AK tedaviye alındılar. İkinci gruptaki hastaların kötü prognozu sebebiyle çalışma etik sebeple yarıda bırakıldı.<sup>50</sup> Diğer taraftan, ilk bir ayda sadece %2 ve üç hafta içerisinde %2.9 gibi çok küçük yenileme riskleri de rapor edilmiştir.<sup>51,52</sup>

KKBE'sine bağlı infarktın sıklıkla iki gün içerisinde hemorajik transformasyona uğraması sebebiyle, bilgisayarlı beyin tomografisini semptomların ortaya çıkışından 1,5-2 gün sonra yapmak uygundur. Eğer beyin tomografisinde kanamaya dönüşüm görülmez ve beyin infarktı çok büyük değilse, AK tedaviyi intravenöz heparin ile ve aynı zamanda ağız yolundan kumadin ile başlatmak uygundur. Kumadin tedavi düzeyine ulaşıncaya, İ.V. heparin kesilir. Süresiz AK tedavinin gerekli olduğu haller, kalp hastalığını iyileştiremediğimiz ve yenileme riski özellikle yüksek olan durumlardır (kronik atrial fibrilasyon, dilate kardiyomyopati, mekanik kalp kapağı, vs.). Süresiz AK tedavinin kanama riski taşıması ve diğer nedenlere bağlı KKBE'sinde uzun süreli AK tedavinin değerinin belirsizliği sebebiyle, bu durumlarda 3 ay sonra AK tedavinin kesilerek antiagregan tedaviyle devam edilmesi önerilebilir.

Eğer bilgisayarlı beyin tomografisinde hemora-



jik veya non-hemorajik fakat geniş infarkt görülür ise, AK tedavisinin başlangıcını 1-2 hafta geciktirmekte fayda vardır. Bu durumda da sadece kumadin ile başlamak yeterlidir.

Eğer hasta kumadin almaktayken KKBE'ne maruz kaldıysa, kimi otörler AK tedaviyi olduğu gibi devam etmeyi, kimileri ise 3-5 günlüğüne kesip, 3-5 gün sonra yeni beyin tomografisi yapmayı ve kanama veya çok geniş infarkt yoksa, tekrar AK tedaviyi başlatmayı önermektedirler.

KKBE hastalarında tedavi ve rehabilitasyon diğer beyin infarktlı hastalardan farklı değildir, ancak kardiyologlar ile daha sıkı işbirliği gerekir.

Beyin infarktının trombolizle tedavisi uzun süredir denenmiş bir yöntemdir. Yakın zamanda yayınlanan biri Avrupa ve diğeri Amerika'dan iki çalışma grubu, t-PA ile tedavi gören hastalarda küçük bir fayda gösterdilerse de, bu tedaviyi geniş hasta gruplarına tavsiye edebilecek sonuçlara ulaşamadılar.<sup>53,54</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Åberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand* 1969; 185:373-379.
2. Almony GT, Lefkowitz J, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant use after myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996;19:357-365.
3. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Boussier MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1994;331:1474-1479.
4. Barnett HJM, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 1980;302:139-144.
5. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, Greco FA, Huberman M, Moore C. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-428.
6. Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Arch Neurol* 1982;39:95-98.
7. Black IW, Hopkins AP, Li LCL, Walsh WF. Left atrial spontaneous echocontrast: A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:398-404.
8. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
9. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986;43:71-84.
10. Chesebro JH, Fuster V. kapakular heart disease and prosthetic heart kapakes. Kitapta: Fuster V, Verstraete M (editörler) *Thrombosis in cardiovascular disorders*. WB Saunders, 1992, Philadelphia, sayfa:191-214.
11. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberst RS, Cairns JA, Joyner C, CAFA Study Co-investigators. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.
12. Cooperative Clinical Trial. Anticoagulants in acute myocardial infarction-results of a cooperative clinical trial. *JAMA* 1973;225:724-729.
13. Croft PB, Wilkinson M. Carcinomatous neuromyopathy: its incidence in patients with carcinoma of the lung and carcinoma of the breast. *Lancet* 1963;1:184-188.
14. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991;22:727-733.
15. Davenport J, Hart RG. Prosthetic kapake endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke* 1990;21:993-999.
16. Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1989;95(suppl. 1):118S-127S.
17. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group: Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
18. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D. The Veterans Affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-1412.
19. Fairfax AJ, Lambert CD, Leatham A. Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder. *N Engl J Med* 1976;295:190-192.
20. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast, and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961-969.
21. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340-2344.
22. Fisher M, Kase ÇS, Stelle B, Mills RM Jr. Ischemic stroke after cardiac pacemaker implantation in sick sinus syndrome. *Stroke* 1988;19:712-715.
23. Fogelholm R, Melin J. Echocardiography in ischaemic cerebrovascular disease. Short report. *Br Med J* 1987;295:305-306.
24. Furlan AJ, Sila CA, Chimowitz MI, Jones SC. Neurologic complications related to cardiac surgery. *Neur Clin* 1992;10:145-166.
25. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M, for the ECAS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen acti-

- vator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1026.
27. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet* 1992;339:589-594.
  28. Hornig CR, Waldecker B, Lammers J, Haberbosch W, Dorn-dorf W. Early recurrences in cardioembolic stroke. *Abstract. Cerebrovasc Dis* 1992;2(PS 1):201.
  29. Johannessen KA, Nordrehaug JE, von der Lippe G, Vollset SE. Risk factors for embolization in patients with left ventricular thrombi and acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988;60:104-110.
  30. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
  31. Khatibzadeh M, Mitusch R, Stierle U, Gromoli B, Sheikhzadeh A. Aortic atherosclerotic plaques as a source of systemic embolism. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:664-669.
  32. Kupper AJF, Verheugt FWA, Pels CA, Galema TW, Roos JP. Left ventricular thrombus incidence and behavior studied by serial two-dimensional echocardiography in acute anterior myocardial infarction: left ventricular wall motion, systemic embolism and oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1514-1520.
  33. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, Loron PH, Theard M, Klimczak M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152.
  34. Özcan C, Özmenoğlu M, Komsuoğlu B, Aydın N, Akyazıcı M, Komsuoğlu S S. Akut iskemik inme hastalarında kardiyak bulgular. VII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 26-30 Mayıs 1990, İzmir, Bildiri Özetleri.
  35. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez GR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-1229.
  36. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-179.
  37. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098-1100.
  38. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG. Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996;93:1262-1277.
  39. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJM. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985;16:950-956.
  40. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340-1355.
  41. SPAF Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Stroke* 1992;23:620-621.
  42. SPAF Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Stroke* 1992;23:621.
  43. Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR, Plotnick GD. Patent foramen ovale: Association between the degree of shunt by contrast transoesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996;131:158-161.
  44. Streifler JY, Furlan AJ, Barnett HJM. Cardiogenic brain embolism: Incidence, varieties, treatment. Kitapdan: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editorler. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Churchill Livingstone, 1992:967-992.
  45. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994;343:687-691.
  46. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-1511.
  47. The Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: A randomized trial. *Stroke* 1983;14:668-676.
  48. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1216-1221.
  49. The National Institute 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.
  50. The Second Report of Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1989;46:727-743.
  51. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
  52. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Dunning AJ, Roelandt J. Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1276-1280.
  53. Weinreich DJ, Burke JF, Pauletto FJ. Left ventricular mural thrombus complicating acute myocardial infarction: long-term follow-up with serial echocardiography. *Ann Intern Med* 1984;100:789-794.
  54. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology* 1978;28:973-977.
  55. Yamanouchi H, Tomonaga M, Shimada H, Matsushita S, Kuramoto K, Toyokura Y. Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke* 1989;20:1653-1656.