

# Hematologiczne aspekty udarów mózgu

## Hematological aspects of stroke

**Eugenia Cząstochowska, Krzysztof Sworczak**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy Akademii Medycznej w Gdańsku

### Streszczenie

Przyczyny licznych udarów mózgu, zwłaszcza u osób młodych, są niejasne. Zaburzenia hematologiczne w pewnym odsetku przypadków mogą być zarówno przyczyną udarów niedokrwiennych, jak i krwotocznych, przemijających napadów niedokrwiennych czy zakrzepicy w obrębie naczyń żylnych tego narządu. Zaburzenia elementów morfotycznych krwi, które mogą powodować powikłania mózgowe, obejmują: czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość, małopłytkowość, białaczkę i inne. Rolę zaburzeń hemostazy w patogenezie udarów trudno ocenić, ponieważ, jak dotąd, brakuje dużych, kontrolowanych badań nad tym zagadnieniem.

Ostatnio zwraca się uwagę na znaczenie wrodzonych zaburzeń fizjologicznych antykoagulantów w patogenezie udaru. Podkreśla się zwłaszcza rolę niedoborów antytrombiny, białka C i S, oporności na aktywowane białko C, mutacji genu V1691 GA (mutacja typu Leiden) i genu 20210 GA protrombiny oraz genetycznie uwarunkowanych zaburzeń w układzie fibrynolitycznym w opisanych przypadkach udarów mózgu. Nabyte zaburzenia hemostazy, a zwłaszcza zespół wykrzepiania śródnaczyniowego i zespół antyfosfolipidowy, mogą być przyczyną zarówno udarów niedokrwiennych, jak i krwotocznych. Podwyższone ryzyko obserwuje się również u kobiet stosujących doustne leki antykoncepcyjne czy, rzadziej, hormonalną terapię zastępczą. Rola zaburzeń hematologicznych w etiologii udarów mózgu jest wciąż nie do końca poznana i wymaga dalszych badań.

*Słowa kluczowe:* udar mózgu, komórkowe zaburzenia hematologiczne, zaburzenia procesu krzepnięcia, trombofilia, zespół antyfosfolipidowy, antykoncepcja

### Abstract

The etiology of stroke still remains uncertain in a large number of cases. Haematological disorders in some percentage may be associated with ischaemic as well as haemorrhagic stroke, transient ischaemic attack or cerebral venous thrombosis. These includes cellular disorders such as polycythaemia rubra vera, essential thrombocythaemia, thrombocytopenia, leucaemia and other disorders. It is difficult to determine the importance of coagulation disturbances in the pathogenesis of stroke since large case control studies have not yet been performed. Recently particular interest has centred on various hereditary deficiencies of natural anticoagulants in the pathogenesis of stroke. Among them deficiencies of antitrombin, protein C and S, activated protein C resistance, the mutations of factor V1691 GA (factor V Leiden mutation) and prothrombin 20210 GA as well as congenital fibrinolytic system disturbances have been linked with stroke in case reports. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid syndrome, represents acquired coagulation disorders linked with different types of stroke.

Increased risk was assessed in women taking oral contraceptives or rarely hormonal replacement therapy. The number and kind of hematological factors playing an ethiological role in stroke is still uncertain and warrants further investigations.

*Key words:* stroke, cellular hematological disturbances, coagulation abnormalities, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, contraception

Jedną z najczęstszych przyczyn udarów mózgu o nieustalonej etiologii, zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych, są zaburzenia hematologiczne. Są one spowodowane zarówno patologicznymi zmianami elementów komórkowych krwi, jak i czynników zawartych w osoczu. Jako

przyczynę najczęściej obserwowanych powikłań mózgowych wymienia się przede wszystkim zmiany w układzie czerwonekrwinkowym, zwłaszcza czerwienicę prawdziwą, choć według niektórych autorów najczęstsze są nadpłytkowość [1, 2]. Czerwienica prawdziwa jest chorobą rozrostową całego szpiku z intensywnym rozrostem układu czerwonekrwinkowego, któremu towarzyszy proliferacja układów granulocytarnego i płytkotwórczego. Wzrost liczby erytrocytów i ich wzmożona agregacja prowadzą do zwiększenia lepkości krwi i zwolnienia jej przepływu w naczyniach, co sprzyja tworzeniu zakrzepów. Proces ten nasila współ-

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Eugenia Cząstochowska  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
tel./faks: 0 58 349 28 41  
Praca wpłynęła do Redakcji: 15 maja 2006 r.  
Zaakceptowano do druku: 9 czerwca 2006 r.

istniejąca nadpłytkowość, przy czym obserwowano wzrost stężenia prokoagulacyjnego czynnika płytkowego III, będącego dowodem skróconego czasu ich życia. Zakrzepy mogą dotyczyć naczyń mózgowych, powodując zawały, przemijające napady niedokrwienne (TIA, *transient ischemic attack*) lub zakrzepicę w obrębie żył naczyń mózgowych. Ocenia się, że częstość zakrzepowych powikłań mózgowych wynosi około 5%, przy czym czasem jest to pierwszy objaw istnienia choroby [3, 4]. W czerwienicy prawdziwej rzadko pojawiają się krwawienia, których wystąpienie wiąże się z nieprawidłową strukturą siatki fibryny w skrzepie, z jego upośledzoną retrakcją, zaburzeniami funkcji płytek krwi oraz niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia i inhibitorów fibrylizy wskutek uszkodzenia wątroby, zwłaszcza w trakcie leczenia fosforem radioaktywnym [5].

Spośród innych przyczyn zaburzeń w układzie czerwono krwinkowym większość autorów wymienia hemoglobinopatię, talasemię i nabyte zaburzenia dotyczące erytrocytów, zwłaszcza nocną, napadową hemoglobinurię [4, 6–8]. Wśród hemoglobinopatii szczególnie wysokie zagrożenie udarami, głównie niedokrwiennymi, występuje u osób z obecnością hemoglobiny S (*sickle cell disease*). Jest to anemia hemolityczna ze skróconym do 10–15 dni życiem erytrocytów o sierpowatej budowie. Cechą charakterystyczną są towarzyszące kryzom hemolitycznym okluzje tętnic prowadzące do nawracających zawałów różnych narządów — często mózgu, rzadziej zdarzają się również krwotoki podpajęczynówkowe. Choroba ujawnia się w młodym wieku, głównie u Afroamerykanów [6, 9]. Nocna napadowa hemoglobinuria, rzadko występująca anemia hemolityczna z towarzyszącą małopłytkowością i granulocytopenią, jest spowodowana nadwrażliwością komórki macierzystej szpiku na komplement. Często przyczyną zgonu u tych chorych są zakrzepice żyłne, mogące dotyczyć naczyń obwodowych, żylnych pni jamy brzusznej oraz naczyń mózgowych [4, 8].

Przyczyną powikłań mózgowych są również choroby układu białokrwinkowego. W ostrych białaczkach, wskutek towarzyszącej małopłytkowości, obserwowano udary krwotoczne mózgu. W białaczkach przewlekłych, przebiegających ze znacznym wzrostem liczby białych ciałek krwi i wzmożoną lepkością, mogą wystąpić udary niedokrwienne, choć zgodnie z piśmiennictwem stwierdza się je również w białaczkach ostrych [1]. Niektóre postacie chłoniaków wywodzących się z limfocytów, zwłaszcza tak zwane chłoniaki wewnętrzznacyniowe, w przypadku których dochodzi do proliferacji limfocytów w ścianie naczyń

żylnych i tętnicznych powodującej jej uszkodzenie, mogą być przyczyną nawracających epizodów niedokrwienia mózgu.

Jak już wspomniano, nadpłytkowość jest również częstą przyczyną powikłań mózgowych, co czerwienica prawdziwa. Dotyczy to zwłaszcza nadpłytkowości samoistnej, zespołu mieloproliferacyjnego z progresywną hipermegakariocytozą. Płytki krwi, których liczba przekracza zazwyczaj jeden milion w  $\text{mm}^3$ , charakteryzują się nie tylko nieprawidłową budową, ale również zaburzeniami ich funkcji, co objawia się skazą krwotoczną śluzówkową, choć zdarzają się również wylewy narządowe — w tym do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zakrzepica dotyczy przede wszystkim średnich i drobnych tętnic, w których dochodzi do agregacji nieprawidłowych płytek. Udary i TIA występują często, czasem są pierwszym objawem choroby, a incydenty zakrzepowe mogą wystąpić przy liczbie płytek nieznacznie przekraczającej górną granicę normy [2, 10]. Małopłytkowości samoistne czy wtórne towarzyszące różnym zespołom chorobowym są rzadką przyczyną krwawień do OUN i zazwyczaj dotyczą osób starszych obciążonych innymi czynnikami ryzyka udaru. W piśmiennictwie zwraca się przede wszystkim uwagę na powikłania mózgowie towarzyszące zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołowi hemolityczno-mocznicowemu. Zwłaszcza w pierwszym z nich może dojść do objawów neurologicznych, w tym do udaru niedokrwiennego lub TIA, wskutek aktywacji płytek krwi (uwalnianie czynnika von Willebranda z uszkodzonego śródbłonna naczyniowego) i tworzenia mikrozakrzepów w różnych naczyniach, w tym mózgowych. Towarzyszy temu niedokrwistość hemolityczna, niewydolność nerek i gorączka. Choroba ta występuje rzadko i niestety często kończy się niepomyślnie [11]. Małopłytkowość poheparynowa, zwłaszcza uwarunkowana immunologicznie (HIT II, *heparin-induced thrombocytopenia type II*), wskutek wytworzenia się przeciwciał przeciwko receptorowi FcIIa (przy czym antygenem jest wielkocząsteczkowy kompleks heparyny i czynnika płytkowego 4) występuje u 1–3% leczonych długotrwale, zwłaszcza heparyną niefrakcjonowaną. Nadkrzepliwość wiąże się między innymi z neutralizacją przeciwwkrzepliwego działania heparyny przez czynnik płytkowy 4, z czego wynika brak reakcji na leczenie heparyną i tworzenie się zakrzepów głównie w układzie żylnym (także żył mózgu i zatok opony twardej), choć zakrzepica dużych naczyń tętnicznych mózgu również jest opisywana [4, 10].

Zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) jest zespołem objawów, które mogą towarzyszyć różnym, zazwyczaj ciężko przebiegającym zespołom chorobowym. Jego istotą jest tworzenie zakrzepów złożonych z fibryny w obrębie drobnych naczyń z towarzyszącymi krwawieniami. Ogniska krwotoczne mogą być zlokalizowane również w OUN, rzadziej występują zmiany niedokrwienne w związku z tworzącymi się w naczyniach zakrzepami. W niewyrównanym DIC, wskutek zużycia płytek krwi, fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia oraz wzrostu stężenia produktów degradacji fibryny, dominują powikłania krwotoczne [4].

Wrodzone i nabyte zaburzenia hemostazy są częstą przyczyną powikłań mózgowych.

Niedobory naturalnych inhibitorów procesu krzepnięcia, takich jak antytrombina, białka C i S oraz mutacja genu czynnika V typu Leiden i mutacja G20210 A protrombiny, są powszechnie uznanymi czynnikami przyczynowymi wrodzonej trombofilii. Działanie hamujące krzepnięcie antytrombiny polega na neutralizacji aktywności kilku czynników krzepnięcia, takich jak: IX, X, XI, XII oraz trombiny, przy czym działanie to jest 100-krotnie potęgowane przez heparynę. Niedobór antytrombiny charakteryzuje się przede wszystkim występowaniem zakrzepicy żyłnej o tendencji do nawracania w 60% przypadków, przy czym pierwszy incydent występuje w młodym wieku. W 80% przypadków u homozygot, a w 40% u heterozygot występują zatory do płuc. Podobnie jak w innych trombofiliiach, lokalizacja zakrzepicy żyłnej jest różnorodna i obejmuje naczynia głębokie kończyn, żyły trzewne, okołomacicze oraz naczynia żyłne OUN. Charakterystyczny jest brak efektu po leczeniu heparyną [4]. W piśmiennictwie znajdują się opisy przypadków zarówno udarów niedokrwiennych, jak i zakrzepic żył mózgu u młodych osób — u części z nich o charakterze rodzinnym, co wskazuje na etiologiczne znaczenie niedoboru antytrombiny, choć niektórzy badacze to kwestionują [12–14].

Białko C wraz z trombomoduliną, białkiem S i śródbłonkowym receptorem dla białka C tworzy ważny układ inhibitorowy procesu krzepnięcia, inaktywując aktywne czynniki V i VIII. U heterozygot, u których stężenie białka C przekracza 20%, objawy zakrzepicy żyłnej występują rzadko. W piśmiennictwie istnieją opisy przypadków, w których wystąpienie udarów u młodych osób wiąże się z niedoborem białka C i z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej [12, 13, 15]. Jest to prawdopodobne, mimo że u chorych z ostrym udarem stwierdza się niedobory tego białka wskutek

jego zużycia w procesie tworzenia zakrzepu. W miarę upływu czasu dochodzi do normalizacji stężenia tego białka, dlatego pomiar należy powtórzyć po 3 miesiącach od wystąpienia udaru. Podobnie jest z proteina S, której niedobór w pojedynczych przypadkach wiąże się z wystąpieniem udaru, ale tak jak w przypadku proteiny C jej niedobór w ostrym okresie może być wynikiem nadmierne-go zużycia, ponadto aż u 20% pacjentów z innymi schorzeniami stwierdza się również niedobory tego białka [7, 12–15].

Oporność czynnika V na aktywowane białko C (mutacja genu czynnika V typu Leiden) powoduje, że zmutowany czynnik V jest oporny na inaktywujące go działanie białka C. Jest to najczęstsza anomalia spośród wrodzonych trombofilii. U chorych z zakrzepicą żylną zaburzenie to stwierdzono w 20% przypadków. W małych pod względem liczby badanych grupach wystąpienie udarów niedokrwiennych u osób z defektem typu Leiden szacowano na około 10% przypadków, natomiast badania z udziałem populacji przekraczającej 200 młodych osób z udarem niedokrwiennym częstość tej anomalii ocenia się na 3,8–4,3%, przy czym były to udary kryptogenne [16]. Doniesiono natomiast o występowaniu udarów u osób ze stwierdzoną opornością na aktywowane białko C niezwiązane z czynnikiem V [17, 18].

U kobiet w ciąży, u których doszło do wystąpienia udaru niedokrwiennego, najczęściej stwierdzano anomalię typu Leiden i mutację genu G20210A protrombiny [17].

Mutacja genu G20210A protrombiny doprowadza do jej podwyższonego stężenia w osoczu, co może prowadzić do wykrzepiania. W badaniach przeprowadzonych w Niemczech stwierdzono obecność genu G20210A protrombiny u osób z zakrzepicą zatok mózgu, natomiast nie obserwowano takiej zależności w przypadku zakrzepicy tętnic [19].

W zestawieniu Łopaciuka [4] jest kilka innych, prawdopodobnych przyczyn trombofilii wywołanych anomaliami genetycznymi lub zwiększonym stężeniem niektórych czynników osoczowych lub hiperhomocysteinemią. Bierze się pod uwagę wpływ mutacji genu inhibitora zewnątrzpocho-dnej drogi krzepnięcia (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), mutacje genu trombomoduliny oraz znacznie podwyższone stężenia czynników VIII, IX i XI, przy czym z ostatnich doniesień wynika, że tylko przy bardzo wysokich stężeniach tych czynników osoczowych dochodzi do powikłań zakrzepowych [4]. W 2005 roku Haywood i wsp. [12] dokonali metaanalizy obejmującej 1437 cytowań dotyczących trombofilii u młodych osób z pierwszym udarem niedokrwiennym. Analizowana populacja

obejmuje 3235 chorych z udarem mózgu i 9019 osób stanowiących grupę kontrolną. Stwierdzono, że w grupie chorych wszystkie badane parametry, takie jak: niedobór białka C i S oraz antytrombiny, czynnik V Leiden, anomalia genu G20210A protrombiny, hiperhomocysteinemia i mutacja C677T reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR, *5,10 methylene tetrahydrofolate reductase*), występują częściej niż w grupie kontrolnej, ale różnice znamienne statystycznie stwierdzono tylko w przypadku niedoboru białka C i mutacji MTHFR C677T.

W przypadku ich anomalii czynnikiem biorącym udział w procesie fibrynolizy przypisuje się pewne znaczenie w powstawaniu procesów zakrzepowych w OUN.

Dotyczy to zwłaszcza niedoboru plazminogenu bądź jego dysfunkcji. Opisano kilka przypadków udarów niedokrwiennych u młodych osób z rodzinnymi zaburzeniami tego białka [16, 17].

Przyczyną tych zaburzeń w procesie fibrynolizy mogą być również niektóre postacie dysfibrynogenemii charakteryzujące się obniżoną wrażliwością na trawiące fibrynogen działanie plazminy. Ich związku z występowaniem zakrzepicy żyłnej i udarów niedokrwiennych mózgu nie udowodniono. Inną przyczyną tendencji do wystąpienia powikłań zakrzepowych mogą być zaburzenia procesu fibrynolizy spowodowane wzrostem stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu lub obniżonym stężeniem we krwi samego aktywatora [4, 20, 21].

Do zespołów chorobowych charakteryzujących się nabytymi zaburzeniami hemostazy, w przebiegu których dochodzi również do zajęcia OUN, zalicza się przede wszystkim zespół antyfosfolipidowy i toczeń trzewny, a więc zespoły chorobowe charakteryzujące się obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko fosfolipidom. *Lupus antykoagulant* i przeciwciała przeciwko kardiolipinom powodują wiele zaburzeń, przede wszystkim zakrzepicę żylną i tętniczą. Zaburzenia hemostazy wiodące do nadkrzepliwości dotyczą wielu układów, interferują z antykoagulacyjnym działaniem białka C, wiążą się z komórkami śródbłonna naczyniowego za pośrednictwem  $\beta$ -2-glikoproteiny, powodując jego aktywację. Przypuszcza się, że możliwa jest aktywacja płytek krwi poprzez hamowanie prostacykliny oraz zahamowanie fibrynolizy [22–24].

Zakrzepica żylna dotyczy różnych obszarów naczyniowych, w tym również naczyń żylnych mózgu, najczęściej jednak żył głębokich kończyn dolnych ze znaczną tendencją do nawracania, głównie u osób młodych oraz z często występującymi zatorami do płuc. Zakrzepcy tętnicze dotyczą

przede wszystkim naczyń mózgowych, powodując udary niedokrwienne w różnych obszarach mózgu. Interesujące, że w kilkunastu procentach przypadków u młodych osób z udarem niedokrwiennym stwierdza się obecność przeciwciał antykardiolipinowych bez żadnych innych objawów [25]. Obecność antykoagulantu toczniowego i przeciwciał antykardiolipinowych zwiększa ryzyko powikłań tętniczych oraz tendencję do nawrotów, których częstość wzrasta 8-krotnie w porównaniu z młodymi osobami, u których te przeciwciała nie występują [22, 26]. Przeciwciała antykardiolipinowe stwierdza się również po zastosowaniu niektórych leków.

Doustne leki antykoncepcyjne oraz hormonalna terapia zastępcza powodują zarówno zmiany w hemostazie, polegające na aktywacji krzepnięcia osocznego poprzez wzrost stężeń wielu czynników (VII, VIII, IX, X, XI, XII oraz XIII), jak i zaburzenia w układzie fizjologicznych antykoagulantów (obniżenie stężeń białka S i antytrombiny). Progestageny nie wpływają na hemostazę. Uważa się, że zwłaszcza leki III i IV generacji 5-krotnie zwiększają ryzyko zawału serca, udarów mózgu — 3-krotnie, a zakrzepic tętnic obwodowych — 4 razy. W prowadzonych pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) międzynarodowych badaniach nad znaczeniem doustnej antykoncepcji w wywoływaniu udarów mózgu wykazano, że ryzyko jego wystąpienia jest wyższe u Europejki niż u kobiet w pozostałych krajach (odpowiednio: 13% i 8%), wzrasta 3-krotnie przy podawaniu dużych dawek estrogenów oraz jest wyższe u starszych kobiet i pacjentek obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka [27].

Znaczenie zaburzeń hematologicznych w etiologii udarów mózgu nie jest do końca poznane i wymaga dalszych prac, a zwłaszcza wielośrodkowych i kontrolowanych badań klinicznych.

## Piśmiennictwo

1. Arboix A., Besses C.: Cerebrovascular disease as the initial clinical presentation of haematological disorders. *Eur. Neurol.* 1997, 37, 207–211.
2. Arboix A., Besses C., Acin P. i wsp.: Ischaemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. *Stroke* 1995, 26, 1463–1466.
3. Hart R.G., Kanter M.C.: Haematological disorders and ischaemic stroke: a selective review. *Stroke* 1990, 21, 1111–1121.
4. Łopaciuk S.: Wrodzona trombofilia. W: Zakrzepy i zatory. PZWL, Warszawa 2002, 65–88.
5. Janicki K.: Nozologia hematologiczna. *Hematologia*. PZWL, Warszawa 2001, 271–81, 380–385.
6. Markus H.S., Hambley H.: Neurology and the blood: haematological abnormalities in ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998, 64, 150–158.
7. Tatlisumak T., Fisher M.: Hematologic disorders associated with ischaemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 1996, 140, 1–11.
8. Coull B.M., Clark W.M.: Abnormalities of haemostasis in ischaemic stroke. *Med. Clin.* 1993, 77, 94–99.

9. Adams R.J., Nichols F.T., McVie V. i wsp.: Cerebral infarction in sickle cell anemia: mechanism based on CT and MRI. *Neurology* 1988, 38, 1012–1017.
10. Hirsh J., Fuster V.: Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation* 1994, 89, 1449–1468.
11. Massey E.W., Riggs J.E.: Neurologic manifestations of hematologic disease. *Neurol. Clin.* 1989, 7, 549–560.
12. Haywood S., Liesner R., Pindora S., Ganesan V.: Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systemic review. *Arch. Dis. Child.* 2005, 90, 402–405.
13. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D., Silva T.V., Vargas A.P.: Ischaemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. *Stroke* 2005, 36, 2012–2014.
14. Martinez R.A., Rangel-Guerra H.R., Marfil L.J.: Ischaemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke* 1993, 24, 19–25.
15. De Stefano V., Leone G., Micalizzi P. i wsp.: Arterial thrombosis as clinical manifestation of congenital protein C deficiency. *Ann. Hematol.* 1991, 62, 180–183.
16. Nabavi D.G., Junker R., Wolff E. i wsp.: Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischaemia: a case-control study on 225 patients. *J. Neurol.* 1998, 245, 653–658.
17. Kupferminc M.J., Yair D., Bornstein N.M., Lessing J.B., Eldor A.: Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia. *Stroke* 2000, 31, 892–895.
18. van der Bom J.G., Bots M., Havekate F. i wsp.: Reduced response to activated protein C is associated with increased risk for cerebrovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 1996, 125, 265–269.
19. Reuner K.H., Ruf A., Grou A. i wsp.: Prothrombin gene 620210A transition is a risk for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998, 29, 1765–1769.
20. Kilpatrick T.J., Matkovic Z., Davis S.M., McGrath C.M., Dauer R.J.: Hematologic abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke* 1993, 24, 1945–1950.
21. Nagayama T., Shinohara Y., Nagayama M. i wsp.: Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischaemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1993, 24, 2104–2107.
22. Musiał J.: Zespół antyfosfolipidowy. W: *Zakrzepy i zatory*. Łopaciuk S. (red.). PZWL, Warszawa 2002, 89–101.
23. Salemnik I., Blezer R., Willems G.M., Galli M., Bevers E., Lindhout T.: Antibodies to beta-2-glikoprotein associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb. Haemost.* 2000, 84, 653–656.
24. Amengual O., Atsumi T., Kamashta M.A., Hughes G.R.: The role of tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.* 1998, 79, 276–281.
25. Lanthier S., Kirkham F.J., Mitchell L.G. i wsp.: Increased anti-cardiolipin antibody IgG titers do not predict recurrent stroke or TIA in children. *Neurology* 2004, 194–200.
26. Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H.: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990, 40, 1190–1196.
27. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives; results of an international, multicentre, case controlled study. *Lancet* 1996, 348, 498–505.