

# Zatorowość ośrodkowego układu nerwowego jako powikłanie infekcyjnego zapalenia wsierdza

## *Central nervous system embolism in the course of infective endocarditis*

Maciej Grabowski, Maria Jaworska-Wilczyńska, Urszula Ablewska, Katarzyna Czerwińska-Jelonkiewicz, Elżbieta Abramczuk, Małgorzata Miłkowska, Tomasz Hryniewiecki

Instytut Kardiologii w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47, 1: 53-62  
DOI: 10.5114/ninp.2013.32939

### Streszczenie

Pomimo postępu, jaki dokonał się w diagnostyce i terapii wad serca, częstość występowania infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) pozostaje na podobnym, stałym poziomie. Choroba ta nadal jest obciążona dużą śmiertelnością szpitalną oraz dużym odsetkiem powikłań zatorowych. Najgroźniejszymi z nich są udary mózgu. Mają one istotny wpływ na dalszą terapię i kwalifikację do leczenia kardiochirurgicznego. W poniższej pracy autorzy omawiają epidemiologię udarów mózgu w przebiegu IZW, mechanizmy ich powstawania, możliwości diagnostyczne z wykorzystaniem badań obrazowych i znaczników uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz ich wpływ na kwalifikację do leczenia kardiochirurgicznego. Zwrócono także uwagę na problem występowania niemej klinicznie zatorowości OUN w przebiegu IZW.

**Słowa kluczowe:** infekcyjne zapalenie wsierdza, jawna klinicznie zatorowość OUN, niema klinicznie zatorowość OUN, białko S-100B, enolaza swoista dla neuronów.

### Wstęp

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) to proces zapalny toczący się we wsierdzu zastawek i jam serca. Ponadto może obejmować duże naczynia klatki piersiowej – aortę i tętnicę płucną, a także połączenia naczyniowe, np. przetrwały przewód tętniczy. Proces zapalny

### Abstract

Despite the progress made in diagnosis and treatment of heart valve diseases, the incidence of infective endocarditis (IE) remains constant. It is still associated with high mortality and high rate of embolic complications, including most dangerous one, i.e. stroke. It has a significant impact on further treatment and qualifications for cardiac surgery. In this paper, the authors discuss the epidemiology, mechanisms of stroke and its impact on the qualifications for cardiac surgery. The authors discuss the problem of clinically silent central nervous system embolism in the course of IE and the usefulness of neuroimaging and markers of central nervous system damage in diagnosis of cerebral embolism.

**Key words:** infective endocarditis, clinically overt cerebral embolism, clinically silent cerebral embolism, S-100B protein, neuronal specific enolase.

może się rozwijać także na powierzchni materiałów sztucznych wszczepionych zastawek, protez naczyniowych czy elektrod układu stymulującego. Według danych epidemiologicznych IZW występuje w populacji ogólnej w 1,9–6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie [1]. W populacji pacjentów z wadą serca zachorowalność wynosi 1–2% rocznie. W Polsce występowa-

---

Adres do korespondencji: dr Maciej Grabowski, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, e-mail: grabi71@yahoo.com  
Pracę otrzymano: 14.02.2012; przyjęto do druku: 17.07.2012

nie IZW ocenia się na ponad 3000 przypadków rocznie, znaczna część przypadków stwierdzana jest u osób dorosłych po 50. roku życia [2]. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu, IZW nadal jest obarczone dużą śmiertelnością szpitalną, wynoszącą 16–25% [3–5], oraz dużym odsetkiem powikłań zatorowych (13–49%) [6].

Jeden z objawów IZW to obecność vegetacji bakteryjnej zlokalizowanej najczęściej na wsierdzu zastawki. Jej rozwój poprzedzony jest przez bakterie w wyniku wykonania zabiegu z naruszeniem powłok lub na skutek toczącego się zakażenia. W pierwszym etapie tworzenia vegetacji dochodzi do uszkodzenia śródbłonna, a następnie miejscowej odpowiedzi immunologicznej zapoczątkowanej przez procesy toczenia się i przylegania komórek immunokompetentnych. Jednocześnie w wyniku odsłonięcia macierzy dochodzi do miejscowej aktywacji białek układu krzepnięcia – wytworzenia fibryny i interakcji z nią płytek krwi. Powstaje niezakażona vegetacja bakteryjna. W następnym etapie procesu dochodzi do zakażenia wytworzonej vegetacji przez czynniki etiologiczne obecne we krwi – bakterie lub grzyby. Jeśli mechanizmy obronne organizmu przeważają nad wirulencją drobnoustrojów lub prowadzona jest skuteczna antybiotykoterapia, dochodzi do wyleczenia i zaniku vegetacji. Gdy proces zapalny trwa dłużej, a vegetacja jest większych rozmiarów, w trakcie leczenia może dojść do jej organizacji, a następnie zwłóknienia i zwapnienia. Natomiast w przypadku dalszego rozwoju zakażenia, zwiększająca się ilość bakterii i trwające procesy miejscowego wykrzepiania powodują narastanie vegetacji. Ponadto towarzyszący zakażeniu ogólnoustrojowy stan nadkrzepliwości oraz fragmentacja vegetacji prowadzą do powikłań w postaci zatorowości. Zatorowość może być przyczyną niewłaściwego rozpoznania i zacierać i tak często nietypowy obraz choroby. Pacjenci z zatorowością obwodową, np. kończyn, narządów jamy brzusznej, są leczeni na oddziałach chirurgicznych. Zatory do tętnicy środkowej siatkówki są przyczyną hospitalizacji na oddziałach okulistycznych. Częstym obrazem choroby jest septyczna zatorowość płucna, mylnie rozpoznawana i leczona jako zapalenie płuc. Zatorowość ośrodkowego układu nerwowego (OUN) również może być pierwszym objawem IZW. Pacjenci z objawami udaru mózgu w przebiegu zatorowości są hospitalizowani na oddziałach neurologicznych, gdzie przeprowadza się diagnostykę obrazową OUN, ocenia zmiany miażdżycowe w ultrasonograficznym badaniu dopplerowskim tętnic dogłowych itp. Podejrzenie, że zatorowość OUN jest powikłaniem toczącego się IZW, rzadko jest wysuwane na początku

diagnostyki. Z uwagi na towarzyszący udarowi mózgu obraz zakażenia, u chorych tych często prowadzi się długotrwałą diagnostykę, nim wykona się badanie echokardiograficzne i stwierdzi obraz mogący odpowiadać vegetacjom bakteryjnym w przebiegu IZW. Dlatego też niezwykle ważne jest, aby u pacjenta po przebytej zatorowości OUN, hospitalizowanego z objawami zakażenia, a szczególnie gorączkującego przed udarem, już na wstępnym etapie diagnostyki w różnicowaniu brać pod uwagę IZW i wykonać pełną diagnostykę kardiologiczną potwierdzającą lub wykluczającą takie rozpoznanie.

### Mechanizmy powstania i ryzyko zatorowości w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdzia

Ocena się, że zatorowość tętnicza w trakcie IZW występuje u 50% chorych, w tym w 15–50% przypadków dotyczy OUN [6–8]. W badaniach Millaire'a i wsp. [9] zatorowość wystąpiła u 51% pacjentów, z czego aż w 65% dotyczyła OUN, w 20% – śledziony, 14% – nerek, 14% – płuc, 11% – wątroby i 11% – kości i stawów.

Najczęstszą przyczyną zatorowości, w tym udaru mózgu w przebiegu IZW, jest zatorowość spowodowana fragmentacją vegetacji bakteryjnych, a zdania co do ryzyka jej wystąpienia są podzielone. Część autorów wskazuje na morfologiczne cechy vegetacji. W badaniach z użyciem echokardiografii przezklatkowej i przezprzełykowej z oceną lokalizacji, rozmiarów i ruchomości vegetacji wykazano, że vegetacje > 1 cm są czynnikiem zwiększającym ryzyko zatorowości [10–12]. Vegetacje szczególnie duże, powyżej 1,5 cm, związane z płatkami zastawek i wykazujące ruchomość 1/2 dystalnej swojej części, a zwłaszcza w czasie cyklu sercowego wpadające i wypadające ze światła zastawki, obciążone są największym ryzykiem przemieszczenia i powikłań zatorowych [13]. Wykazano, że zmiany na zastawce mitralnej są przyczyną powikłań zatorowych częściej niż zmiany na zastawce aortalnej [10,14]. Dotyczy to zwłaszcza vegetacji zlokalizowanych na przednim płatku mitralnym i wiąże się z jego (a więc też i vegetacji) dużą ruchomością w czasie cyklu sercowego. Ryzyko zatorowości jest zależne również od konsystencji i dynamiki wzrostu vegetacji – częściej przyczyną zatorów są opisywane w badaniu echokardiograficznym „miękkie vegetacje”. Zwiększone ryzyko powikłań zatorowych związane jest także z czynnikiem etiologicznym. Zatory wklajają najczęściej IZW spowodowane przez *Staphylococcus aureus*, następnie enterokoki, bakterie Gram-ujemne

i grzyby [7]. Zatorowość w IZW o etiologii paciorkowcowej występuje rzadziej [1]. Wykazano, że zapalenie wsierdza spowodowane przez *Staphylococcus aureus* zlokalizowane na wsierdzu „lewego serca” niesie ze sobą największe ryzyko rozwoju zatorowości obwodowej i zajęcia OUN [15–18]. Ponadto występuje we wcześniejszym okresie choroby, częściej dotyczy OUN, ma charakter mnogi i jest związane ze złym rokowaniem [19].

Za ważny czynnik ryzyka uważa się także czas trwania zakażenia. Najczęściej zatorowość występuje w okresie przedszpitalnym i przez pierwsze dwa tygodnie antybiotykoterapii [1, 12]. Wykazano również, że zatorowość OUN w przebiegu IZW może być związana nie tylko z fragmentacją vegetacji bakteryjnych, lecz także być spowodowana aktywacją układu krzepnięcia, obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych czy uszkodzeniem śródbłonka w wyniku procesu zapalnego [20,21]. Ciężkie zakażenia w wyniku ogólnoustrojowego pobudzenia komórek śródbłonka oraz produkcji białek, które mogą wchodzić w interakcje z czynnikami krzepnięcia, prowadzą do zaburzenia hemostazy i mogą wywoływać uogólnione pobudzenie układu krzepnięcia. U pacjentów z uogólnionym zakażeniem bakteryjnym, bez zajęcia wsierdza i obecności vegetacji bakteryjnych, wykazano, że zakażenie stanowi niezależny czynnik ryzyka zatorowości [22,23]. Za stan wzmożonej nadkrzepliwości odpowiedzialny jest uszkodzony śródbłonek i aktywowane płytki krwi. Jednymi z markerów aktywacji śródbłonka i płytek krwi są selektyny E i P, których zwiększone stężenie stwierdzono u pacjentów z zatorowością OUN w przebiegu IZW [24,25]. Duże stężenie białka CRP w IZW również zaburza hemostazę, gdyż prowadzi do aktywacji kaskady krzepnięcia przez pobudzanie monocytów do produkcji czynnika tkankowego [26].

### Zatorowość do ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza

Powikłania IZW dotyczące OUN można podzielić na trzy grupy [27]:

- 1) dotyczące naczyń mózgowych – udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (*transient ischemic attack* – TIA), tętniak mykocyczny,
- 2) zapalne – ropień mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- 3) nieswoiste – encefalopatie, napady padaczkowe, bóle głowy.

Zatorowość w przebiegu IZW, prowadzącą do udaru OUN, można podzielić na dwie grupy: jawną klinicznie zatorowość, powodującą określone ubytkowe objawy neurologiczne, i niemą klinicznie zatorowość, stwierdzaną jedynie w badaniach obrazowych, bez neurologicznych objawów ubytkowych. Pomimo stosowania coraz nowszych antybiotyków, zmian w spektrum czynników etiologicznych IZW, częstość występowania zatorowości pozostaje na prawie stałym poziomie. Jednakże dane dotyczące częstości występowania zatorów OUN są najpewniej zaniżone. Wynika to z nieuwzględniania w statystykach zatorów występujących w okresie przedszpitalnym oraz z faktu, że część incydentów zatorowych OUN jest niema klinicznie, a więc nierozpoznana. Na podstawie trzech prac obejmujących największe grupy pacjentów z IZW leczonych w latach 1970–1990 określono częstość występowania powikłań neurologicznych na 27–39%, przy czym u 12–17% pacjentów były one pierwszym objawem IZW [16,28, 29]. Jednakże dane te wykazują znaczne wahania. Thuny i wsp. [13] w wielośrodkowym badaniu obejmującym 384 osoby wykazali występowanie jawnej klinicznie zatorowości OUN u 16% pacjentów, Hart i wsp. – u 21% [19], natomiast Snygg-Martin i wsp. na podstawie badań za pomocą rezonansu magnetycznego (RM), po uwzględnieniu niemej klinicznie zatorowości, wykazali przebycie incydentu zatorowego aż u 62% pacjentów (w tym jawnej klinicznie zatorowości tylko u 29%) [30].

Do udaru mózgu dochodzi w mechanizmie zatorowości naczyń mózgowych materiałem pochodzącym z fragmentacji vegetacji bakteryjnych. Materiał zatorowy o dużych rozmiarach może doprowadzić do zamknięcia dużych naczyń i powstania dużego ogniska zawałowego. W większości tych przypadków dochodzi do niedrożności tętnicy środkowej mózgu (*middle cerebral artery* – MCA) [31] i jawnego klinicznie zatoru OUN. Zatory do MCA stanowią ok. 43% zatorów do OUN, w 57% dochodzi do zamknięcia światła tętnicy [31]. Rozpad vegetacji na małe fragmenty może natomiast powodować zatorowość drobnych naczyń tętniczych OUN, prowadząc do powstania małych, często mnogich ognisk zawałowych zlokalizowanych głównie w strukturach podkorowych lub istocie białej. Lokalizacja z dala od ważnych ośrodków kory mózgowej i małe rozmiary, które nie powodują znaczącego obrzęku otaczających tkanek mózgu i efektu masy, są odpowiedzialne za ich niemy klinicznie charakter.

Ponadto w wyniku septycznej mikroembolizacji może również dojść do wytworzenia ropnia OUN,

a mikrozatorowość do naczyń zaopatrujących opony OUN może doprowadzić do bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Ruttman i wsp. [31] w grupie 65 pacjentów z zatorowością OUN wykazali, że zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występuje u ok. 10% pacjentów, a ropień mózgu u 5%.

Ryzyko powtórnej zatorowości w trakcie dalszego leczenia zachowawczego wynosi ok. 50%, w tym w grupie pacjentów w początkowym okresie choroby aż 80% [32]. Stąd też kwalifikacja do leczenia operacyjnego ma za cel zapobieganie także powtórny incydentom zatorowym.

### **Jawna klinicznie zatorowość do ośrodkowego układu nerwowego**

Zator OUN, obok ciężkiej niewydolności serca spowodowanej ostrą niedomykalnością aortalną bądź mitralną, jest najważniejszym czynnikiem złego rokowania w przebiegu IZW [28,33,34]. W opublikowanej w 1995 r. pracy Eishi i wsp. [35] wykazano, że śmiertelność operacyjna jest zależna od czasu, który upłynął od incydentu mózgowego do leczenia operacyjnego. Stwierdzono, że śmiertelność po operacji przeprowadzonej w pierwszej dobie po udarze mózgu wynosiła ok. 66%, po operacji w 8.–14. dobie ok. 16%, malejąc do 7%, jeśli zabieg odbył się po 29 dniach od udaru. Wynika ona ze stosowania pełnej heparynizacji w czasie krążenia pozaustrojowego u pacjenta po niedawno przebytym udarze mózgu, co zwiększa możliwość krwawienia śródczaszkowego.

### **Niemą klinicznie zatorowość do ośrodkowego układu nerwowego**

Niemą klinicznie zatorowość OUN definiuje się jako zatorowość stwierdzaną w badaniach obrazowych układu nerwowego [tomografia komputerowa (TK), RM] w postaci naczyniopochodnych ognisk niedokrwiennych, bez klinicznych objawów uszkodzenia OUN. Większość ogniskowych uszkodzeń OUN w przebiegu niemego klinicznie udaru jest mała, poniżej 15 mm, i znajduje się w istocie białej, jądrach podstawnych lub wzgórzu [36–38]. W populacji ogólnej wykazano występowanie niemego klinicznie zatorowości OUN z częstością 10% w badaniu Framingham. Sprzyja jej wiek > 65. roku życia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze [39]. Dotychczas ukazały się pojedyncze prace poświęcone niemego klinicznie zatorowości OUN w przebiegu

IZW. Di Salvo i wsp. u 178 chorych stwierdzili epizod zatorowy u 66 (37%) pacjentów, w tym u 14 (21%) z nich był on niemy klinicznie. Były to zatory do OUN, płuc i narządów jamy brzusznej stwierdzone w badaniu TK; niestety nie wyróżniono w tym badaniu podgrupy z niemą klinicznie zatorowością OUN [7]. W badaniach Snygg-Martin i wsp. z użyciem RM wykazano, że zmiany w OUN występują aż u 62% chorych z IZW, z czego objawy neurologiczne stwierdzono tylko u 29% [30]. W pracy Millaire'a zatorowość do OUN wystąpiła w 51% przypadków, z czego w 35% była niema klinicznie [9], natomiast w pracy Ting [40] niema zatorowość stwierdzona była w 31% przypadków. Lokalizacja ognisk zawałowych w niemego klinicznie zatorowości OUN w obszarach podkorowych, okolicach torebki wewnętrznej i okołokomorowo jest potencjalnie niebezpieczna, gdyż w razie wtórnego ukrwotocznienia grozi przebicciem do komór mózgu i zgonem chorego.

W pracy własnej autorów [41] zbadano 65 chorych z IZW. Jawną klinicznie zatorowość OUN stwierdzono u 13 (20%). W pozostałej grupie 52 chorych bez jakichkolwiek objawów mogących sugerować incydent zatorowy aż u 24 (46%) wykazano w badaniach RM lub TK przebyłą niemą klinicznie zatorowość do OUN. Tak więc łącznie incydent zatorowy do OUN wystąpił aż u 56,9% pacjentów. Niema klinicznie zatorowość OUN stanowiła aż 64,8% ogółu zatorowości OUN. Zmarło 9 (13,8%) chorych, w tym dwóch zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego zmarło przed operacją z powodu udaru krwotocznego OUN, a jedna osoba z grupy niemego klinicznie zatorowości OUN – po operacji. Niestety, grupa badana była zbyt mała, by móc wyciągać wnioski o bezpieczeństwie leczenia operacyjnego w grupie chorych z niemą klinicznie zatorowością OUN.

Brak dokładnej oceny częstości występowania niemego klinicznie zatorowości OUN w całej populacji pacjentów z IZW wynika z braku rozpoznania. Podane dane na podstawie czterech prac są jedynymi obecnie dostępnymi. U chorych z IZW bez ewidentnych objawów ogniskowego uszkodzenia OUN (niedowład, objawy oponowe, napady padaczkowe) lub mniej typowych (ból i zawroty głowy, przejściowe zaburzenia widzenia) nie wykonuje się rutynowo oceny neurologicznej czy badań neuroobrazowych. Nie badano także bezpieczeństwa leczenia kardiochirurgicznego u pacjentów z niemą klinicznie zatorowością OUN. Kwalifikacja do operacji w tym wypadku jest o tyle trudna, że nieznanym jest czas wystąpienia udaru. Zalecenia *European Society of Cardiology* z 2009 r. [1] wskazują, że ryzyko pogorszenia stanu neurologicznego po operacji jest małe

w grupie chorych z niemą klinicznie zatorowością OUN, i zalecają wykonanie operacji bez zwłoki, o ile istnieją wskazania. Powyższe zalecenie wynika jedynie z jednej pozycji piśmiennictwa.

## Zatorowość do ośrodkowego układu nerwowego a udary krwotoczne

Oprócz wytworzenia udaru niedokrwienego, zatorowość septycznym materiałem pochodzącym z fragmentacji wegetacji bakteryjnych leży także u podstaw powikłań krwotocznych. Krwotoki śródczaszkowe w IZW występują u ok. 2,7–7% pacjentów [42,43]. Należą do nich: krwiak śródmózgowy, krwiak podtwardówkowy i krwawienie podpajęczynówkowe. Ich wspólną, pierwotną przyczyną jest zatorowość fragmentem zakażonej wegetacji, która wywołuje miejscowy proces zapalny, doprowadza do uszkodzenia ściany tętnicy i dalszych związanych z tym konsekwencji [42]. Znaczna część krwawień nie jest poprzedzona wystąpieniem objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, gdyż zatory spowodowane tak drobnym materiałem nie powodują ich pojawienia się. Dotyczą one z reguły dystalnych odcinków MCA. Przyczynami krwawienia śródczaszkowego są: wtórne ukrwotoczenie zawału powstałego wskutek udaru niedokrwienego, septyczna erozja ściany tętnicy prowadząca do jej pęknięcia bez wytworzenia tętniaka mykotycznego oraz powstanie tętniaka mykotycznego ulegającego pęknięciu [43]. Septyczna zatorowość wydaje się niezbędna do powstania krwawienia śródczaszkowego. Stwierdzono, że utrzymująca się bakteriami przy IZW zastawki trójdzielnej nie powoduje krwawień do OUN [43].

Fragmety wegetacji bakteryjnych powodujące zatorowość w drobnych tętnicach doprowadzają do miejscowej reakcji zapalnej i powstania septycznego zapalenia ściany naczynia (*arteriitis purulenta*), jej osłabienia i w końcowym rezultacie pęknięcia bez wytworzenia tętniaka. Inną formą lokalnego zapalenia ściany tętnicy w wyniku zatorowości septycznej jest wytworzenie tętniaka mykotycznego. Tętniaki występują u 2–10% pacjentów z IZW, a ich najczęstszą lokalizacją jest dystalna część MCA, zwykle w okolicy bruzdy Sylwiusza [42,44]. Bakterie z septycznych zatorów przedostają się poprzez *vasa vasorum* na zewnątrz tętnicy, powodując zapalenie przydanki. Następnie proces zapalny szerzy się ku wnętrzu naczynia, osłabia jego ścianę i doprowadza do wytworzenia tętniaka. W obrazie histologicznym widoczny jest nacieki neutrofilów w ścianie naczynia, zazna-

czona proliferacja błony wewnętrznej i destrukcja błony elastycznej [45,46]. Pęknięcie tętniaka prowadzi do krwawienia podpajęczynówkowego lub śródmózgowego. Związane jest z dużą, 60–90-procentową, śmiertelnością wg danych z wcześniejszych opracowań i 12–32-procentową wg danych z ostatnich lat [42,45]. Duży niepęknięty tętniak mykotyczny poprzez ucisk na struktury sąsiednie może powodować wystąpienie ogniskowych objawów neurologicznych. Leczenie niepękniętych tętniaków mykotycznych wymaga długiej, ok. 6-tygodniowej antybiotykoterapii, w czasie której znaczący ich odsetek ulega spontanicznej regresji. W niektórych przypadkach proces ten trwa jednak nawet kilka miesięcy [43]. W diagnostyce tętniaka mykotycznego standardem jest arteriografia, ale w ostatnich latach jest ona zastępowana angiografią TK lub RM. Zaleca się także powtórne wykonanie badań obrazowych układu nerwowego po zakończonej antybiotykoterapii celem oceny ustąpienia tętniaka. W przypadku jego utrzymywania się należy rozważyć zabiegowe metody leczenia – wewnątrznaczyniowe lub chirurgiczne [45]. W przypadku niepękniętego tętniaka metody wewnątrznaczyniowe są bezpieczniejsze niż kraniotomia. Chirurgiczne zaopatrzenie jest zarezerwowane dla krwawień śródmózgowych, konieczności ewakuacji skrzepu lub pilnego zmniejszenia ciśnienia śródczaszkowego [45]. Na podstawie opisywanych przypadków stwierdzono, że przy niepękniętym tętniaku mykotycznym operacja kardiochirurgiczna jest bezpieczna, a stosowana w jej trakcie heparynizacja nie zwiększa istotnie ryzyka pęknięcia i okołooperacyjnego udaru [45,46].

Udar krwotoczny aż u 60% pacjentów występuje w ciągu pierwszych 48 godzin od ustalenia rozpoznania IZW [47]. Najczęstszą jego przyczyną jest wtórne ukrwotoczenie ogniska zawałowego, następnie pęknięcie zmienionej ropnie ściany tętnicy i pęknięcie tętniaka mykotycznego (1,7%) [43,47]. Szczególnie masywne i częste jest wtórne ukrwotoczenie ogniska zatorowego u pacjentów z IZW na sztucznej zastawce, leczonych przeciwzakrzepowo pochodnymi kumaryny [43]. Kim i wsp. w analizie retrospektywnej pacjentów z IZW na sztucznej zastawce leczonych pochodnymi kumaryny stwierdzili ok. 50% przypadków wtórnego ukrwotoczenia ogniska [48]. Zaleca się przerwę w stosowaniu pochodnych kumaryny na okres około tygodnia przy dużych udarach niedokrwienych; przy małych ogniskach można nie przerywać leczenia. W przypadku IZW na sztucznej zastawce wywołanego przez *Staphylococcus aureus* zaleca się od momentu rozpoznania dwutygodniową przerwę w leczeniu pochodnymi kumary-

ny, tak aby skutecznie prowadzona antybiotykoterapia zmniejszyła bakteriemie i ryzyko powikłań udarowo-krwotocznych, które są najczęstsze w wypadku tej etiologii [48]. Wskazane jest wówczas stosowanie ciągłego wlewu heparyny niefrakcjonowanej pod kontrolą APTT.

Ostatnio podnosi się też problem występowania mikrokrwawień do miąższu mózgu. Są to małe (< 5 mm) krwotoki do tkanek OUN w przebiegu IZW wykrywane jedynie w obrazach T2-zależnych RM, zlokalizowane w obszarach korowych [49]. Klein i wsp. postawili ciekawą tezę, że skoro zapalenie drobnych naczyń w IZW jest częste, to mikrokrwotoki do miąższu mózgu mogą być swoistą manifestacją IZW. Mikrokrwotoki mogą świadczyć o podostrym zapaleniu naczyń mikrokrążenia i prowadzić do powstawania tętniaków mykotycznych w dystalnych odcinkach tętnic z możliwością drobnych lokalnych krwawień. W przebadanej grupie 60 chorych z IZW mikrokrwotoki występowały u 57% pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej u 15%. Co więcej, iloraz szans rozpoznania IZW rósł skokowo wraz ze wzrostem stwierdzanych mikrokrwotoków. Tak więc mikrokrwotoki do miąższu mózgu mogą się stać w przyszłości nowym znacznikiem w diagnostyce IZW [49].

W diagnostyce obrazowej powikłań neurologicznych, tj. udarów mózgu w przebiegu IZW, wykorzystuje się standardowe metody TK lub RM. Nie ma różnic w obrazie w stosunku do udarów zatorowych o innej etiologii. Ważne jest wykluczenie krwawienia śródczaszkowego czy obecności tętniaka mykotycznego w kontekście kwalifikacji do leczenia kardiochirurgicznego i przeciwzakrzepowego. Zaleca się wykonanie badań obrazowych mózgu u wszystkich chorych z IZW z objawami neurologicznymi [50].

## Znaczniki biochemiczne zatorowości do ośrodkowego układu nerwowego

Poszukuje się swoistych wskaźników uszkodzenia tkanki mózgowej, których poziom we krwi lub płynie mózgowo-rdzeniowym pozwalałby na diagnostykę zatorowości oraz odzwierciedlałby wielkość uszkodzenia OUN i mógł częściowo zastąpić badania neuroobrazowe. Wskutek uszkodzenia komórek nerwowych OUN w następstwie udaru niedokrwienego zostają uwolnione do osocza swoiste dla tej tkanki białka i enzymy. W prowadzonych badaniach klinicznych najczęściej oznaczanymi znacznikami towarzyszącymi udarowi OUN są białko S-100 i enolaza swoista dla neuronów

(*neuron-specific enolase* – NSE). Innymi znacznikami są: kwaśne białko włóknkowe gleju (*glial fibrillary acidic protein* – GFAP), białka zasadowe mieliny (*myelin basic protein* – MBP), białko tau. Największe praktyczne znaczenie mają białko S-100B i NSE [51,52]. Jednakże dotychczas znaczniki te nie weszły do panelu badań rutynowych wykonywanych w diagnostyce udaru OUN, jak CK-MB czy troponiny w zawale serca.

Białko S-100 jest czułym znacznikiem udaru niedokrwienego, uszkodzenia OUN wtórnego do krwawienia śródczaszkowego, niedotlenienia czy urazów [53]. Nie stwierdzano natomiast zwiększonych stężeń tego białka po TIA lub małych udarach [54].

Zwiększone stężenie NSE odnotowywano w udarach [55] lub w pourazowym uszkodzeniu mózgu [56].

Obecnie brakuje ogólnodostępnego i czułego testu diagnostycznego udaru mózgu. Mózg wykazuje heterogenną budowę. Zawiera komórki nerwowe i glejowe, które charakteryzują się różnym stopniem wrażliwości na niedokrwienie. Także poszczególne struktury mózgu wykazują różną wrażliwość na niedokrwienie. Dlatego też stężenia znaczników uszkodzenia zależą od czasu trwania niedokrwienia, czasu, jaki upłynął od wystąpienia niedokrwienia do pobrania materiału do badań, a także od wielkości i lokalizacji ogniska zawałowego. Wszystkie te zmienne powodują, że dotąd nie ma standardu odniesienia pozwalającego na diagnostykę udaru. Należy podkreślić, że do tej pory nie badano stężeń tych markerów u chorych z udarem mózgu w przebiegu IZW.

Praca własna autorów [57] jest pierwszą pracą oceniającą przydatność oznaczeń białka S-100B i NSE w diagnostyce zatorowości OUN w przebiegu IZW. Wykazano istotnie większe stężenie białka S-100B w grupie chorych z zatorowością niż bez zatorowości, a także większe stężenie NSE w grupie osób z zatorowością (nieosiągające jednak istotności statystycznej). Monitorowanie stężeń opisywanych białek może zatem służyć wyodrębnieniu grupy pacjentów z podejrzeniem zatoru w OUN.

Ponieważ nie ma swoistego znacznika dla udaru spowodowanego materiałem septycznym w IZW, podobnie jak w ogólnej populacji chorych na udar nie ma swoistego znacznika, który umożliwi różnicowanie TIA z udarem dokonanym, a udaru krwotocznego z niedokrwienym, monitorowanie stężeń tych znaczników może odgrywać jedynie rolę pomocniczą. Zwiększające się stężenia w powtarzanych pomiarach określonych znaczników mogą wskazywać na powikłania udarowe (w tym również nieme klinicznie) i stanowić sygnał do

wykonania TK lub RM. Na obecnym etapie znaczniki te nie mogą jeszcze zastąpić badań obrazowych, które stanowią podstawę rozpoznania udaru, jego lokalizacji i wielkości ogniska, a także służą wykluczeniu obecności krwawienia śródczaszkowego.

### **Postępowanie z pacjentem po zatorowości ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza**

W pierwszej części omówiony zostanie wpływ udaru OUN na postępowanie kardiologiczno-kardiochirurgiczne, a następnie opcje terapeutyczne dotyczące samego udaru w tej grupie chorych.

Zatorowość mózgowa towarzysząca IZW pogarsza rokowanie i zwiększa ryzyko zgonu. Jej wystąpienie ma duży wpływ na podejmowanie decyzji terapeutycznych. Śmiertelność w IZW z powikłaniami zatorowymi oceniana jest wg różnych autorów na ok. 21–83% [58]. Opublikowana w 2004 r. praca Chu i wsp. wskazuje na zatorowość OUN jako najważniejszy prognostycznie czynnik mający wpływ na śmiertelność szpitalną u pacjentów z IZW. Inne czynniki to płeć męska, cukrzyca oraz etiologia gronkowcowa IZW [59].

Maruyama i wsp. [60] w grupie 14 pacjentów operowanych 1–16 dni (średnio 5 dni) po wystąpieniu udaru mózgu stwierdzili 28-procentową śmiertelność: 3 przypadki krwawienia śródczaszkowego i jeden obrzęk mózgu. Gillinov i wsp. [64] w grupie 247 pacjentów z IZW odnotowali 34 (14%) przypadki udaru mózgu. Śmiertelność operacyjna wynosiła 6%, a u 6% chorych doszło do pogorszenia stanu neurologicznego. W pracy Ruttman i wsp. [31] w grupie 214 pacjentów operowanych z powodu IZW rozpoznano przed leczeniem operacyjnym 65 (30%) incydentów mózgowych: 61 udarów i 4 TIA. Operację przeżyło 82% chorych. Śmiertelność 30-dniowa wynosiła 14% (30 pacjentów): zmarło 19 pacjentów bez wywiadu neurologicznego i 11 z poprzedzającym incydentem mózgowym (bez istotnej statystycznie różnicy między tymi grupami). Największą śmiertelność stwierdzono w grupie chorych na udar mózgu, który był powikłany krwawieniem śródczaszkowym przed operacją.

Zatorowość obwodowa jest wskazaniem do przyspieszenia operacji. Nieco inaczej jest w zatorowości OUN. Z jednej strony stanowi ona wskazanie do przyspieszenia leczenia operacyjnego, z drugiej zwiększa ryzyko ukrwotoczenia ogniska w czasie zabiegu w krążeniu pozaustrojowym. Masywna zatorowość

OUN, powodująca brak kontaktu z chorym, czy zaburzenia oddychania wymagające wspomagania stanowią przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego w krążeniu pozaustrojowym. Mniejsze zatory są na ogół przyczynkiem do dyskusji: co stanowi większe zagrożenie – operacja czy jej brak i ryzyko kolejnego udaru. W obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1] zaleca się wykonanie operacji u pacjentów z dużymi vegetacjami (> 10 mm), którzy przebyli co najmniej jeden niemy epizod zatorowy mimo odpowiedniej antybiotykoterapii. W przypadku braku zatorów decyduje obraz kliniczny: niewydolność serca, utrzymujące się zakażenie, ropień wewnątrzsercowy. Po jawnym klinicznie udarze mózgu, jeśli uszkodzenie nie jest ciężkie (tj. nie ma śpiączki), podkreśla się konieczność przeprowadzenia operacji do 72 godzin od wystąpienia incydentu neurologicznego, czyli w czasie, kiedy bariera krew–mózg nie jest jeszcze uszkodzona, a mechanizmy regulacji przepływu krwi w tzw. penumbry są jeszcze sprawne, przez co ryzyko wtórnego ukrwotoczenia ogniska zawałowego jest małe. Przed operacją należy wykluczyć krwotok mózgowy w badaniu TK głowy. Ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych w tej grupie pacjentów wynosi ok. 3–6% [1]. W przypadku krwotoku mózgowego leczenie kardiologiczne należy odłożyć o co najmniej miesiąc.

Leczenie udaru niedokrwinnego OUN w przebiegu IZW bywa kontrowersyjne. Bezpieczeństwo i skuteczność fibrynolizy w grupie chorych na udar niedokrwienności w przebiegu IZW nie są jednoznacznie ustalone. W dużych badaniach z randomizacją z reguły wykluczano pacjentów z zatorowością septyczną [47]. Czynne IZW jest przeciwwskazaniem względem do leczenia fibrynolitycznego. Z uwagi na możliwość występowania wcześniejszych mikrozatorów materiałem septycznym nie można wykluczyć septycznego zapalenia ściany tętnicy czy obecności tętniaka mykotycznego, co zwiększa ryzyko krwawienia. Opiswane są liczne przypadki zgonów spowodowanych krwawieniem po dożylnym leczeniu fibrynolitycznym udaru w tej grupie chorych, a także krwawienia śródczaszkowe zakończone zgonem u pacjentów leczonych fibrynolitycznie z powodu zawału serca spowodowanego zatorami septycznymi tętnic wieńcowych w przebiegu IZW [61]. Jednakże z uwagi na to, że objawowe udary niedokrwienne mają tło zatorowe, a vegetacja bakteryjna jest morfologicznie zakażoną skrzepliną – fibrynoliza może być skuteczna [47]. Obecne zalecenia *American Heart Association/American Stroke Association* dla chorych na udar mózgu nie wykluczają użycia dożylnego t-PA w udarze

niedokrwiennym w przypadku IZW z zachowaniem trzygodzinnego okna terapeutycznego od wystąpienia objawów [62]. Wskazane jest wykonanie badań obrazowych u pacjentów z zatorom OUN w przebiegu IZW przed podaniem fibrynolizy, m.in. w celu wykluczenia tętniaka mykotycznego. Oprócz opisów przypadków skutecznej dożylniej fibrynolizy [47], można znaleźć też doniesienia o skuteczności podawania leku fibrynolitycznego bezpośrednio do tętnicy podstawnej mózgu [63,64]. Stosowane są także zabiegi wewnątrznaczyniowe – aspiracja materiału zatorowego z MCA [65] czy angioplastyka ze wszczepieniem stentu [66].

Obecnie nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego jako profilaktyki wystąpienia zatorowości u chorych z IZW, jeśli nie istnieją inne wskazania, np. migotanie przedsionków, sztuczna zastawka. Nie udowodniono, aby stosowanie kwasu acetylosalicylowego, heparyny czy pochodnych kumaryny zmniejszało rozmiary vegetacji ani ryzyko wystąpienia zatorowości, natomiast zwiększa ryzyko rozwoju powikłań neurologicznych [40,67,68]. W przypadku konieczności stosowania leczenia antykoagulacyjnego zaleca się zmianę pochodnych kumaryny na heparynę niefrakcjonowaną podawaną w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą APTT [1].

## Podsumowanie

Powikłania neurologiczne występują u ok. 20–40% pacjentów z IZW. Obraz kliniczny powikłań może obejmować udary niedokrwienne i wtórnie ukrwotoczniowe, niemą zatorowość OUN, tętniaki mykotyczne, ropnie mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Udar mózgu w przebiegu IZW znacząco zwiększa śmiertelność.

Z uwagi na częste występowanie niemych klinicznie udarów mózgu w przebiegu IZW powinno się w trakcie leczenia zachowawczego rozważyć celowość okresowego wykonywania badań obrazowych mózgu (TK, RM). Dotychczas zastosowanie znaczników biochemicznych w diagnostyce zatorowości OUN w przebiegu IZW ma jedynie charakter pomocniczy i na obecnym etapie wiedzy nie może zastąpić badań obrazowych. Zwiększone stężenie znaczników może natomiast wskazać na konieczność wykonania badań obrazowych mózgu i dalszej diagnostyki zatorowości OUN.

Po wystąpieniu udaru mózgu w przebiegu IZW, jeśli w wykonanym TK mózgu wykluczone zostanie krwawienie śródczaszkowe, a uszkodzenie neurologiczne nie jest ciężkie, tzn. nie ma śpiączki, przy wciąż obecnych wskazaniach do leczenia kardiochirurgicznego – nie

należy go odraczać. Natomiast po stwierdzeniu krwawienia śródczaszkowego leczenie kardiochirurgiczne należy odłożyć o co najmniej miesiąc.

## Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413.
2. Hryniewiecki T. Infekcyjne zapalenie wsierdza. W: Kardiologia z elementami angiologii. Tom. II. Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drożdż J. [red.]. *Medical Tribune*, Warszawa 2011, ss. 588-601.
3. Mylonakis E., Calderwood S.B. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-1330.
4. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. i wsp. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
5. Netzer R.O., Zollinger E., Seiler C. i wsp. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome: an analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000; 84: 25-30.
6. Habib G. Embolic risk of subacute bacterial endocarditis: role of transesophageal echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 129-136.
7. Di Salvo G., Habib G., Pergola V. i wsp. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069-1076.
8. Heiro M., Nikoskelainen J., Engblom E. i wsp. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-2787.
9. Millaire A., Leroy O., Gaday V. i wsp. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18: 677-684.
10. Mugge A., Daniel W.G., Gunter F. i wsp. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transoesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631-638.
11. Rohmann S., Erbel R., George G. i wsp. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446-452.
12. Steckelberg J.M., Murphy J.G., Ballard D. i wsp. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 14: 635-640.
13. Thuny F., Disalvo G., Belliard O. i wsp. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 69-75.
14. Bayer A.S., Bolger A.F., Taubert K.A. i wsp. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-2948.



15. Richardson J.V., Karp R.B., Kirklin J.W. i wsp. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978; 58: 589-597.
16. Salgado A.V., Furlan A.J., Keys T.F. i wsp. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989; 39: 173-178.
17. Roder B.L., Wandall D.A., Esperse F. i wsp. Neurologic manifestations in Staphylococcus aureus endocarditis: a review of 260 bacteriemic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997; 102: 379-386.
18. Witchitz S., Wolff M., Chastang C. i wsp. Facteurs pronostiques des endocardites sur prothese valvulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89: 671-677.
19. Hart R.G., Foster J.W., Luther M.F. i wsp. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990; 21: 695-700.
20. Valtonen V., Kuikka A., Syrjanen J. Thrombo-embolic complications in bacteriemic infections. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supl. K): 20-23.
21. Kupferwasser L.L., Hafner G., Mohr-Kahaly S. i wsp. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1365-1371.
22. Syrjanen J. Infection as a risk factor for cerebral infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supl. K): 17-19.
23. Macko R.F., Ameriso S.F., Brandt R. Precipitants of brain infarction: roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke* 1996; 27: 1999-2004.
24. Korkmaz S., Ileri M., Hisar I. Increased levels of soluble adhesion molecules, E-selectin and P-selectin, in patients with infective endocarditis and embolic events. *Eur Heart J* 2001; 22: 874-878.
25. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. i wsp. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2132-2137.
26. Cermak J., Key N.S., Bach R.R. i wsp. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-520.
27. Salgado A.V. Central nervous system complications of infective endocarditis. *Stroke* 1991; 26: 19-22.
28. Pruitt A.A., Rubin R.H., Karchmer A.W. i wsp. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978; 57: 329-343.
29. Jones H.R., Siekert R.G., Geraci J.E. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 21-28.
30. Snygg-Martin U., Gustafsson L., Rosengren L. i wsp. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 23-30.
31. Ruttman E., Willeit J., Ulmer H. i wsp. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006; 37: 2094-2099.
32. Horstkotte D., Piper C., Wiemer M. i wsp. Emergency heart valve replacement after acute cerebral embolism during florid endocarditis. *Med Klin* 1998; 15: 284-293.
33. Kanter M.C., Hart R.G. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991; 41: 1015-1020.
34. Tornos M.P., Permanyer-Miralda G., Olona M. i wsp. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts: a 15 year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 567-572.
35. Eishi K., Kawazoe K., Kuriyama Y. i wsp. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-1755.
36. Giele J.L., Witkamp T.D., Mali W.P. i wsp. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke* 2004; 35: 742-746.
37. Hougaku H., Matsumoto M., Kitagawa K. i wsp. Silent cerebral infarction as a form of hypertensive target organ damage in the brain. *Hypertension* 1992; 20: 816-820.
38. Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. i wsp. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. *Stroke* 2003; 34: 392-396.
39. Herderschee D., Hijdra A., Algra A. i wsp. Silent stroke in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23: 1220-1224.
40. Ting W., Silverman N., Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 18-22.
41. Grabowski M., Hryniewicz T., Janas J. i wsp. Clinically overt and silent cerebral embolism in the course of infective endocarditis. *J Neurol* 2011; 258: 1133-1139.
42. Kahn D.E., O'Phelan K., Bullock R. Infectious endocarditis presenting as intracranial hemorrhage in a patient admitted for lumbar radiculopathy. *Case Reports in Critical Care* 2011, Article ID 428729, doi: 10.1155/2011/428729.
43. Aziz F., Perwaiz S., Penupolu S. i wsp. Intracranial hemorrhage in infective endocarditis: a case report. *J Thorac Dis* 2011; 3: 134-137.
44. Masuda J., Yutani C., Waki R. i wsp. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke* 1992; 23: 843-850.
45. Kuo I., Long T., Nguyen N. i wsp. Ruptured intracranial mycotic aneurysm in infective endocarditis: a natural history. *Case Reports in Medicine* 2010, Article ID 168408, doi: 10.1155/2010/168408.
46. Kannoth S., Thomas S.V. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care* 2009; 11: 120-129.
47. Sontineni S.P., Mooss A.N., Andukuri V.G. i wsp. Effectiveness of thromolytic therapy in acute embolic stroke due to infective endocarditis. *Stroke Research and Treatment* 2010, Article ID 841797, doi: 10.4061/2010/841797.
48. Kim J.-S., Yang W.-I., Shim C. i wsp. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: severe complications of prosthetic valve endocarditis. *Korean Circ J* 2011; 41: 490-493.
49. Klein I., Iung B., Labreuche J. i wsp. Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis. *Stroke* 2009; 40: 3461-3465.
50. Tornos P., Gonzalez-Alujas T., Thuny F. i wsp. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol* 2011; 36: 175-222.
51. Lynch J.R., Blessing R., White W.D. i wsp. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 56-63.
52. Hill M.D., Jackowski G., Bayer N. i wsp. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162: 1139-1140.

53. Buttner T., Weyers S., Postert T. i wsp. S-100 protein:serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-1965.
54. Persson L., Hardemark H.G., Gustafsson J. i wsp. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911-918.
55. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 213-219.
56. Pleinse U.E., Morganti-Kossmann M.C., Rancan M. i wsp. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001; 19: 491-498.
57. Grabowski M., Hryniewiecki T., Stepińska J. Novel markers of cerebral embolism in the course of infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2012; 154: 90-92.
58. Erbel R., Liu F., Ge J. i wsp. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995; 16: 588-602.
59. Chu V.H., Cabell C.H., Benjamin D.K. i wsp. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745-1749.
60. Maruyama M., Kuriyama Y., Sawada J.T. i wsp. Brain damage after open heart surgery in patients with acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1989; 20: 1305-1310.
61. Bhuvu P., Kuo S-H., Hemphill J.C. Intracranial hemorrhage following thrombolytic use for stroke caused by infective endocarditis. *Neurocrit Care* 2010; 12: 79-82.
62. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. i wsp. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
63. Siccoli M., Benninger D., Schuknecht B. i wsp. Successful intra-arterial thrombolysis in basilar thrombosis secondary to infectious endocarditis. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 295-297.
64. Tan M., Armstrong D., Birken C. i wsp. Bacterial endocarditis in a child presenting with acute arterial ischemic stroke: should thrombolytic therapy be absolutely contraindicated? *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 151-154.
65. Dababneh H., Hedna V.S., Ford J. i wsp. Endovascular intervention for acute stroke due to infective endocarditis. *Neurosurg Focus* 2012; 32: 1-4.
66. Bain M.D., Hussain M.S., Gonugunta V. i wsp. Successful recanalization of a septic embolus with a balloon mounted stent after failed mechanical thrombectomy. *J Neuroimaging* 2011; 21: 170-172.
67. Davenport J., Hart R.G. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987: antibiotics, anticoagulation and stroke. *Stroke* 1990; 21: 993-999.
68. Sonnevile R., Mourvillier B., Bouadma B. i wsp. Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 10.