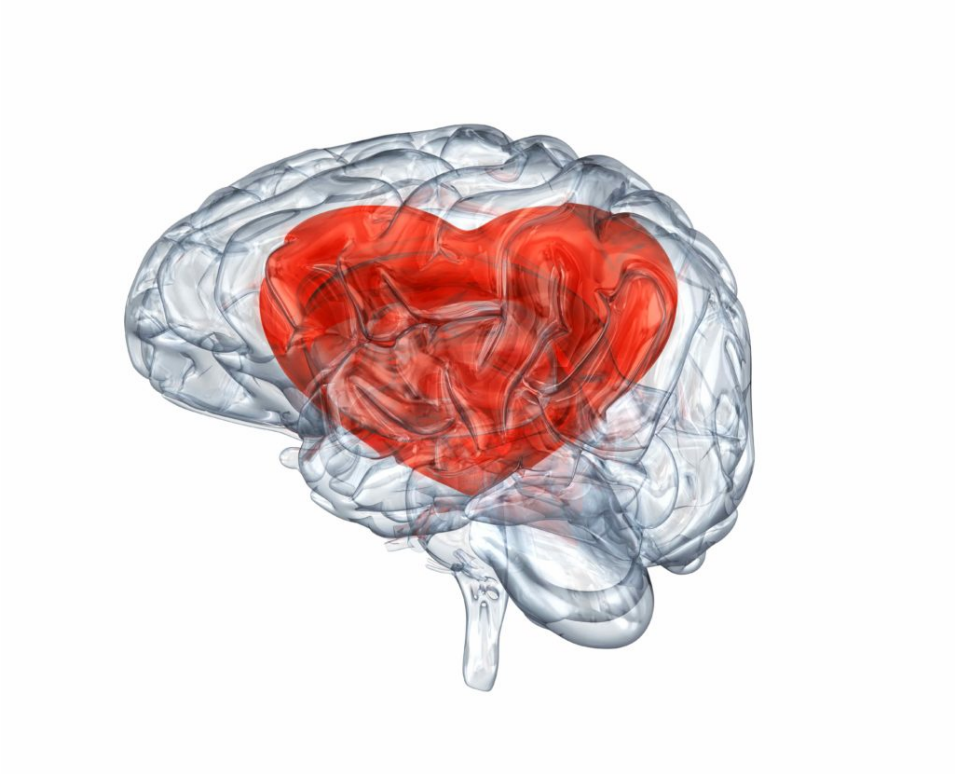
# Mozog a srdce

***MUDr. Michal Kováčik***
*Neurologická ambulancia, NSPLM Liptovský Mikuláš*

Vzájomná súvislosť medzi ochoreniami srdca a mozgu je vo všeobecnosti dobre známa. Najmarkantnejší je príklad kardioembolickej cievnej mozgovej príhody (CMP), keď kardioembolus priamo spôsobí oklúziu intra-, eventuálne extrakraniálnej prívodnej artérie. Existuje však množstvo ďalších možno menej do očí bijúcich vzájomných korelácií, keď je pri ochorení mozgu potrebné nezabúdať na srdce a naopak. Cieľom práce je rozobrať vzájomné súvislosti z pohľadu neurológa so snahou o priblíženie nášho diagnostického zmýšľania kolegom z ostatných internistických odborov.



Ako neurológovia prichádzame do styku primárne s pacientami s CMP. V zásade ide o pacientov s ischemickou CMP, u ktorých je už ich kardio-ochorenie buď známe alebo nie. V akútnej fáze sa zameriavame primárne na liečbu samotnej CMP pomocou buď farmakologickej (trombolýza) alebo mechanickej (trombektómia) rekanalizácie. Následne je z pohľadu stratégie sekundárnej prevencie kľúčové určiť etiológiu CMP. V porovnaní s infarktom myokardu, kde dominuje aterotrombogénna etiológia, je situácia s určením etiológie CMP komplikovanejšia.

**Niekoľko desaťročí platia TOAST kritériá,[1] ktoré etiologickú príčinu ischemickej CMP delia na:**

- kardioembolickú,
- aterotrombogénnu,
- lakunárne CMP,
- kryptogénna CMP a ESUS,
- iné, zriedkavejšie – disekcia aorty, hemodynamická CMP, trombofilný stav…

Postupne rozoberieme jednotlivé etiologické príčiny so zameraním na posúdenie vzťahu mozog – srdce.

**Kardioembolická CMP**

Kardioembolické CMP predstavujú širšiu etiologickú skupinu, ktorá je zodpovedná za približne 40 % všetkých CMP.[2] Kardioembolické CMP sú CMP klinicky závažnejšie s vyšším neurologickým deficitom než ostatné etiologické subtypy CMP.[3] Súčasne je táto podskupina CMP najlepšie preventabilná, pričom sa odhaduje, že pri adekvátnej liečbe je až 70 % týchto CMP preventabilných.[4] Samotný zdroj kardioembolizmu môže byť rôzny. Najčastejšie je to uško ľavej predsiene pri atriálnej fibrilácii (AF), chlopňový aparát, *foramen ovale* či náhrady, aneuryzma steny ľavej komory po recentnom infarkte myokardu, infekčná endokarditída či kardiálne zlyhanie. Už z vymenovania vyššie uvedeného jasne vyplýva, že každý pacient po CMP so suspekciou na kardioembolizmus by mal mať v rámci etiologickej rozvahy realizované ECHOkardiografické vyšetrenie.[5]

V súvislosti s kardioembolizmom je najviac pertraktovaná AF. Viac než o príčinu kardioembolizmu, ide o významný rizikový faktor. Sú pacienti, ktorí fibrilujú celý život a dokonca bez adekvátnej antikoagulácie, a pritom nikdy CMP nedostanú. Naopak sú pacienti, ktorí pri svojom prvom paroxyzme AF embolizujú intrakraniálne.[6] Ďalšími dôležitými faktormi, ktoré u pacientov s AF hrajú významnú úlohu, sú morfológia uška ľavej predsiene a aktuálny hemokoagulačný status pacienta. Samotný tvar uška ľavej predsiene je vysoko individuálny a istým spôsobom predikuje riziko CMP v prípade výskytu AF. Za bezpečný tvar uška sa pokladá tvar, ktorý pripomína krídlo kuraťa, kým ostatné tvary (rukáv určujúci smer vetra, kaktus, karfiol) sú naopak rizikové.[7]

Zaujímavú podskupinu pacientov s CMP predstavujú pacienti, u ktorých je AF novozachytená. V odbornej literatúre sa označuje aj ako AFDAS (*atrial fibrillation detected after stroke*) a ide o približne 5 – 10 % pacientov s CMP.[8] V zásade ide jednak o pacientov, u ktorých išlo už o preexistujúcu AF, ktorá nebola diagnostikovaná a spolupodieľala sa na vzniku CMP (kardiogénna AF). Druhou, významne menšou skupinou pacientov sú pacienti, kde AF bola vyvolaná samotnou CMP (neurogénna AF). Z tohto pohľadu sa zdá kľúčová ľavá inzulárna oblasť.[9]

Ako už bolo spomenuté vyššie, pacienti po kardioembolickej CMP s výskytom non-valvulárnej AF sú pacientmi, kde je recidíva CMP najlepšie preventabilná. Antikoagulácia týchto pacientov je samozrejmá, pričom dnes už je warfarín jednoznačne postavený do druhej línie a hneď pristupujeme k novým antikoagulanciám (NOAK). Naďalej otáznym zostáva načasovanie iniciácie samotnej antikoagulácie. Na jednej strane chceme zabrániť skorej recidíve CMP, na druhej strane stojí riziko hemoragickej transformácie už vyvinutej ischémie mozgového parenchýmu. Do publikácie výsledkov štúdie ELAN, ktoré očakávame v roku 2021, sa riadime takzvaným „Dienerovým pravidlom.[10] “ V tomto prípade sa iniciácia antikoagulácie posudzuje podľa stupňa neurologického deficitu. Toto pravidlo má svoje limitácie a mnohí lekári sa skôr než mierou neurologického zneschopnenia riadia veľkosťou ischemického ložiska na zobrazovacích metodikách.[11] Navyše do už aj tak komplikovaného rozhodovacieho procesu vstupuje stupeň polymorbidity v zmysle CHADsVASc skóre.[12]

Z klinického pohľadu predstavujú problém najmä pacienti s AF nastavení na NOAK, u ktorých dôjde ku klinicky závažnému krvácaniu. Z pohľadu neurológa sa akékoľvek intrakraniálne krvácanie pokladá za závažné. Títo pacienti profitujú zo znovuzavedenia antikoagulačnej liečby, pretože riziko kardioembolickej CMP je vyššie než riziko recidívy intrakraniálneho krvácania.[13] U týchto pacientov stále častejšie zvažujeme mechanický uzáver uška ľavej predsiene. Vývoj ukázal, že mechanický uzáver je z pohľadu efektivity účinný minimálne ako warfarin samotný.[14] Navyše sa po iniciálnych problémoch v zmysle procedurálnych komplikácií ukázal aj ako bezpečný.[15] Za neurológov, myslím, môžem povedať, že si prajeme jeho širšie zavedenie do klinickej praxe.

*Foramen ovale patens* sa vyskytuje približne u 25 % bežnej populácie a môže byť cestou paradoxnej

cerebrálnej embolizácie.[16] Ukazuje sa však, že jeho význam bol v minulosti preceňovaný. Napriek tomu, že sa u pacientov s neznámou etiológiou vyskytuje častejšie, predstavuje pomerne slabý rizikový faktor, čo bolo preukázané pomerne rozsiahlou štúdiou.[17] Podobne sledovanie populácie pacientov s *foramen ovale patens*, ktorí ešte neprekonali CMP, ukázalo, že sa u týchto pacientov klinicky manifestná CMP nevyskytovala častejšie než v bežnej populácii.[18] Navyše u týchto pacientov nedošlo ani k výraznejšiemu pribúdaniu klinicky nemých asymptomatických CMP na MR zobrazení mozgu.[19] Napriek vyššie uvedenému nie je správne význam *foramen ovale patens* z pohľadu rizika CMP bagatelizovať, ale naopak individualizovať. Či mala alebo nemala prítomnosť *foramen ovale patens* podiel na CMP, môže pomôcť posúdiť transkraniálne dopplerovské vyšetrenie s podaním echokontrastnej látky, takzvaný „bubble test".[2]

V kontexte tejto publikácie z ostatných príčin kardioembolizmu (chlopňový aparát a jeho náhrady, aneuryzma steny ľavej komory po recentnom infarkte myokardu, infekčná endokarditída, kardiálne zlyhanie) pokladám za prínosné spomenúť mechanické náhrady chlopní. Ide o pacientov, ktorí sú mimoriadne rizikoví z pohľadu vytvárania trombov v oblasti mechanických náhrad.[21] Títo pacienti sú zvyčajne antikoagulovaní warfarínom, čo vylučuje využitie intravenóznej trombolýzy v prípade výskytu akútnej CMP. Navyše sú títo pacienti v extrémnom riziku výskytu skorej recidívy CMP. Preto je u týchto pacientov vhodné začať antikoaguláciu rýchlejším tempom, než určuje „Dienerovo pravidlo[22]". Situácia sa ešte viac komplikuje, ak u pacienta s mechanickou náhradou chlopne dôjde k vzniku intrakraniálneho krvácania. Tu je po zvládnutí hyperakútnej fázy, ktorá je zameraná na normalizáciu hemokoagulačných parametrov, potrebné taktiež urýchlene začať s antikoaguláciou. Zdá sa, že s rešpektovaním charakteru samotnej intrakraniálnej hemoragie by mohol byť optimálnym bezpečným začiatkom 14. deň od vzniku samotného krvácania.[23]

**Aterotrombogénna CMP**

Približne 15 % všetkých CMP je spôsobených aterosklerózou prívodných artérií.[24] Aterosklerotické lézie sa vyskytujú ako v extraktraniálnych, tak intrakraniálnych cievach mozgu. Manažment pacientov sa líši práve v umiestnení samotnej lézie či už extra, či intrakraniálne, ale aj z toho pohľadu, či ide o „predné" karotické alebo „zadné" vertebrobazilárne riečisko. Z vyššie uvedeného jasne vyplýva, že panangiografické vyšetrenie, ktoré zachytáva v arteriálnej fáze všetky artérie od aortálneho oblúka kraniálne, je nevyhnutnou súčasťou štandardizovaného protokolu vyšetrenia pacienta s CMP.[5] Nakoľko sa aterosklerotické pláty často vyskytujú na rôznych miestach v spomínaných cievach, je dôležité posúdiť, ktorá lézia je skutočne symptomatická. Pri tejto evaluácii je mimoriadne prínosné USG vyšetrenie za predpokladu, že sa lézia nachádza extrakraniálne.[25] Pri symptomatickej lézii a.carotis interna (cca 10 % všetkých CMP) v extrakraniálnom úseku je indikovaná karotická endarterektómia, respektíve endovaskulárny stenting.[5] Bolo realizovaných viacero štúdií, ktorých cieľom bolo určiť, ktorá z metodík je superiórna. Ukázalo sa, že z pohľadu bezpečnosti a efektivity sú na tom obe metodiky veľmi podobne,[26] i keď sú prítomné náznaky, že z dlhodobého pohľadu by mohla byť karotická endarterektómia výhodnejšia.[27] Ak je symptomatická (70 – 99 %) stenóza umiestnená intrakraniálne, je preferovaná duálna antiagregácia. Endovaskulárny zákrok je ponechaný až na eventuálne recidívy,
a aj to až po iniciálnej stabilizácii plátu, ktorá, ako sa zdá, trvá minimálne 2 – 3 týždne.[28]

Z pohľadu súvislosti medzi CMP a infarktom myokardu (IM) je dôležité uviesť, že výskyt CMP zvyšuje ročné riziko výskytu IM na úroveň 2,2 % v porovnaní so zdravou populáciou.[29] Riziko recidívy CMP je na úrovni 4,26 % a zostáva relatívne konštantné po zvyšok života, riziko výskytu IM po CMP postupne klesá. Mnohým z nás sa zdá racionálne, že pacienti s aterotrombogénnou etiológiou CMP, ktorí majú prítomnú minimálne 1 symptomatickú atresklerotickú léziu, by mali byť rizikovejší z pohľadu výskytu IM než pacienti s ostatnými subtypmi CMP. Tento názor zdieľajú aj rešpektované medicínske autority.[30] Ukazuje sa, že táto korelácia nie je až taká silná, ako by sa na prvý pohľad zdalo. Výsledky viacerých analýz nepreukázali rozdiel medzi jednotlivými etiologickými subtypmi CMP a rizikom výskytu IM.[31] V spomínanej štúdii bolo ročné riziko výskytu IM u pacientov po CMP na úrovni 1,67 % a postupne v čase klesalo. Riziko výskytu fatálneho IM u pacientov po CMP bolo 0,66 % a taktiež postupne klesalo. Nakoľko je toto riziko relatívne nízke, aktuálne

odporúčania pre prevenciu IM nezahŕňajú v sebe pacientov po CMP.[32]

### Lakunárna CMP

Lakunárna CMP je špecifický podtyp CMP, ktorý sa označuje aj ako „*small vessel disease*“. Jeho prevalencia sa pohybuje na úrovni 20 – 30 % všetkých CMP.[33] Ide o drobné CMP do veľkosti 1,5 cm na zobrazovacích metodikách (MR). V závislosti od lokalizácie môže ísť jednak o symptomatické CMP, ktoré sa prejavujú rôznorodými neurologickými symptómami, ale i asymptomatické lézie. Ich prevalencia s vekom stúpa a u staršej populácie nachádzame ich prítomnosť u 20 – 50 % inak neurologicky bezpríznakových pacientov.[34] Istým spôsobom sa dá vytvoriť paralela medzi tichými infarktami myokardu. Lakunárne CMP relatívne často recidivujú a podieľajú sa na vzniku kognitívneho deficitu.[35]

Z pohľadu etiológie zostáva situácia nejasná. 11 % pacientov s lakunárnou CMP má pravdepodobne zdroj objasnený.[36] Zvykne ísť o drobné artério-arteriálne embólie z aterosklerotických plakov, ktoré môžu byť okrem magistrálnych ciev umiestnené i v aortálnom oblúku. Samostatnú kapitolu etiologicky pravdepodobných lakunárnych iktov predstavujú hemodynamické CMP. Ide o pacientov s kardiálnym zlyhávaním a nedostatočnou perfúziou cerebrálneho riečiska. Najčastejšie ide o akútny pokles TK v kombinácii s prítomnou závažnejšou aterosklerózou prívodných artérií. Vtedy dochádza ku vzniku CMP na rozhraní medzi dvomi intrakraniálnymi povodiami. Najčastejšie ide o rozhranie medzi a.cerebri media a posterior, ktoré sa prejavuje neurologicky relatívne chudobne. Zaujímavé je, že tento typ CMP ohrozuje pacientov výrazne vyššími skorými recidívami, než je to u bežnej CMP (17,2 % vs 6,3 %)[34] a namieste je duálna antiagregácia.

### Kryptogénna CMP a ESUS

Až 40 % pacientov s CMP nemá objasnenú etiológiu a spadajú do podskupiny pacientov s „kryptogénnou CMP“. Od roku 2014 sa táto podskupina pacientov s CMP začala označovať ako ESUS (*Embolic stroke of undetermined source*).[37] Ide o pacientov, u ktorých nebola zaznamenaná fibrilácia predisení, nemajú prítomnú aterosklerózu vo veľkých magistrálnych cievach mozgu a nejde o lakunárnu CMP (rozmer ischémie musí byť väčší než 1,5 cm na CT).[38] Niekedy sa táto skupina pacientov označuje aj ako 3 x NON (NON-kardiomebolická, NON-aterosklerotická, NON-lakunárna). Predpokladá sa, že u týchto pacientov ide o kardioembolickú etiológiu napriek tomu, že sa jasnú príčinu nepodarí preukázať. Skoré recidívy sú u pacientov s týmto podtypom CMP častejšie než pri inom type CMP. Taktiež sa vie, že má zmysel u týchto pacientov pátrať po fibrilácii predsení. Pri dlhodobom monitoringu sa pomocou implantovaných snímačov fibriláciu predsení podarilo zachytiť v štúdii CRYSTAL-AF až u 12,4 % pacientov.[39]

Namáhavé, finančne náročné dlhodobé monitorovanie EKG je u všetkých pacientov s ESUS podtypom CMP nereálne. Preto vznikla úvaha, či by títo pacienti profitovali z priameho nasadenia antikoagulačnej liečby formou NOAK. Dabigatran v takto dizajnovanej štúdii nepreukázal superioritu v porovnaní s kyselinou acetylosalicylovou (ASA).[40] Pozitívom štúdie s negatívnym výsledkom bolo, že dabigatran nespôsobil v porovnaní s aspirínom viac intrakraniálnych krvácaní. Rivaroxaban taktiež nepreukázal superioritu a na rozdiel od dabigatranu spôsobil viac klinicky závažných krvácaní.[41] Štúdia ATTICUS s apixabanom prebieha a jej výsledky neboli k dnešnému dňu publikované.[42] Edoxaban takúto dizajnovú štúdiu podľa mojich vedomostí zatiaľ neinicioval.

### Záver

Vzťah medzi ochoreniami srdca a mozgu je mimoriadne úzky. Táto korelácia platí predovšetkým smerom od srdca k mozgu. Z tohto prepojenia vyplýva, že čím lepšie budeme schopní manažovať a liečiť ochorenia

srdca, tým menej bude „mať neurológ práce“ v zmysle liečby CMP a vaskulárnych demencií. Ak už dôjde k rozvoju CMP, namieste je adekvátna, často extenzívna diagnostika s cieľom posúdiť možné príčiny kardioembolizmu. V budúcnosti môžeme na tomto poli medicíny očakávať intenzívny výskum s predpokladom odhaľovania ďalších nových medziodborových presahov.

*Literatúra*


1. *Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.*
2. *Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. Circ Res. 2017;120(3):514-526.*
3. *Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke. 1996;27:1760–1764.*
4. *Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD006186.*
5. *Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in Stroke. 2019 Dec;50(12):e440-e441]. Stroke. 2019;50(12):e344-e418.*
6. *Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22:983–988.*
7. *Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(6):531-538.*
8. *Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. Curr Opin Neurol. 2017;30(1):28-37.*
9. *Sposato LA, Riccio PM, Hachinski VH. Poststroke atrial fibrillation: cause or consequence? Critical review of current views. Neurology 2014; 82:1180–1186.*
10. *Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. Lancet Neurol. 2019;18(1):117-126.*
11. *Altavilla R, Caso V, Bandini F, et al. Anticoagulation After Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. Stroke. 2019;50(8):2093-2100.*
12. *Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. Stroke. 2015;46(8):2175-2182.*
13. *Li YG, Lip GYH. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. Curr Atheroscler Rep. 2018;20(7):32. Published 2018 May 21.*
14. *Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial Circulation. 2013;127(6):720-729.*
15. *Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. J Am Coll Cardiol. 2017;70(24):2964-2975.*
16. *Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc. 1984;59:17–20.*
17. *Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP Investigators PFOiCSS. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation. 2002;105:2625–2631.*
18. *Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic*

*stroke in a multiethnic population. J Am Coll Cardiol. 2007;49:797–802.*

19. *Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, Elkind MSV, Rundek T, Yoshita M, DeCarli C, Wright CB, Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease and ischemic stroke in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol. 2013;62:35–41.*
20. *Goutman SA, Katzan IL, Gupta R. Transcranial Doppler with bubble study as a method to detect extracardiac right-to-left shunts in patients with ischemic stroke. J Neuroimaging. 2013;23(4):523-525.*
21. *Wigle P, Hein B, Bernheisel CR. Anticoagulation: Updated Guidelines for Outpatient Management. Am Fam Physician. 2019;100(7):426-434.*
22. *Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M.Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;39:2451–2496.*
23. *Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. Eur Heart J. 2018;39(19):1709-1723.*
24. *Cole JW. Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):133-157.*
25. *Gounis MJ, van der Marel K, Marosfoi M, et al. Imaging inflammation in cerebrovascular disease. Stroke. 2015;46(10):2991–2997.*
26. *Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. Stroke. 2010;41(10 Suppl):S31-S34.*
27. *Moresoli P, Habib B, Reynier P, Secrest MH, Eisenberg MJ, Filion KB. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017;48(8):2150-2157.*
28. *Zhang Y, Sun Y, Li X, et al. Early versus delayed stenting for intracranial atherosclerotic artery stenosis with ischemic stroke. J Neurointerv Surg. 2020;12(3):274-278.*
29. *Touze E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2005;36:2748–2755.*
30. *Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R Sr, Dhamoon MS, Goff DC Jr, Higashida RT, McClure LA, Mitchell PH, Sacco RL, Sila CA, Smith SC Jr, Tanne D, Tirschwell DL, Touze E, Wechsler LR; American Heart Association Stroke C, Council on E, Prevention, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on Cardiovascular N, Council on Peripheral Vascular D, Council on Quality of C, Outcomes R . Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43:1998–2027.*
31. *Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, Touzé E. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7(2):e007267.*
32. *Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery [published correction appears in Circulation. 2016 Sep 6;134(10):e192-4]. Circulation. 2016;134(10):e123-e155.*

33. *Caplan LR. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. J Stroke. 2015;17(1):2.*
34. *Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol. 2007;6(7):611–619. doi:10.1016/S1474-4422(07)70170-9.*
35. *Norrving B Long-term prognosis after lacunar infarction. Lancet Neurol. 2003;2(4):238–245.*
36. *Del Bene A, Makin SDJ, Doubal FN, Inzitari D, Wardlaw JM. Variation in Risk Factors for Recent Small Subcortical Infarcts With Infarct Size, Shape, and Location. Stroke. 2013;44(11):3000–3006.*
37. *Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ (April 2014). "Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct". The Lancet. Neurology. 13 (4): 429–38.*
38. *Pu Y, Liu X, Wang Y, et al. Higher early recurrence risk and potential benefit of dual antiplatelet therapy for minor stroke with watershed infarction: subgroup analysis of CHANCE. Eur J Neurol. 2020;27(5):800-808.*
39. *Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med. 2014;370(26):2478-2486.*
40. *Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2019;380(20):1906-1917.*
41. *Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2018;378(23):2191-2201.*
42. *Geisler T, Poli S, Meisner C, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. Int J Stroke. 2017;12(9):985-990*