

# Konsensus kardiell embolikilde udredning

## **Kommisorium:**

Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Neurologisk Selskab, Dansk Selskab for Apopleksi og Dansk Neuroradiologisk Selskab har samstemmende fundet behov for nationalt styrket konsensus omkring den tværdisciplinære håndtering af patienter med mistænkt og manifest cerebral iskæmisk sygdom. Med rapporten ønskes en gennemgang af evidensgrundlaget for den kardielle embolikildeudredning og for den sekundærprofylaktiske behandling, i det omfang terapeutiske overvejelser hviler på kombineret information fra kardiologiske, neurologiske og radiologiske specialer.

Vi forestiller os således rapporten anvendt til at sætte rammen for lokale tværdisciplinære samarbejdsaftaler og etablering af fora for konference om patienter, hvor udredningen ikke bringer entydige svar om sygdomsgenese og behandlingsindikationer.

Da internationale guidelines og nationale behandlingsvejledninger fra de berørte specialer indeholder uoverensstemmende anbefalinger, vil rapporten ikke forsøge at lukke diskussionspunkter, men snarere lægge op til øget forståelse for forskellige faglige standpunkter og til styrkelse af evidensgrundlaget på området.

## **Interessenter og udpegede repræsentanter:**

Ekkogruppen: Niels Holmark Andersen, Aalborg; Kasper Iversen, HGH; Mark Aplin, BFH; Jordi Dahl, OUH

Interventionsarbejdsgruppen i kardiologi: Michael Rahbek Schmidt, RH; Asger Andersen, AUH

Præventiv kardiologi-gruppen: Helena Dominguez, BFH

Arytmiarbejdsgruppen: Niels Risum, RH; Axel Brandes, OUH

Dansk Selskab for Apopleksi: Helle K. Iversen, RH

Dansk Neurologisk Selskab: Dorte Damgaard, AUH

Dansk Neuroradiologisk Selskab: Edith Nielsen, AUH

# 1 Indledning

Der er i Danmark årligt ca. 12.000 akutte iskæmiske strokes (AIS) og 5000 transitorisk iskæmisk attack (TIA) tilfælde. Incidensen af AIS er faldende men det absolutte antal uændret på baggrund af en aldrende befolkning.

## Definitioner

### Akut iskæmisk stroke (AIS)

- Pludselig debut af fokalt symptom fra centralnervesystemet
- Formodet iskæmisk vaskulær genese
- Varighed over 24 timer

### Transitorisk cerebral iskæmi/Transitorisk iskæmisk attack (TCI/TIA)

*Tidsbaseret definition (ca. 1965):*

- Akut indsættende fokale neurologiske symptomer
- Formodet iskæmisk vaskulær genese.
- Fuld remission af symptomer inden for 24 timer

*Billedbaseret definition (2009):*

- Forbigående episode af neurologisk dysfunktion
- Forårsaget af fokal iskæmi i hjernen, medulla eller retina
- Billeddiagnostisk uden cerebral infarkt

I Danmark anvendes den tidsbaserede definition suppleret med billeddiagnostik for at udelukke anden patologi, mens den billedbaserede definition fortrinsvist bruges i USA og i forskningsmæssig sammenhæng.

De fleste TCI tilfælde er af minutters til få timers varighed.

## Ætiologi

Der er adskillige årsager til AIS. Der er dog bred enighed om denne ætiologiske fordeling baseret på europæiske og nordamerikanske opgørelser[1] og som diverse klassifikationer tager udgangspunkt i (se nedenfor):

<b>Tabel 1: Ætiologi</b>	<b>Ca. Fordeling</b>
Storkarssygdom (arterie til arterie emboli eller in situ trombose)	25 %
Småkarssygdom (superficielle og dybe perforanterier)	25 %
Kardioembolisk	20 %
Kryptogen	25 %
Andet	5 %

## Klassifikationer

Den oftest benyttede klassifikation for AIS har i mange år været TOAST-klassifikationen (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) publiceret i 1993.)[2]

<b>Tabel 2: TOAST undergrupper</b>	
Storkars atherosklerose (emboli/trombose)*	<p>Kortikale eller cerebellare infarkter. Hjernestamme eller subkortikale hæmisfære infarkter større end 1,5 cm i diameter</p> <p>Enten signifikant stenose (&gt;50%) eller okklusion af en større arterie eller kortikal arterie sandsynligvis på grund af atherosklerose</p> <p>Fravær af potentielle kardielle embolikilder</p>
Kardioemboli*	<p>Kortikale eller cerebellare infarkter. Hjernestamme eller subkortikale hæmisfære infarkter større end 1,5 cm i diameter</p> <p>Tilstedeværelse af høj-risiko/medium-risiko kardiell embolikilde</p>

	Fravær af potentielt forklarende trombose eller emboli fra storkarssygdom
Småkars okklusion (lakunært infarkt)*	Hjernestamme eller subkortikale hemisfære infarkter mindre end 1,5 cm i diameter  Fravær af såvel ipsilateral storkarssygdom som kardiell embolikilde  Risikofaktorer i form af diabetes mellitus og/eller hypertension støtter diagnosen
Stroke med anden kendt årsag*	
Stroke af ukendt årsag	a. To eller flere årsager identificeret  b. Negative fund ved udredning  c. Inkomplet udredning

\* En årsag kan angives som sandsynlig hvis der er foretaget fuld udredning og andre årsager er udelukket. Hvis det ikke er tilfældet kan en årsag angives som mulig.

Ifølge TOAST klassifikationen, omfatter stroke af ukendt årsag tre mulige situationer: i) tilfælde, der forbliver uafklarede efter komplet udredning (reelt kryptogent stroke) ii) tilfælde hvor årsag er ukendt på baggrund af mangelfuld udredning, og endelig iii) tilfælde, hvor der er identificeret 2 eller flere konkurrerende årsager. I TOAST-klassifikationen er der ikke absolutte krav til udredning, og inddelingen af patienter er til dels baseret på en vurdering af den enkelte læge. Derfor har andelen af patienter med kryptogent stroke varieret betydeligt i opgørelser.

Som følge af bedre muligheder for billeddiagnostik, blev SSS TOAST introduceret med angivelse af henholdsvis ”oplagt”, ”sandsynligt” og ”mulig” årsag[3] afhængig af graden af udredning. En automatiseret version af SSS TOAST blev kaldt for ”Causative Classification of Stroke System” (CCS)[4] Med hensyn til stroke af ukendt årsag indførtes en ny enhed: kryptogen emboli, se Tabel 3.

<b>Tabel 3: Subgruppe af “ukendt ætiologi”[3]</b>	
Komplet udredning	<p>Kryptogen emboli:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Angiografisk bevis på pludselig okklusion af intrakranielle arterier med ellers angiografisk normalt udseende</li> <li>2. Billedmæssig bevis for komplet rekanalisering af tidligere okkluderet arterie</li> <li>3. Tilstedeværelsen af flere akutte infarkter, tidsmæssigt tæt på hinanden uden påviselig abnormalitet i de relevante kar</li> </ol> <p>Andet kryptogent:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dem, der ikke opfylder kriterierne for kryptogen emboli</li> </ol>
Inkomplet udredning	Fraværet af diagnostiske tests, som forventeligt ville have afdækket den underliggende ætiologi
Uklassificeret	Enten tilstedeværelse af flere sandsynlige konkurrerende årsager, eller fravær af identificeret årsag på trods af komplet udredning.

Kryptogen embolisme beskriver en patientgruppe, hvor der billedmæssigt er påvist en okklusion og eventuel efterfølgende fuld rekanalisering, af et i øvrigt normalt kar. Efter at et stigende antal patienter i Danmark modtager revaskulariserende behandling også i form af endovaskulær behandling med mekanisk fjernelse af emboli og hvor der efterfølgende ses normale kar vil det være en oplagt gruppe at undersøge for kardiel embolikilde. Asymptomatisk atrieflimren kunne være en væsentlig disponerende faktor hos en betydelig del af patienter med kryptogent stroke.[5]

Begrebet “Embolic strokes of undetermined source (ESUS) blev i 2014 introduceret[1] for at identificere patienter, hvor atrieflimren kunne tænkes at være en hyppigt forekommende potentiel forklaring. En væsentlig hypotese var at patienter med sådanne emboliske strokes som gruppe ville have mere gavn af behandling med orale antikoagulantia end med acetylsalicylsyre, og at man ikke behøvede at afvente langtids-EKG-monitorering. Diagnostiske kriterier for ESUS er gengivet i tabel 4.

**Tabel 4: Kriterier for diagnose af embolisk stroke af ubestemt kilde[1]**

- CT eller MR påvist infarkt, der ikke er lakunært †
- Fravær af stenoser >50% i ekstrakranielle eller intrakranielle arterier, der forsyner det iskæmiske område
- Ingen væsentlig kardiell kilde til emboli ‡
- Ikke identificeret anden specifik årsag til stroke (f.eks. Arteritis, dissektion, migræne / vasospasme, misbrug af medikamenter)

† Lakunært, defineret som et subkortikalt infarkt, der er mindre end eller lig med 1,5 cm ( $\leq 2,0$  cm på MR-diffusionsbilleder) i største dimension og i fordelingen af de små, perforant-arteriers forsyningsområder

‡ Permanent eller paroxysmisk atrieflimren, vedvarende atrieflagren, intrakardiel trombe, hjerteklapprotese, atrial myxom eller andre hjertetumorer, mitral stenose, nyere (<4 uger) hjerteinfarkt, nedsat venstre ventrikel funktion (uddrivningsfraktion – LVEF - mindre end 30%, valvulære vegetationer eller endocarditis)

Foreløbig har to publicerede studier undersøgt effekten af NOAK-behandling til gruppen af ESUS-patienter. I NAVIGATE-ESUS blev patienterne randomiseret til henholdsvis rivaroxaban 15 mg dagligt eller acetylsalicylsyre 100 mg dagligt[6]. I RESPECT ESUS blev patienterne randomiseret til henholdsvis dabigatran 110/150 mg 2 gange dagligt eller acetylsalicylsyre 100 mg dagligt[7]. Begge undersøgelser var neutrale. Der var således ingen gevinst af antikoagulationsbehandling og i NAVIGATE ESUS var behandling med rivaroxaban faktisk forbundet med en større risiko for blødning. Subgruppeanalyser indikerer en mulig gevinst ved antikoagulationsbehandling hos patienter med forstørret venstre atrium (> 4,6 mm i diameter) i NAVIGATE ESUS[8] og hos patienter på 75 år eller ældre i RESPECT ESUS[6]. Da der er tale om negative/neutrale studier kan sådanne subgruppeanalyser alene være hypotesegenerende. Resultater af studier med patienter med risikofaktorer for atrieflimren afventes (ARCADIA NCT03192215 og ATTICUS NCT02427126).

Resultaterne af NAVIGATE ESUS og RE-SPECT ESUS demonstrerer at ESUS-patienter i sig selv udgør en heterogen gruppe, herunder inkluderer patienter som har embolisk stroke på baggrund af aterosklerotiske plaques/stenoser mindre end 50% og som ikke profiterer af antikoagulationsbehandling[9].

ESUS-patienter udgør omkring 1 ud af 6 patienter med AIS, er yngre og har mildere strokes med en lavere mortalitet end andre patientgrupper med AIS [10]. På trods af dette har ESUS-patienter en høj risiko for nyt stroke med en årlig risiko på mellem 4 og 5 % [6], [7], [11].

Klassifikation af strokepatienter efter TOAST og CCS bidrager til at sandsynliggøre en eller flere tilgrundliggende årsager, men udelukker ikke de mindre sandsynlige faktorer som medvirkende. Tilsvarende er kategorisering som ESUS på ingen måde sufficient til at udelukke non-embolisk genese eller tilstrækkelig diagnostik til en optimal håndtering af patientens sekundærprofylakse[9]. Det skal også bemærkes at disse klassifikationer primært er konstrueret med henblik på gennemførelse af studier. En lang række kardiovaskulære fund har i litteraturen været fremdraget som potentielle årsager hos patienter med formodet embolisk betinget cerebralt infarkt[12]. Mange af disse gennemgås i det følgende kapitel, hvor det også vil fremgå, at evidensen i udbredt grad afspejler observationelle associationer, og sjældnere påviselig kausalitet. Vi vil derfor så vidt muligt være påpasselige med udtalelser om identificeret "årsag" og i langt større grad omtale faktorer som "markører" for fremadrettet risiko. En del hypoteser har, i mangel af evidens, ikke fundet vej til denne rapport.

## 2 Potentielle kardiovaskulære embolikilder

Tabel 5: Kardiovaskulære embolikilder	
Embolikilder med høj risiko	Uafklarede og Lav-risiko faktorer
Atrieflimren Stenoser i halskar og intrakranielle arterier	Strukturel og elektrisk atriel remodelering Aterosklerotiske plaques <ul style="list-style-type: none"><li>- Aorta, halskar og intrakranielle arterier</li></ul>
Intrakardielle tromber <ul style="list-style-type: none"><li>- Ved myocardiemyokardinfarkt</li><li>- Ved kardiomyopati / hjertesvigt</li></ul>	
Hjerteklapvegetationer /tromber <ul style="list-style-type: none"><li>- Endokarditis</li><li>- Non-bakterielle vegetationer</li><li>- Fibroelastomer</li><li>- Proteseklapper/plastikker</li></ul>	Store Lambli's vegetationer
Intrakardielle tumorer - Myxomer Mitralstenose	Mitralringskalcifikation Mitralklaps prolaps Paradox embolus ved PFO /ASD
Kompleks medfødt hjertesygdom	<ul style="list-style-type: none"><li>- Atrioseptum aneurisme</li><li>- Eustachisk klap</li><li>- Chiari netværk</li></ul>

### 2.1 Atrieflimren og patologi i venstre atrium

Mere end 100.000 mennesker har atrieflimren (AF) i Danmark, og incidensen må forventes at stige efterhånden som befolkningen bliver ældre[13]. Patienter med klinisk manifesteret AF har 3-5 gange forhøjet risiko for apopleksi efter justering for andre risikofaktorer, mens såkaldt subklinisk AF ser ud til at have en lavere risiko for apopleksi, som dog stadig ligger over baggrundsbefolkningens[14]–[16]. Registerdata viser, at mindst en tredjedel af patienter med iskæmisk apopleksi enten har kendt eller nyopdaget AF på indlæggelsestidspunktet[17]–[19]. Hos over 25% af patienter med AF-relateret apopleksi, var det cerebrovaskulære event den første manifestation af arytmi[17]. Atrieflimren findes hos ca. 4% af patienter efter transitorisk cerebral iskæmi[20].



Atrieflimren betragtes traditionelt som en progredierende tilstand, der først forekommer i en paroksyttisk form, herefter persisterende og siden en permanent form. Det er dog ikke alle patienter, der gennemgår disse faser og varigheden af faserne varierer. Det estimeres at ca. 5% af patienter med paroksyttisk atrieflimren progredierer til persisterende former årligt[21]. 35-40 % af patienter med persisterende AF udvikler permanent AF indenfor et år[22]. Progressionsraten er lavest hos yngre patienter uden anden hjertesygdom og ligger på ca. 1-3 % årligt[23]. Der er større risiko for tromboemboli ved permanent AF i forhold til persisterende og paroksyttisk atrieflimren eller -flagren, men i praksis er der ikke kliniske forskelle, der berettiger differentiering i den forebyggende behandling ([cardio.dk/af](http://cardio.dk/af)).

Det har været den klassiske opfattelse, at atrieflimren medfører stase i blodets flow, der kan forårsage trombedannelse, særligt i venstre atriums aurikel [24], hvorefter tromben kan embolisere til hjernen. Meget tyder dog på at forståelsen af mekanismerne bag apopleksi ved atrieflimren fortsat er ufuldstændig. Der synes ikke at være et lineært forhold mellem AF-byrden og risiko for stroke[25], eksempelvis illustreret ved at unge, i øvrigt raske patienter, med kendt AF, ikke har forøget risiko for apopleksi [26] i modsætning til ældre patienter med vaskulære risikofaktorer, hvor selv subklinisk AF er associeret med en mindst 2 gange forhøjet risiko[8].

Associationen mellem AF og stroke er stærk, men 10% af patienter med lakunære infarkter har ligeledes AF[27], og aterosklerose i de store arterier er dobbelt så hyppigt hos patienter med AF som hos dem uden[28]. Relationen mellem AF og stroke, af non-kardioembolisk karakter, indikerer at risikoen ikke kun kan forklares ved en direkte effekt af AF[29].

Hvis AF i sig selv var den eneste årsag til tromboemboli, ville man forvente at fastholdelse af sinusrytme ville eliminere risikoen for stroke. I en meta-analyse af 8 randomiserede studier havde rytmekontrolstrategi dog ingen effekt på risikoen for stroke [30]. Færre end 1/3 af patienter med ESUS udviser nogen form for AF på 3 års kontinuerlig rytmemonitorering efter det tromboemboliske event[31]. Hos pacemakerpatienter findes stroke ofte uden tidsmæssig nærhed til AF-episoderne, når man analyserer pacemakerens hukommelse[23], [32], [33].

Kliniske observationer peger sågar på, at stroke i sig selv kan trigge AF via påvirkning af det autonome nervesystem[34] og et inflammatorisk respons udløst af nekrotiske nerveceller[35]. Associationen mellem AF og stroke kan altså i nogen grad være betinget af modsatrettet kausalitet. Tilsvarende fandt et observationelt studie fra 2018, at kun 2-3% af strokepatienter blev ny-diagnosticeret med AF i tilknytning til indlæggelsen, og denne detektionsrate var efter stringent analyse af EKG-monitoreringen ikke statistisk forskellig fra alders- og risikomatched patienter, der blev indlagt med anden ikke-stroke relateret sygdom[36].

Nyere modeller til beskrivelse af mekanismen bag stroke ved AF, inddrager tilstedeværelse af et substrat såsom ventrikulær dysfunktion, cerebral småkarssygdom og aterosklerose i store kar, som alle er mere prævalente blandt strokepatienter, som diagnosticeres med AF[29]. Disse faktorer kan tænkes at kunne medføre et øget trombogent miljø, selv i fravær af AF. Observationer i de senere år, peger tilsvarende på at strukturelle og elektriske abnormiteter i atrieerne er associeret med en risiko for cerebral embolisering, der er helt sammenlignelig med risikoen ved AF. Sådant "atriel myopati" er blevet fremsat til beskrivelse af de strukturelle forhold, der findes ved AF, og derfor kunne tænkes at være selvstændige trombo-embolisk disponerende faktorer[29], [37], [38]. Karakteristisk er fibrotisk degeneration og dilatation af venstre atrium med funktionelle og kontraktile abnormiteter[39], der i sig selv medfører lokalt ændrede flowforhold, risiko for aktivering af trombotiske eller prokoagulative kaskader. Subgruppeanalyser fra NAVIGATE ESUS indikerer en mulig gevinst ved antikoagulationsbehandling hos patienter med forstørret venstre atrium (> 4,6 mm i diameter)[8].

Sådan strukturel atriel remodellering er associeret med elektrisk ustabilitet, ektopisk atriel aktivitet og større tilbøjelighed til persisterende og permanent AF[40]–[42], og såvel strukturelle som elektriske venstre-atrielle abnormiteter har været associeret med øget risiko for cerebrovaskulære skader – også uden identificeret AF[38], [40], [43]–[46].

Atrieflimren er således ikke nødvendigvis en "årsag" til stroke og TIA, men måske snarere en markør for underliggende potentielt trombogen atriel patologi [47]. Sådant atriel patologi er dog også tæt associeret med gængse vaskulært disponerende faktorer (confoundere). Derfor vil den gennemsnitlige strokepatient, som får påvist atrieflimren eller "præ-atrieflimren", også have flere konkurrerende forklaringer på tromboemboli, og multiple risikofaktorer at modificere for optimal sekundærprofylakse.

Patienter med tidligere stroke/TIA og AF har en høj risiko for nye strokes. Antikoagulationsbehandling medfører en årlig absolut risikoreduktion på 6-8 %[48], [49], og vil som udgangspunkt altid være indiceret hos patienter med AF og tidligere stroke/TIA uanset om patienten også har andre risikofaktorer for stroke.

## **2.2 Intrakardielle tromber**

### **2.2.1 Akut myokardieinfarkt:**

I æraen før akut mekanisk koronar revaskulariserende behandling af myokardieinfarkt, var der en ca. 2,5%'s risiko for stroke i de første 4 uger efter det koronare event. Associationen er logisk kausal, idet murale tromber typisk findes

lokaliseret til endokardiet over et akinetisk og infarceret myocardium, hvor der er stillestående blod og aktivering af koagulationssystemet. Forekomsten af apopleksier sekundært til AMI er faldende over tid [50], [51], formentlig betinget af akut revaskulariserende behandling, der begrænser infarktets omfang, samt forbedret sekundær profylakse og antitrombotisk behandling[52], [53]. Ved patienter med ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI), som behandles med akut perkutan koronar intervention (PCI), findes mural trombedannelse kun hos 1,6% af patienterne [54]. Tromber opstår hyppigst ved anteriore myokardieinfakter, hvor forekomsten er ca. 7 gange højere end ved bagvægsinfarkter[54], [55]. Lav LVEF, store slut diastoliske voluminae og behov for genoplivning i relation til STEMI øger også risikoen for trombeudvikling[56]. PCI bærer i sig selv en lille risiko for cerebral tromboemboli på ca. 0,1%[57].

Detektion med almindelig ekkokardiografi har en sensitivitet på 30-40 % og en specificitet på 100 %, sammenlignet med MR-skanning, som må betragtes som guldstandard[58]. Sensitiviteten ved ekkokardiografi kan næsten fordobles ved at anvende transpulmonal kontrast[59], [60], og anbefales anvendt, hvis man er i tvivl, om der er en trombe i venstre ventrikel eller ved højrisiko-patienter (se ovenfor). Små tromber eller fladeformede tromber vil muligvis ikke kunne detekteres med kontrast ekkokardiografi, men vil kunne ses med MR-skanning. Den kliniske betydning af meget små tromber er ikke afklaret, men formentlig er embolirisikoen lav[60], [61].

MR-skanning detekterer muraltromber med størst sikkerhed [55] og bør anvendes, hvis de akustiske forhold ved EKKO (transthorakalt eller transesophagealt med anvendelse af kontrast) fortsat efterlader tvivl, om der er intrakavitær trombedannelse. Styrken ved MR-skanning er den spatiale opløsning, som er langt overlegen og samtidig kan gadoliniumkontrast fremhæve de omkringliggende strukturer, særligt arvævsdannelse i infarktområdet[55], [60].

Den antitrombotiske behandling efter STEMI dækker ikke muraltromber og der skal derfor kombineres antitrombotisk og antikoagulerende terapi, hvis der ses muraltrombe.

Den anbefalede behandling af muraltromber efter akut myokardieinfarkt er heparin (fraktioneret eller ufraktioneret) efterfulgt af warfarin. Anbefalingen er baseret på studier fra trombolysæraen[62], [63], og ikke på randomiserede data. Behandlingsvarigheden er minimum tre måneder, efterfulgt af ny konfirmerende ekkokardiografi, eventuelt med anvendelse af kontrast[64]–[66].

Nye observationelle studier og case-reports har også demonstreret effekt af NOAK-præparater, men der er endnu ikke data nok til en generel anbefaling af NOAK-præparater til behandling af muraltromber[67], [68].

Patienter som har fået PCI og stentning har indikation for dobbeltpladehæmmerbehandling. Da kombination af to pladehæmmere med antikoagulationsbehandling er forbundet med høj blødningsrisiko[69], skal betænkes tidlig seponering af den ene trombocythæmmer[70]. Planen herfor afhænger af patientens estimerede trombose- og blødningsrisiko samt de angiografiske forhold, hvorfor PCI-operatøren ofte inddrages i denne afvejning. For detaljer henvises til den til gældende kardiologiske NBV: <https://www.cardio.dk/ak>

Risikoen for systemisk embolis sygdom fra muraltrombose, under antikoagulationsbehandling, er meget lav (højest 1,5 % per år)[71]. Hvis tromben er til stede efter 3 måneder, kan behandlingen forlænges til 1 år. Hvis der senere i livet tilkommer ny mural trombe, må anbefalingen være livslang antikoagulationsbehandling til forebyggelse af (nyt) stroke. Der kan argumenteres for at et tilfældigt fund af en endotel dækket trombe ikke indikerer AK-behandling[72].

Det skal understreges, at der ikke evidens for generel profylaktisk antikoagulation til patienter med store anteriore eller apikale myokardieinfarkter[73].

### 2.2.2 Hjertesvigt og kardiomyopati

Iskæmisk stroke forekommer hos hjertesvigtspatienter med årlige incidensrater på mellem 0,6 og 4,0% i randomiserede studier og betydeligt højere i observationelle opgørelser, svarende til en mindst 4 gange øget risiko ifht patienter uden hjertesvigt diagnose[74]. Hjertesvigtspatienter har øget forekomst af atrieflimren, makro- og mikrovaskulær sygdom, ligesom nedsat flow i hypokontraktile og dilaterede hjertekamre eller staseprægede vaskulære gebeter kan tænkes at være medvirkende risikofaktorer[74], [75]. Øgede koncentrationer af cirkulerende prokoagulative faktorer er også påvist hos hjertesvigtspatienter[74]. Flere ældre studier har derfor afsøgt en profylaktisk effekt af antikoagulation til hjertesvigtspatienter. I sammenligning mellem warfarinbehandling og trombocythæmning fandtes ingen signifikant forskel på det primære kombinerede kardiovaskulære endepunkt[76]–[78]. Warfarin reducerede dog ”overall stroke” i WATCH-studiet[78] og forekomsten af iskæmiske strokes i WARCEF[77]. På trods af dette, kan antikoagulation ikke anbefales til primær profylakse mod apopleksi hos hjertesvigtspatienter, idet den absolutte risiko for sygdommen er lav, og den potentielt beskyttende effekt overskygges af blødningsrisikoen ved warfarinbehandling. Opfølgende analyser af WARCEF støtter en sekundær profylaktisk effekt af antikoagulation til patienter med tidligere apopleksi og hjertesvigt, særligt hvis EKKO viser Ejection Fraction < 15% [79]. Manifeste muraltromber er hyppigere forekommende ved iskæmisk genese til hjertesvigt, myokardiel arvævsdannelse og meget lav LVEF[51], samt ved hjertesvigt

relateret til Chagas-sygdom og ventrikulær non-compaction[80], [81]. Ved disse tilstande, bør efter embolisk stroke undersøges grundigt for intrakavitære tromber. Sekundær profylaktisk antikoagulerende behandling kan overvejes på baggrund af en bredere vurdering af embolirisiko, men er ikke generelt indiceret[82], [83]. Udvidet screening for AF har været foreslået til hjertesvigtspatienter med cerebralt emboliske events[31], [84].

Patienter med hypertrofisk kardiomyopati har op til ca 20% risiko for udvikling af AF[85], og denne kombination er associeret med en 6-24% livstidsrisiko for stroke, hvoraf 11% fatale[86]. På denne baggrund anbefales patienter med hypertrofisk kardiomyopati og AF profylaktisk behandlet med antikoagulation[87] uanset deres beregnede CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Behandling med NOAK betragtes som ligeværdig med vitamin K-antagonister[88].

Hos patienter med hypertrofisk kardiomyopati og sinusrytme er påvist risiko for intrakavitær trombedannelse apikalt for midtventrikulær flowobstruktion[89] og papillærmusklernes tilhæftning[60], men gavnlige effekt af profylaktisk antikoagulerende behandling til disse patienter er ikke påvist.

### **2.2.3 Takotsubo**

Takotsubo-kardiomyopati er kendetegnet ved temporært tab af ventrikelfunktion i den apikale del af hjertet, udløst af fysisk eller psykisk stressende faktorer. Analogt til mekanismen ved større antero-apikale (se ovenfor), kan opstå muraltrombedannelse[90] med en incidens på op til 5%[91], men stroke-risikoen skønnes at være lav (1%)[92]. Omvendt kan Takotsubo-fænotype udløses af akut intracerebral patologi, hvor kausaliteten altså er omvendt[35], [90].

Det anbefales at være opmærksom på muraltrombedannelse ved Takotsubo-kardiomyopati samt at anvende transpulmonal kontrast eller MR-skanning i tvivlstilfælde. På nuværende tidspunkt kan det dog ikke anbefales rutinemæssigt at antikoagulationsbehandle patienter med Takotsubo-kardiomyopati.

## **2.3 Intrakardielle tumores**

Hjertetumorer er meget sjældne. Forekomsten af primære hjertetumorer er 0,02-0,05% af befolkningen[93] og myxomer og fibroelastomer udgør langt størstedelen. Begge tumortyper er også associeret til kardiell embolisering. Lokalisation i venstre atrium og på aortaklappen har langt større embolisk potentiale end tumorer på mitralklappen eller i venstre ventrikel[94].

### **2.3.1 Benigne tumorer**

Myxomer sidder hyppigst i venstre atrium (75%), oftest med en stilk udgående fra fossa ovalis. Myxomer er hyppigst hos kvinder og manifesterer sig oftest i 30-60-årsalderen[95]. Multiple myxomer forekommer i ca. 5 % af tilfældene, og i disse tilfælde bør man undersøge patienten for den autosomt dominante sygdom Carney Complex (Mutation i PRKAR1A genet)[96]. Carney Complex kendetegnes ved hyperpigmentering, fregner (på læberne), samt endokrinologiske lidelser[96].

Myxomer kan forårsage embolisering af enten løsrevet tumormateriale eller trombemateriale, der dannes på tumorens overflade. Risikoen er signifikant, så tilfældigt opdagede myxomer, i venstre hjertehalvdel, anbefales fjernet, alene for at reducere risikoen for embolisering[94], [97]. Ved kirurgisk fjernelse er risikoen som regel særdeles lav og recidiv myxom er sjældent (under 3 %), og kommer oftest indenfor 5 år[98]. Hos patienter med Carney Complex er recidivraten betydelig højere (12 %)[99].

Fibroelastomer sidder hyppigst i relation til hjerteklapperne (80%), hvor lokalisation på aortaklappen er langt hyppigere end mitralklappen[100]. Forekomsten stiger med alderen og findes hyppigst blandt 80-årige[101]. Meget mobile fibroelastomer er tæt associeret til embolisygdom, hvorimod solide og immobile fibroelastomer meget sjældent emboliserer[100], [101].

Patienter med embolisygdom og et fibroelastom bør tilbydes operation, hvis ikke komorbiditet kontraindicerer kirurgi. Man kan ofte bevare hjerteklappen ved fibroelastom kirurgi og recidivraten er relativt lav (< 2%)[101]. Tilfældigt fundne mobile fibroelastomer er forbundet med høj embolirisiko, og anbefales derfor operativt fjernet i primær-profylaktisk sigte[100], [101]. Ved tilfældigt fund at et immobilt fibroelastom anbefales derimod blot at følge patienterne med ekkokardiografi, og undlade kirurgi medmindre fibroelastomet bliver stilket og mobilt.

### **2.3.2 Maligne tumorer**

Maligne hjertetumorer er ekstremt sjældne og er således kun associeret til perifer embolisygdom i kasuistiske sammenhænge. Både sarkom, lymfom og malignt myxom er alle beskrevet med embolisk potentiale[102], [103]. Behandlingen er multidisciplinær involverende onkologi og thoraxkirurgi.

## **2.4 Endokarditis**

Infektiøs endokarditis forekommer kun hos ca. 700 danskere om året, og udgør derfor en sjælden årsag til akutte neurologiske præsentationer. Til gengæld er der tale om en potentielt livstruende sygdom med behov for akut udredning og

iværksættelse af behandling. Mistanken om infektiøs endokarditis bør rejses hos patienter med embolisk stroke, hvor der konstateres febrilia eller forhøjede infektionstal ved debut af stroke, påvist bakteræmi eller nyligt antibiotisk behandlet infektionssygdom. Hæmodynamisk påvirkning, nyerkendt mislyd og venstresidige proteseklapper skal ligeledes skærpe opmærksomheden.

Incidensen af cerebrale komplikationer til infektiøs endokarditis er i tidligere studier opgjort til at være 65-80% [104], [105], hvoraf 25-40% er symptomatiske[104]–[106]. Den hyppigste komplikation er iskæmisk apopleksi efterfulgt af mykotiske aneurismer og cerebral hæmoragi[106]–[109]. Risikoen for cerebrale komplikationer er associeret med ekskrescensstørrelse og mobilitet, mikrobiologi (højest ved staphylokokkus aureus) og, hvilken klap ekskrescensen sidder på (højest ved mitralklapsendokarditis)[106]. Incidensen af embolisk komplikation til infektiøs endokarditis er størst i umiddelbar nærhed af diagnosetidspunktet, og op til 50% af strokes associeret til infektiøs endokarditis optræder inden initiering af antibiotisk behandling[110]. Over det første par uger efter iværksættelse af virksom antibiotikabehandling, falder risikoen for embolisk komplikation med en faktor 10[110], [111].

Som udgangspunkt anbefales kun profylaktisk kirurgi ved infektiøs endokarditis med meget store ekskrescenser (> 30 mm)[112]. Ved samtidig betydende klapdysfunktion er det dog tidligere vist, at hurtig operation (inden for 2-3 døgn) af patienter med ekskrescenser > 10 mm reducerer risikoen for stroke[113]. Ved embolisering, under relevant antibiotisk behandling, anbefales ligeledes kirurgisk behandling såfremt der er en rest-ekskrescens på mere end 10 mm[112].

Manifest iskæmisk stroke er ikke i sig selv en kontraindikation for akut operation, men om muligt bør kirurgi udskydes 2-3 uger. Patienter med cerebral hæmorrhagi bør derimod have udsat operationen i mindst 3-4 uger, da heparinisering og anvendelsen af hjerte-lunge maskine er forbundet med risiko for fatal cerebral blødning[106], [114].

### **Non-infektøse vegetative klapforandringer**

Marantiske vegetationer eller “non-bakteriel trombotisk endocarditis” ses som små sterile vegetationer af trombocytter og fibrin, der findes adhærent til hjerteklapper, og som har højt embolisk potentiale. Patogenesen er fortsat usikkert beskrevet, men menes at modsvare hyperkoagulabilitet ved malign og inflammatorisk sygdom[115]. Marantiske vegetationer findes særligt associeret til gastrointestinale og pulmonale adenocarcinomer, men kan også forekomme ved infektionssygdomme[115], [116]. Behandlinger tager primært sigte på den tilgrundliggende maligne eller infektøse sygdom. Antikoagulation med lavmolekylært heparin kan anvendes som emboliprofylakse efter tværdisciplinær konference og under hensyntagen til samtidig

høj blødningsrisiko og øget forekomst af dissemineret intravaskulær koagulation[117].

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er associeret med cerebrovaskulære mikroembolier og neurokognitive deficits, som til dels kan forklares af samtidig phospholipid antistof syndrom, men forekomsten af fibrinøse endokardielle vegetationer (Libman-Sacks endocarditis) er en selvstændig prediktor for stroke ved SLE[118]. Ved fund af Libman-Sacks vegetationer på ekkokardiografisk undersøgelse efter stroke anbefales antikoagulerende behandling, omend randomiserede studier mangler[119], [120]. NOAK frarådes til patienter med phospholipid antistof koagulopati[121], hvorfor lavmolekylært heparin eller Vitamin K antagonist A bør foretrækkes. Vigtigst er den reumatologiske behandling af tilgrundliggende lidelse. Kirurgisk behandling af destruktive klapforandringer med svær dysfunktion sker efter vanlige retningslinier.

Lambl's excrescenser (vaskulære strands) er tynde, hypermobile fibrinøse tråde på hjerteklappers koaptationslinier. Historisk har man mistænkt en association mellem Lambl excrescenser og stroke, idet fundet hyppigere rapporteres hos patienter der får foretaget ekkokardiografi som led i embolikilde udredning end patienter der får foretaget ekkokardiografi af anden årsag[122]–[124]. Studierne er alle små og korrigerer ikke for confoundere. I daglig ekkokardiografisk praksis er underrapportering af Lambl's excrescenser formentlig udbredt[125], og en nyere systematisk analyse[126] fandt ikke fænomenet associeret med underliggende klappatologi, inflammatorisk sygdom, aterosklerotisk risikoprofil eller øget forekomst af cerebrovaskulær tromboemboli. Der er således ikke evidens for hverken medicinsk eller kirurgisk behandling af Lambl's vegetationer.

## **2.5 Andre hjerteklapsygdomme**

### **Mitralklapsygdom**

Patienter med mitralklapssygdom har en betydeligt øget risiko for udvikling af AF. Denne risiko er yderligere forøget ved mitralklapsstenose (MS), hvor prævalensen af AF blandt >65-årige med svær MS er beskrevet til 74%[127]. Risikoen er også høj blandt yngre patienter med MS med prævalenser af AF på 17% hos 21-30 årige, 45% blandt 31-40 årige, 60% af 41-50 årige og 80% blandt dem >51 år[128]. Brug af systematisk Holter-monitorering har vist at halvdelen af patienter med MS og SR havde asymptomatisk AF. Som følge heraf, er association med AF formentlig hovedårsagen til at patienter med reumatisk mitralklapsygdom har øget risiko for emboliske events, omend kombinationen af AF og MS øger risikoen betragteligt. I Framingham-studiet har man påvist en 17 gange øget risiko for stroke ved AF og MS sammenlignet med en 5 gange øget risiko for stroke ved AF uden MS[16]. Den årlige



risiko for stroke ved svær MS uden AF er 0,85% sammenlignet med 5,7 % hos patienter med kombineret MS og AF[129]. Hos patienter med mitralstenose uden AF anbefales opstart af warfarin til patienter med svær MS og embolifænomen, og hos patienter med venstre atrium volumen index >60 ml/m<sup>2</sup>(ESC klapguidelines 2017)[130].

Betydning af anden mitralklap sygdom for udvikling af stroke er tvivlsom. I et kohortestudie fra USA, der inkluderede 1079 patienter med mitralklapsprolaps, uden tidligere stroke, kunne man påvise en beskedent årlig risiko for stroke på 0,45%. Denne risiko var samlet set 2 gange højere end forventet, og hos undergruppen af patienter hvor ekkokardiografien var foretaget på baggrund af mistanke om prolaps (44 % af patienter) var risikoen ikke forøget [131].

Mitralringskalcifikation (MAC) forekommer hyppigere hos ældre patienter med hypertension, diabetes og nyresygdom, og der er studier der viser en øget forekomst af stroke hos patienter med mitralringskalcifikation. Disse fund er dog ikke konsistente i litteraturen: I Framingham Heart Study blev 1159 patienter fulgt i 8 år og MAC viste sig at associeres med stroke (HR 2,1) efter multivariat analyse[16]. I Strong Heart Study[132] havde 9% af 2723 raske patienter MAC. MAC var associeret til stroke med en hazard ratio på 3,2. I den multivariate analyse efter bl.a. korrektion for hypertension, diabetes og nyresygdom var der stadig en statistisk signifikant sammenhæng (HR 1,9 p=0,04). Studiet kunne dog ikke korrigeres for AF[132]. I Cardiovascular Health Study viste man, blandt 5888 patienter, en signifikant øget risiko for stroke, der dog svandt ved korrektion for confoundere[133]. Et lignende resultat er opnået i en subgruppe på 2680 patienter uden stroke, hvor MAC associerede med strokes verificeret på MR scanning, men denne association persisterede ikke ved korrektion for confoundere[134]. Således medfører fundet af en kalcificeret mitralring ingen selvstændig behandlingsindikation, men kan bruges som markør for en betydende vaskulær risikoprofil.

### **Aortaklapsygdom**

Aortaklapstenose er også en sygdom der associerer med hypertension, diabetes, tobak, hypercholesterolæmi og medfører en øget risiko for udvikling af AF[135].

Selvom kasuistikker er blevet publiceret med embolisering af kalk fra en aortastenose, har flere studier bekræftet at aortaklapssklerose og aortaklapstenose ikke er uafhængigt associeret med øget risiko for stroke[132], [134], [136].

### **Proteseklapper**

Trombedannelse og embolisering er hyppig hos patienter med klapprotoser. Risikoen er størst ved mekaniske klapper, specielt i mitralposition, og ved suboptimal antikoagulation[137].

Patienter med klapprotoser har også en øget risiko for endocarditis med vegetationer eller dannelsen af pannus på proteser, som potentielt kan embolisere[138].

Vurdering af patienter med klapprotoser sker oftest bedst ved kombination af TTE (transthorakal ekkokardiografi) og TEE (transøsofageal ekkokardiografi). Selv hvis TEE udkommer uden påviselig trombemateriale på proteseklapper, skal mistanken opretholdes, ved holdepunkter for embolisk genese, særligt ved mekaniske klapper og hvis antikoagulationsbehandlingen har været suboptimal[139].

## 2.6 Arterio-arterielle embolier:

I konstruktionen af begreberne kryptogent stroke eller ESUS valgte man oprindeligt en antagelse om at aterosklerotisk sygdom, uden signifikante (>50%) stenoser, i carotider eller cerebrale grenarterier ikke udgjorde tilstrækkelig forklaring på patientens tromboemboliske event[1]. Senere data taler dog kraftigt for at revidere denne opfattelse. Observationelle studier har vist at non-stenoserende plaques  $\geq 3$ mm i tykkelse i carotisarterierne er signifikant mere prævalent ipsilateralt til det iskæmiske afficerede område ved ESUS[140], og 20% af patienter med ESUS er vist at have blødningsstigmata i rumperede ipsilaterale, men non-stenoserende carotis-plaques[141]. Mikroateromatose i arteria basilaris har også været impliceret som årsag til pontine infarkter, hvis diameter var over 2,0 cm på diffusionsvægtede optagelser[9]. Disse tilfælde er omfattet af ESUS-definitionen, hvorved opmærksomheden ledes mod mere centrale embolikilder - og bort fra den sandsynlige culprit-læsion.

### 2.61 Aortasygdom

Omkring 45% af befolkningen over 45 år kan vises at have aterosklerotiske plaques i deres aorta[142], og denne forekomst er associeret med iskæmisk stroke og TIA[143]. Komplex aortikal ateromatose med ulcerationer (>4mm), ikke-calcificerede eller mobile ateromer findes hos ca 8% af befolkningen[142] og hos 35% af "højrisiko" patienter med nonvalvulær AF [144]. Denne gruppe havde på 13 måneders opfølgning en fire gange øget risiko for apopleksi i forhold til tilsvarende patienter med atrieflimren, men uden aortikale plaques.

Dynamiske optagelser har påvist at aorto-arteriel cerebral embolisering endda kan lade sig gøre fra komplekse plaques i proximale aorta descendens (efter afgang af cerebrale grene) grundet retrogradt flow i tidlig diastole[145], [146]. Der er også påvist en klar association mellem sådanne læsioner - med eller uden betydende aortainsufficiens - og cerebralt iskæmiske events, men graden af kausalitet er ikke klarlagt, og fundet af aortikal ateromatose skal nok primært betragtes som en markør for generaliseret aterosklerotisk sygdom og tromboembolisk risiko[147], [148]. I overensstemmelse hermed, har et mindre studie foreslået ESUS patienter opdelt i 2

væsentligt forskellige risikoprofiler afhængig af graden af aterosklerotisk patologi[149]. CT skanning er ekkokardiografioverlegen i billeddannelse af sygdom i aorta[150].

Akut aortadissektion forekommer med en incidens på ca. 6 / 100.000 pr år[151]. Særligt dissektioner der involverer aorta ascendens (Stanford type A) er akut livstruende med en præ-hospitalmortalitet på 50% og stigende med ca. 2% per time, hvis ikke patienten bringes til thoraxkirurgisk intervention. Omkring 75% af akutte aortadissektioner forekommer hos patienter med gængse risikofaktorer, særligt hypertension og rygning, men ses også betinget af aortopati ved bindevævssygdomme som Marfan, Ehlers Danlos og Loeys-Dietz eller Turner syndrom, med eller uden bicuspid aortaklap og coarctation af aorta[152], [153].

Omkring 6% af patienter med akut aortadissektion, præsenterer sig med tegn på transient eller persisterende cerebral iskæmi på grund af dissektion til cervicocerebrale arterier eller embolisering fra tromber ved læsionen i aorta[154]. Omvendt beskrives op til 1,7% af stroke-patienter, der evalueres m.h.p. trombolyse, at have underliggende aortadissektion[155]. Trombolytisk behandling kan være fatalt ved akut aortadissektion.

Klassiske symptomer, som smerter i brystet og mellem skulderblade forekommer kun hos cirka halvdelen af patienter med Stanford type A aortadissektion og samtidig apopleksi[155], [156], antageligt på grund af kortikale symptomer som amnesi, afasi og bevidsthedspåvirkning[156]. Synkope eller kramper, som kan skyldes global cerebral hypoxi eller forbigående hæmodynamisk kollaps, bør ligesom tegn på spinal iskæmi og perifer neuropati skærpe opmærksomheden på en relation mellem den neurologiske præsentation og eventuel aortadissektion[156].

Den prognostiske betydning af cerebrovaskulær involvering, ved akut aortadissektion, kan ikke statistisk opgøres med sikkerhed, men kompromittering af andre grenarterier til forsyning af overekstremitet, koronar gebet, nyrer eller mesenteriet medfører en 3-9 gange øget mortalitet under primære indlæggelse[154], [157], [158].

## **2.7 Paradoks embolisering gennem PFO/ASD**

Persisterende foramen ovale (PFO) findes hos 20–34% af befolkningen og med højest prævalens hos yngre[159]. I føtallivet passerer iltet blod fra placenta via ductus venosus til højre atrium, for herfra uhindret at passere gennem foramen ovale til venstre atrium og fordeling i fosterets systemkredsløb. Kort efter fødslen og udfoldelse af lungerne, vender trykgradienten mellem atrier, og det tynde septum primum trykkes op mod septum secundum som en klap til aflukning af ostiet. Ved ufuldstændig sammengroning af disse septae efterlades således en “ventil-funktion”, hvor forbigående øgning af trykket i højre atrium kan tillade passage af venøst blod

til venstre atrium. Trombemateriale som transporteres med de venøse tilbageløb til højre atrium, vil således også under ganske bestemte trykforhold kunne passere gennem PFO-kanalen til "paradoks embolisering" i det systemiske kredsløb i stedet for at blive fibrinolyseret i pulmonalkredsløbets kapilærer.

I situationen hvor dyb venøs trombose medfører massiv lungeemboli med akut trykstigning i hjertets højresidige kamre til følge, visualiseres undertiden på CT og ekkokardiografiske undersøgelser en trombe fastklemt eller under passage gennem PFO-kanalen. Under disse omstændigheder betragtes samtidigt apoplektisk insult som kausalt associeret. Under hoste eller brug af bugpresse (eksempelvis Valsalva manøvre) forøges det intrathorakale tryk og hindrer venøst tilbageløb til højre atrium. Ved pludselig afslutning, af en sådan manøvre, strømmer ophobet venøst blod tilbage til højre atrium og kan skabe tryk- eller flowforhold der muliggør kortvarig veno-arteriel shuntning gennem et evt. PFO eller egentlig atrieseptumdefekt. Dette forhold - og tidsmæssigt sammenfald med ankomst af tromboseret veneblod til højre atrium - er forudsætningen for paradoks embolus som mekanisme for cerebrovaskulært iskæmisk insult.

Epidemiologisk association mellem persisterende foramen ovale (PFO) og kryptogent stroke er beskrevet i en række observationelle studier[160]–[163]. Da kausal sammenhæng mellem PFO og TIA/stroke kun ganske sjældent kan påvises for den enkelte patient, og PFO er et almindeligt strukturelt fund, hviler mistanken om PFO-relateret embolisk genese på fraværet af anden sandsynlig forklaring (efter grundig eftersporning af en sådan). Samtidig viser opgørelserne at tilstedeværelsen af PFO ikke alene udgør en tilstrækkelig risikofaktor for TIA eller apopleksi[164], [165]. Flere karakteristika ved PFO og omgivende kardielle strukturer fortjener derfor omtale.

Baggrunden for at dette emne er interessant for indeværende rapport er naturligvis at der siden 2017 foreligger randomiserede studier, der viser nedsat risiko for gentaget stroke efter PFO-lukning hos selekterede patienter. Evidensen for behandlingsmæssige overvejelser vil først blive gennemgået efter opregning af mekanismer der kan ligge til grund for øget recidiv-embolisk risiko hos patienter med PFO. Systemisk embolisering kan med rimelighed håndteres på lige fod med cerebralt emboliske tilstande, omend evidensen er sparsom. Ligeledes kan evidensen for PFO-associerede risici og behandlingsindikationer rimeligvis ekstrapoleres til at omfatte andre strukturelle abnormiteter, der muliggør veno-artielle shunts.

### **PFO-associerede risikofaktorer**

Paradox embolisering kan intuitivt tænkes at forekomme hyppigere hos patienter med øget risiko for venøse tromber. Foruden kasuistiske beskrivelser af dette, findes kun en mindre opgørelse af 125 konsekutive apopleksipatienter, hvor forekomsten af faktor V Leiden mutation og protrombin mutation G2021A forekom 4-5 gange hyppigere hos patienter hvor det cerebrale insult vurderedes PFO-relateret [166].

Et atriaseptumaneurisme defineres som et spontant flagrende atriaseptum, med bevægelse >10 mm ind i højre eller venstre atriekavitet[167], findes hos ca. 1% af baggrundsbefolkningen[168], og er rapporteret op til 3 gange hyppigere hos patienter med kryptogent stroke eller TCI[169]–[171]. Retrospektive opgørelser har derfor rejst mistanke om en kausal sammenhæng mellem atriaseptumaneurisme og tromboembolisk sygdom[169], [172], [173], og der har været fremsat teorier om øget risiko for paradoks embolisering gennem PFO eller lokal aktivering af protrombotiske kaskader. Atriaseptumaneurismer er imidlertid også associeret med øget forekomst af defekter i atriaseptum, herunder PFO, og med mitralklapsprolaps samt atrielle arytmier [174], [175], som i sig selv er potentielle risikofaktorer og kan være medvirkende forklaring på høj tilbøjelighed for gentagne iskæmiske strokes hos denne patientgruppe[176]. I de tre positive PFO-lukningsstudier publiceret i 2017 [172], [177], [178], havde 20-35% af de inkluderede patienter kombineret atriaseptum aneurisme og PFO. Subgruppen havde øget beskyttende effekt af PFO-lukning i en metaanalyse[179], men det er usikkert i hvilken grad dette betinges af selve lukningen eller stabilisering af atriaseptum og forebyggelse af atriell dysfunktion, trombogene flowforhold og -arytmier.

Eustachisk klap er en føtal struktur, som i voksenlivet er påviseligt associeret med PFO-forekomst i op til 70% af tilfældene [180], og er rapporteret med en forekomst på 48% af patienter med kryptogent stroke[181] og hos 68% (mod 33% i en kontrolgruppe) af patienter med formodet paradoks embolisk event[180].

Tilsvarende er et Chiarinetværk også associeret med en høj rapporteret forekomst af PFO[180], med indicier på større potentiel højre-venstre shunt og flere recidiver af paradoks embolisering og migræne hos patienter der afventede PFO-lukkende procedure[175].

Som det fremgår ovenfor, er tromboembolisk risiko ved atriaseptumaneurisme, Eustachisk klapstruktur og større Chiarinetværk tæt knyttet til tilstedeværelsen af PFO. I modsætning til forekomsten af PFO i sig selv, er de tre nævnte strukturelle forhold rapporteret uafhængigt associeret med kryptogent stroke, og rapportering af disse faktorer har været foreslået til underbygning af en sekundærprofylaktisk effekt ved PFO lukning[173].

### **2.7.1 Medicinsk Behandling**

Hos patienter uden anden sandsynlig forklaring på systemisk tromboemboli og påviselig mulighed for signifikant shunt gennem ASD/PFO, kan risikoen for recidiv af eventuel paradoks embolisering logisk tænkes reduceret ved to adskilte eller kombinerede metoder: 1) Antikoagulationsbehandling for at forebygge dannelsen af venøse tromber. 2) Lukning af PFO/ASD, for at forhindre paradoks embolisering.

I en meta-analyse af retrospektive data fra 2018 som sammenlignede AK-behandling med pladehæmmere hos patienter med PFO, fandt man en odds ratio på 0,88 til fordel for AK-behandling (CI, 0,83-0,92,  $p < 0,00001$ ) i forhold til at forebygge tilbagevendende apopleksier [182]. Et mindre prospektivt studie (PICSS) randomiserede patienter ( $n=98$ ) med PFO og kryptogent stroke til warfarin (INR 1,4-2,8) eller aspirin (325 mg x 1 dagligt) og fandt en ikke signifikant hazard ratio på 0,52 (0,16-1,16,  $p=0,28$ ) til fordel for warfarin[183]. CLOSE studiet randomiserede patienter  $<61$  år med PFO og kryptogent stroke 1:1:1 til pladehæmmer, PFO lukning eller vitamin K-antagonist (INR 2-3) og fandt en hazard ratio på 0,44 (0,11-1,48) til fordel for VKA over trombocythæmning[172]. P-værdien er ikke oplyst i fravær af sufficient styrke i denne del af studiet.

I en prædefineret subgruppeanalyse af NAVIGATE ESUS - patienter med påvist PFO (534 patienter sv.t blot 7% af de inkluderede) fandtes recidiv events hos 2,6 % på rivaroxaban behandling, mod 4,8% på aspirin behandling ( $p=0,33$ )[184]. Samme forfattere har i en metaanalyse, som inkluderer deres egne data, samt data fra PICCS[183] og CLOSE[172], vist en samlet fordel for AK-behandling (OR 0,48, CI(0,24-0,96),  $p=0,04$ )[184]. I undergruppen af patienter med et PFO i RE-SPECT ESUS fandtes ikke nogen forskel på antallet af events med 5,0% i dabigatran og 5,3% i aspirin gruppen[7]. I RE-SPECT ESUS var det tilladt at få lukket PFO modsat i NAVIGATE ESUS, hvor var det en forudsætning for deltagelse i studiet at man ikke fik lukket PFO. Dette kan være en mulig forklaring på forskellen i de to studier. PFO-relaterede konklusioner fra NAVIGATE ESUS og RE-SPECT ESUS kompromiteres også betydeligt af at kun 7% af patienterne havde fået påvist PFO, mens tidligere opgørelser har rapporteret PFO prævalenser op til 40% hos patienter med kryptogent stroke[162]. Man kan spekulere på om patienter med betydende PFO'er er blevet holdt ude af studierne og i stedet sendt til PFO-lukning, efterladende patienter med små insignifikante PFO'er, hvor der heller ikke er teoretisk grund til at tro på øget beskyttelse ved NOAK.

Samlet synes AK-behandling i sammenligning med trombocythæmning at kunne reducere forekomsten af nye strokes hos patienter med PFO og kryptogent stroke, men dokumentationen er begrænset. Der mangler randomiserede studier med tilstrækkelig styrke som sammenligner AK-behandling med pladehæmmere og perkutan PFO-lukning.

### **2.7.2 Perkutan PFO-lukning**

Perkutan PFO-lukning foregår med et device, der har to skiver som placeres på hver side af atriaseptum og på den måde klemmer PFO-kanalen sammen så den lukkes. Selve proceduren varer 15-45 min og foregår ved at man i lokalbedøvelse gennem et indstik i vena femoralis krydser PFO kanalen med en wire. Over denne wire føres

afleveringskateteret til venstre atrium og den venstreatriale skive foldes ud. Herefter trækkes venstre-atrieskiven op mod atrieseptum og højre-atrieskiven foldes ud. Positionen af deviceet kontrolleres med intrakardiel ekkokardiografi før det frigives. Patienterne skal som minimum have acetylsalicylsyre 75 mg x 1 i 6 md. efter proceduren hvorefter deviceet er dækket af endothel. Patienten kan herefter behandles i forhold til sin øvrige risikoprofil, hvilket ofte er livslang pladehæmmerbehandling med ASA eller clopidogrel. Kontrol efter PFO-lukning foregår ca. 3 måneder efter proceduren med transthorakal ekkokardiografi, hvor device position og evt. residualshunt undersøges med indgift af agiteret saltvandskontrast og Valsalvas manøvre. Hvis der ikke findes shunt, er der ikke behov for yderligere kardiologisk opfølgning. Hvis der er residualshunt, planlægges en ny kontrol, da erfaringen viser at mindre residualdefekter lukkes i de første år efter proceduren. Den tekniske succesrate er tæt på 100% [185] og ved 1 års kontrol er rapporteret effektiv lukning (fravær af større residualshunt) hos 93-96% og komplet lukning af PFO kanalen hos ca. 75%[186]. De eneste tilgængelige devices som har dokumenteret effekt i studiesammehæng er Amplatzer PFO Occluder og Gore CARDIOFORM Septal Occluder/Helex. Der findes andre godkendte devices på markedet, men der er ikke lavet studier der direkte sammenligner de enkelte devices.

Randomiserede data for en beskyttende effekt af PFO-lukning hos patienter med kryptogent stroke har været længe undervejs, til dels fordi devices til PFO-lukning blev godkendt og anvendt bredt i Europa inden protokolleret dokumentation var sikret.

Der er i alt lavet 6 studier som har randomiseret patienter med kryptogent stroke og PFO til enten medicinsk behandling eller perkutan PFO-lukning plus medicinsk behandling. De første tre studier, CLOSURE-1[187], PC-TRIAL[188], og RESPECT[189] blev publiceret i 2012 og 2013, og opnåede ikke statistisk signifikans for en beskyttende effekt af PFO lukning i forhold til medicinsk behandling. Multiple forklaringer på de skuffende resultater er blevet fremdraget, inklusiv manglende "power", et ineffektivt device, lav adhærens til randomisering med lave lukkerater og høj grad af overkrydsning mellem studierne. Dertil inkluderedes relativt mange patienter med konkurrerende forklaring i kardiovaskulære risikofaktorer, og definitionen af TIA var ganske uklar og uden krav om fund på MRI. Patienter med PFO-karakteristika der kunne indikere høj paradoksembolisk risiko, var muligvis holdt ude af studierne og tilbudt lukning udenfor studierne.

I 2017 og 2018 blev publiceret langtidsopfølgning på RESPECT[189], RESPECT-FU[177] samt tre nye studier, CLOSE[172], REDUCE[178] og DEFENSE-PFO[190]. Inklusionen til disse studier var blevet skærpet, så patienternes aterosklerotiske risikofaktorer var minimerede, lakunære infarkter for praktiske forhold holdt ude, og Stroke eller TIA underbygget af fokale symptomer varende >24t timer eller radiologisk verificeret iskæmi. Derudover blev der i CLOSE og DEFENSE-PFO kun

inkluderet patienter med "høj-risiko PFO" defineret som stor shunt (>30 bobler i venstre hjertehalvdel ved agiteret saltvands kontrast (CLOSE) eller > 2mm mellem septum primum og secundum (DEFENSE-PFO)) og/eller et atriaseptum aneurisme.

Alle fire studier viste at PFO-lukning var bedre end medicinsk behandling til at forhindre nye apopleksier. Patientkarakteristika og resultater af de randomiserede undersøgelser af PFO-lukkende procedure er opsummeret i tabel 6.

**Tabel 6: Studier af PFO-lukning:**

Studie	PFO lukker	N	Inklusionskriterier	Endepunkter	Resultater	Kommentarer
Closure [187]	STARFlex Closure System	909	18-60 år TIA eller iskæmisk stroke indenfor 6 md. PFO.	Komposit af død (0-30 dage), Neurologisk død (>30 dage) ; stroke eller TIA ved 2 års FU	2 års FU: HR 0,78 95% CI [0,45-1,35]; p=0,37	Ineffektivt device med lav lukkerate (86%) og høj forekomst af venstreatriale tromber på lukkedisken.
PC-Trial [188]	Amplatzer PFO Occluder	414	18-60 år Stroke, TIA eller anden systemisk tromboembolisk event (alle billeddiagnostisk verificeret). PFO.	Komposit af død, stroke, TIA eller perifer emboli efter 4,5 år FU	4 års FU: HR 0,63; 95% VI [0,24-1,62] p=0,34	Type 2 fejl, overkrydsning fra medicinsk til PFO arm (12%)
RESPECT [189] [177]	Amplatzer PFO Occluder	980	18-60 år Iskæmisk stroke eller radiologisk verificeret TIA indenfor 270 dg. PFO.	Tidlig død (30-45 dage), Apopleksi eller TIA.	2,1 års FU: HR 0.49; 95% CI [0.22– 1.11]; p=0.08).  5,9 års FU: (HR 0.55; 95% CI [0.31– 0.99]; p=0.046)	Uens dropout (9,2% I PFO versus 17,2 i medicin armen)
REDUCE [178]	Gore Helex Septal Occluder eller Cardioform Septal Occluder	664	18-59 år. Klinisk stroke eller neuradiologisk verificeret TIA indenfor 180 dg. PFO.	Co-primære endepunkter: Klinisk stroke og nye hjerneinfarkter	3,2 års FU: Strokei: HR 0.23; 95% CI [0.09–0.62]; p=0.002 Nye hjerneinfarkter: RR 0.51; 95% CI [0.29–0.91]; p=0.04	Ikke kontrolleret mod AK beh. 2:1 randomisering (PFO + medicin vs. medicin)
CLOSE[172]	Alle devices	663	16-60 år. Neuradiologisk verificeret stroke/TIA.	Stroke	5,3 års FU:	1:1:1 randomisering (PFO lukning+pladehæmmer:



			PFO med atriaseptum aneurisme og/eller stor shunt (>30 bobler)		HR 0.03; 95% CI [0.00–0.26]; p<0.001	pladehæmmer:AK beh.)
DEFENSE PFO [190]	Amplatzer PFO Occluder	120	Klinisk stroke eller neuradiologisk verificeret TIA indenfor 180 dg. Høj-risiko PFO (Atriaseptum aneurisme og/eller >1mm diastase	Stroke, død eller større blødning (TIMI definition) efter 2 års FU	0 events I PFO gruppen imod 12,9% 2 års eventrate i den medicinske arm (p=0,013)	Studiet termineret før tid (grundet lav inklusionsrate og publikation af CLOSURE-1). Kun inklusion på 2 centre. Højere eventrate end forventet I den medicinske arm.

Der er siden publikation af originale data, fremkommet multiple meta-analyser af data fra de 6 ovenstående randomiserede kliniske studier. Samlet set er der randomiseret 1889 patienter til PFO-lukning og 1671 til medicinsk behandling med en gennemsnitlig opfølgning på 3,8 år. Hos PFO patienter var der samlet 37 events (2,0%) og hos patienter i medicinsk behandling 77 events (4,6%) hvilket giver en oddsratio på 0,38 (95% CI 0,18-0,80) og NNT på 37 for at forebygge et event[179]. Dette svarer omtrent til 1 forebygget apopleksi per 100 patientår med implanteret device[191], og argumenterer for udvælgelse af unge patienter. Hos patienter med større højre-venstre shunt eller PFO kombineret med atriaseptumaneurisme og alder <45 år opnås større beskyttelse med OR 0,18 (95%CI 0,07-0,45, p=0,0003) med NNT på 21. Overordnet set er forskellen i events drevet af apopleksi og ikke TIA eller død[179], [192].

Samlet set kan man konkludere at PFO-lukning har sin plads hos yngre patienter (18-60 år) hvor grundig udredning ikke identificerer konkurrerende årsager, og hvor anamnesen og klinisk neurologisk og neuroradiologisk vurdering taler for paradox embolisk genese. Hvis man således stringent anvender PFO-lukning til patienter med karakteristika som i REDUCE (inkl. gennemsnitsalder 45,2 år), ender procedurens cost-effectiveness på ca. 20.000 engelske pund per vundet kvalitetskorrigeret leveår (QALY)[193]. I denne opgørelse er ikke medregnet omkostninger ved at udrede og identificere relevante patienter.

### 2.7.3 Komplikationer til PFO-lukning

Den hyppigste komplikation til PFO lukning er post-procedure atrieflimmer der ofte opstår indenfor 45 dage efter proceduren og som ses hos ca. 5%[194].

Øvrige alvorlige komplikationer har en incidens på ca. 2,6 % i studiesammenhæng. Deviceembolisering, tamponade og device trombose har hver især en incidens på ca. 1%. Erosion af atrievæggen og endokarditis er alvorlige komplikation men er kun kasuistisk beskrevet[182]. Risikoen for død og behov for åben hjertekirurgi er <1:1000. Mindre komplikationer er beskrevet med en incidens på ca. 1,5%[194]–[196].

#### **2.7.4 Medicinsk behandling efter PFO device-lukning.**

I de randomiserede studier, der kunne påvise signifikant beskyttende effekt af PFO-lukning, var protokolleret livslang antitrombotisk (eller antikoagulations-) behandling i begge grupper.

Post-procedure AF er oftest forbigående og der er hos disse patienter fundet en lav risiko for apopleksi, og det har været foreslået at behandle kortvarigt med antikoagulantia[197]. Hos patienter med AF opstået > 45 dage efter proceduren eller som har persisterende AF behandles iht. AF-guidelines. For at undgå devicetrombose anbefales det at fortsætte ASA eller clopidogrel i 6 måneder efter proceduren, uanset om AF samtidig betinger behandling med vitamin K-antagonist (INR 2-3) (Ref: praksis på invasive centre i DK i 2019). NOAKs er ikke undersøgt i denne sammenhæng med endocardielt placeret fremmedlegeme, og erfaringen fra de mekaniske hjerteklapper viser klart at NOAK øger risikoen for blødning, devicetrombose og apopleksi sammenlignet med vitamin K-antagonist[198]. Når PFO-devicet efter 6 måneder er endothelialiseret kan man behandle ud fra gældende AF-guidelines.

Der findes ingen prospektive randomiserede data, der støtter komplet seponering af antitrombotika når devicet forventes endothelialiseret efter 6 mdr. I en retrospektiv analyse af 82 patienter med særdeles lav aterosklerotisk risiko, som stoppede trombocythæmning mediant 7 mdr efter proceduren, fandtes dog efter median opfølgningstid på 7 år ingen recidiv af iskæmiske events[199]. Med forbehold for evidensniveauet, synes det således forsvarligt hos udvalgte patienter IKKE at anbefale livslang trombocythæmmende behandling, når PFO-lukning er verificeret.

## **2.8 Pulmonale A/V malformationer**

Pulmonale arterio-venøse malformationer (AV-fistler) er en sjælden årsag til stroke. AV-fistler er hyppigt forekommende hos patienter med Mb Osler. Små AV-fistler giver næppe forhøjet risiko for stroke, men store shunt kan potentielt skabe mulighed for paradoks embolisering til arteriesystemet.

Pulmonale AV-malformationer bør mistænkes i forbindelse med saltvandskontrast indgift, hvor man ofte ser en betydelig shunt, uden brug af Valsalva-manøvre.

Shunten ses som regel tydeligt kommende fra lungevenerne efter 4-6 hjertecykler[200]. Det kan være nødvendigt at foretage en TEE-undersøgelse, for at være sikker på hvor kontrastboblerne kommer fra (se nedenfor). Den endelige diagnose stilles ved en CT-angiografi, eller en kontrast-angiografi af pulmonalkredsløbet. Store shunts lukkes ved coiling[201]. Der findes en lang række kasuistiske rapporteringer om pulmonale AV-fistler hos patienter med stroke [202], men ingen større serier, som har kunnet bevise at lukning af disse shunts reducerer risikoen for nyt stroke.

Hos patienter med Mb Osler, tilbydes lukning af pulmonale AV-malformationer af hensyn til såvel risikoen for paradoks emboli, hypoxi, hæmoptyse, hæmothorax, cerebral abscedering med flere[203], [204]. Der er dog ikke nogen anbefalinger om at lukke små, og tilfældigt fundne AV-fistler hos patienter med stroke [202]. Ved fund af en stor shunt (eventuelt flere AV-fistler), bør man dog konsultere ekspertise inden for udredning og behandling af Mb Osler på Odense Universitetshospital.

## **2.9 Patienter med medfødt hjertesygdom**

For patienter med medfødt hjertesygdom gælder samme overordnede principper som for alle øvrige patienter. Herudover er det vigtigt at være opmærksom på følgende specielle risici hos denne patientgruppe.

Patienter med cyanose/højre-til-venstre shunt (som f.eks. ved Eisenmenger syndrom (skillevægsdefekt, højt pulmonaltryk og shunt fra højre til venstre) eller univentrikulære kredsløb, som stadig er cyanotiske grundet manglende omdirigering af det venøse blod fra underkroppen (TCPC-komplettering), har høj risiko for såvel paradoks tromboemboli som systemisk luftembolisering fra intravenøs medicinadministration. Disse patienter behandles med AK-behandling på lav tærskel, men altid efter konference med specialist i medfødt hjertesygdom. For at beskytte mod luftembolier, eller embolier fra medicin, som er insufficient opløst, anvendes altid filter på intravenøse adgange[205].

Cyanotiske patienter med kompensatorisk erythrocytose og hyperviskositet kan også udvikle stroke, hvis hæmatokritten bliver for høj (> 70 %)[205].

Patienter med nyindsatte devices, med en "metalskive" på arteriesiden, f.eks. en ASD-lukker, skal behandles med pladehæmmer i minimum 6 måneder, for at undgå trombose på devicet og potentiel embolisering[206].

Patienter, som er opereret i atrierne (f.eks. med Mustard-operation), har øget risiko for atriale arytmier, som kan være subkliniske[207]. Det er derfor vigtigt med grundig udelukkelse af evt. subkliniske arytmier med Holter/telemetri, hvis en patient med en

opereret hjertefejl udvikler stroke[207]. Ved spørgsmål og i tvivlstilfælde bør man henvende sig til en af landets højtspecialiserede GUCH-klinikker (AUH, OUH, RH).

### 3 Udredning for kardiell embolikilde

Udredningen af patienter med stroke og TIA sker først og fremmest af hensyn til optimal håndtering af sekundærprofylaktiske tiltag - altså for forebyggelsen af nye cerebrale iskæmiske events. En del af de gjorte fund i opsporingen af kardielle embolikilder, medfører dog også behandlingsindikation af hensyn til symptomlindring og prognoseforbedring for kardielle lidelser. Ved endocarditis, myocardiinfarkt, aortadissektion mfl. kan den kardiologiske behandling sågar være det mest presserende. Mistanke om sådanne akutte tilstande tilsidesætter selvfølgelig de almindelige anbefalinger om først at udrede for de hyppigst forekommende risikofaktorer og forklaringer på stroke.

Patienter med stroke på baggrund af aterosklerotisk sygdom i halskar og intracerebrale arterier har også påviseligt højere risiko for kardiovaskulær sygdom og mortalitet[208]. Man kunne derfor argumentere for at denne gruppe - som ikke undersøges for kardiell embolikilde - alligevel kunne have gavn af kardiologisk udredning. Netop disse patienter har dog god indikation for risikomodifikation og medikamentel sekundærprofylakse som iværksættes ifm TIA/AIS <https://neuro.dk/wordpress/nbv/forebyggende-behandling-efter-iskaemisk-apopleksi-og-tci/>. I fravær af kardielt relaterbare symptomer som f.eks. angina, vil eftersporing af f.eks. koronar aterosklerotisk sygdom i vid udstrækning være uden terapeutisk konsekvens[208].

Som nævnt i kapitel 1, bidrager klassifikation af AIS patienter efter TOAST og CCS til at sandsynliggøre en eller flere tilgrundliggende årsager, men udelukker ikke de mindre sandsynlige faktorer som medvirkende. Tilvalget af ekkokardiografisk undersøgelse på lav tærskel er forbundet med patient-bekymring og -ubehag og et højere ressourceforbrug til undersøgelser, der viser sig uden terapeutisk konsekvens. Ved restriktiv anvendelse af ekkokardiografi til patienter hvor summen af andre gode forklaringer (aterosklerotiske forandringer og alder) ikke vurderes sufficente, introduceres til gengæld en uundgåelig risiko for at overse de sjældent forekommende kardielle embolikilder, som også forekommer hos de svært aterosklerotisk stigmatiserede. Begrebet "cost-effectiveness" i udredningen er her særdeles relevant, men også så tilpas moderne, at der endnu ikke foreligger nævneværdig evidens.

I afdækningen af sandsynlig genese til stroke, identificeres ofte multiple og overlappende risikofaktorer. Derfor er omfanget af berettiget kardiell embolikildeudredning sjældent absolut defineret, men beror på skøn og kompleks integration af patientkarakteristika og litteratur, som gennemgået i det ovenstående.

Kompleksiteten i beskrivelse af generelle retningslinjer, der kan anvendes i håndtering af den enkelte patient, afspejler sig også i en eklatant international mangel på veldefinerede udredningsalgoritmer.

Skrivegruppen bag denne kliniske klaringsrapport finder at udredning for kardiell embolikilde bør ske når kliniske og neuroradiologiske fund indikerer en embolisk genese, og når der ikke identificeres vaskulær sygdom, der kan forklare den observerede intracerebrale læsion. Som det generelt gør sig gældende, sker udredning og valg af undersøgelser på baggrund af kliniske spørgsmål med potentiel behandlingsmæssig konsekvens ("need to know"). Det er skrivegruppens ambition at bidrage til styrkelse af det tværdisciplinære samarbejde og en øget forståelse for faglig argumentation fra det samarbejdende speciale. Retningslinjer og behandlingsvejledninger fra de involverede faglige selskaber er ikke umiddelbart overensstemmende, men det er håbet, at denne "konsensus" over tid vil medføre en tilnærmelse af de specialespecifikke kliniske vejledninger.

### 3.1 Klinisk neurologisk og neuroradiologisk evaluering.

#### **Faktaboks: De hyppigste fokal neurologiske symptomer på stroke**

- Homonym hemianopsi, dobbeltsyn og amaurosis fugax
- Afasi og/eller dysartri
- Neglekt og andre kognitive udfald
- Halvsidig ansigts- og/eller ekstremitetslammelse
- Halvsidig nedsat eller tab af følesans
- Halvsidig og/eller trunkal ataksi

Kardioembolisk stroke kan hos den enkelte patient sjældent sandsynliggøres alene på baggrund af symptomatologi eller objektive neurologiske udfald. Epidemiologiske betragtninger viser dog at patienter med atrieflimren har strokes af en større sværhedsgrad og højere mortalitet end stroke patienter uden atrieflimren[209], [210]. Atrieflimren er dog også langt mere prævalent hos strokepatienter med høj alder og flere aterosklerotiske risikofaktorer som formentlig delvist forklarer den øgede morbiditet og mortalitet[209].

Patienter med PFO-associeret stroke har oftere større infarkter (større end 15 mm), oftere kortikalt beliggende infarkter, sjældnere ældre infarkter eller "white matter lesions" og sjældnere flere akutte infarkter end patienter med kryptogent stroke uden

PFO[211]. Dette afspejler formentlig at patienter med PFO som sandsynlig årsag til kryptogent stroke, som udgangspunkt er mere raske og har få eller ingen cerebrovaskulære risikofaktorer.

Historie med dyb venetrombose eller faktorer der disponerer herfor (f.eks. immobilisation ved sygdom, rejse eller kirurgi) eller anvendelse af bugpres ved debut af stroke kan anvendes til at underbygge sandsynlighed for paradoks embolisk genese. Erfaringsmæssigt, identificeres sådanne anamnesticke faktorer dog sjældent. Patienter med stroke med betydelige symptomer har ofte få erindringer om dette akutte forløb og/eller er ikke i stand til at redegøre for selve debuten af symptomer på grund af afasi eller neglect (herunder manglende sygdomserkendelse ved højre hemisfære affektion).

Feber og/eller forhøjede infektionsparametre ved indlæggelsen med akut stroke er sjældent forekommende og bør rejse mistanken om endokardit som årsag til stroke. Senere i forløbet er feber og forhøjede infektionsparametre derimod hyppigt forekommende.

Fund af samtidig systemisk emboli udenfor hjernen bør rejse mistanke om central embolikilde.

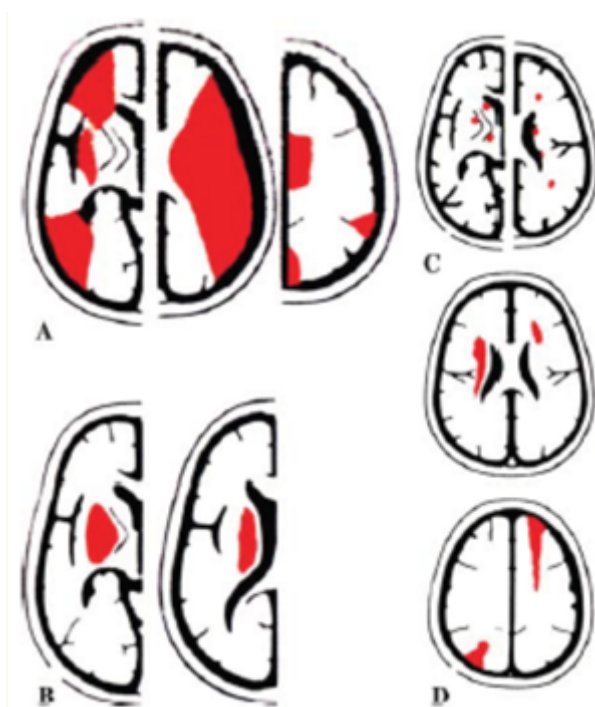
Cerebrale infarktmønstre i hemisfærene er foreslået inddelt på følgende måde på baggrund af arteriernes anatomi, patologiske studier og fund på CT scanninger (Se Figur 1) [212]:

<b>Infarktmønstre i cerebrale hemisfærer</b>	
A	Kortikale og kortikale-subkortikale territoriale infarkter i de større arteriers forsyningsområder
B	Subkortikale territoriale infarkter (større end 2 cm) og involverende hvid substans i corona radiata
C	Lakunære infarkter, som led i småkarssygdom (lakunært syndrom) <ul style="list-style-type: none"><li>• Sikkert lakunært syndrom: Lille infarkt (&lt;1,5 cm), multiple lakuner (inklusive ældre) lokaliseret i basalganglier eller capsula interna</li><li>• Sandsynligt lakunært syndrom: Enkelt infarkt (&lt; 1,5 cm) lokaliseret i basalganglier eller capsula interna</li><li>• Muligt lakunært syndrom: Enkelt infarkt (&lt; 1,5 cm) lokaliseret i centrum semiovale</li></ul>

D	Grænsezone infarkter beliggende i grænsezonerne mellem de store arteriers forsyningsområder (vandskelsinfarkter)
---	--

A og B er typiske ved embolisk genese enten ved arteriel eller kardiell embolikilde. D typisk mønster ved stenose i intrakraniell eller præcerebral stenose i tilførende arterie.

Figur 1



- A. Kortikale, kortikale-subkortikale territoriale infarkter
- B. Subkortikale territoriale infarkter
- C. Lakunære infarkter
- D. Grænsezone infarkter

Figur adapteres fra Ringelstein 1989 / Pepi 2010.

I et studie med 60 patienter med "sikker" kardiell embolikilde og hemisfæreinfarkter fandtes territoriale infarkter (Kortikale, kortikale-subkortikale og subkortikal > end 2 cm) hos 92 % af patienterne. Ingen af patienterne havde infarkter lokaliseret til grænsezonerne. 5 % havde små infarkter som opfyldte kriterierne for lakunære

infarkter. 3 % kunne ikke klassificeres. 18 % af patienterne havde 2 eller flere infarkter[212].

I hjernestamme og cerebellum kan det ovenfor beskrevne mønster ikke genfindes på grund af en anderledes anatomi hvor infarkter kan være betinget af arterie til arterie emboli, lokal trombedannelse, småkarssygdom og kardiell embolikilde.

Den arbitrære skelnen mellem lakunære og ikke lakunære infarkter alene baseret på størrelse af infarkt, skal tages med forbehold. Et "lakunært" infarkt hos en patient uden vaskulære risikofaktorer for småkarssygdom og uden billedmæssige tegn på cerebral småkarssygdom kan således godt medføre mistanke om kardiell embolikilde, særligt ved lokalisation i thalamus og cerebellum, hvor kardielle embolier også ses[213].

Ved klinisk mistanke om cerebrovaskulært event, kan MR af cerebrum med fordel anvendes som primær billeddiagnostisk modalitet. Fordelen ved MR er at et AIS kan visualiseres i op til 95 % af tilfældene også selvom scanningen foretages indenfor få timer efter symptomdebut. Ved CT ses infarkter ofte først efter 12-24 timer og mindre infarkter ses slet ikke. Diagnosen af TIA baserer sig på anamnese og evt. billeddiagnostik. Hvis den tidsmæssige definition anvendes, vil ca. en tredjedel af TIA patienterne have en eller flere friske iskæmiske læsioner på MRC[214], hvilket styrker diagnosen og indikationen for videre udredning og risikomodifikation i sekundærprolyaktisk sigte. Også i den akutte fase kan hæmorrhagisk transformation erkendes på T2\* eller "susceptibility weighted imaging" (SWI). Akut iskæmi og diskret hæmorrhagisk transformation kan ikke erkendes på CT. Kroniske iskæmiske læsioner, mikrobldninger, ældre infarkter og følger efter blødninger vurderes ligeledes bedst på MR.

Den radiologiske beskrivelse ved akut stroke bør indeholde beskrivelse af:

- DWI-læsioner og disses lokalisation. Vurdering af læsionens alder vurderet ved at sammenholde DWI med FLAIR
- Akutte blødninger eller hæmorrhagisk transformation
- Eventuelle intravasale tromber og slow flow, samt lokalisationen af disse
- Ældre infarkter og kroniske iskæmiske læsioner
- Mikrobldninger og følger efter hæmatomer og hæmorrhagiske infarkter
- Anden patologi, eksempelvis tumor

Association mellem fund på MR og mulig årsag til stroke er undersøgt i et studie med 510 konsekutive patienter med akut iskæmisk stroke[215]. Patienterne blev scannet indenfor 48 timer og akutte iskæmiske læsioner på MR blev registreret. Alle patienter fik undersøgelse af hals- og intrakranielle arterier, 24 timers EKG-monitorering og transtorakal ekkokardiografi. Herudover fik 73 % foretaget transesofagal ekkokardiografi. Den akutte billeddiagnostik viste sig ikke at kunne skelne strokes på baggrund af arterie til arterie emboli ved atherosclerotisk



storkarssygdom fra stroke betinget af kardial embolikilde. I studiet kunne man imidlertid beregne at den prædiktive værdi for identifikation af kardial embolikilde hos patienter med bilaterale infarkter eller med infarkter i både anteriore og posteriore gebeter var 0,76, hvis man forinden havde udelukket storkarssygdom[215]. Sådanne patienter udgør imidlertid kun 20 % af patienter med kardial embolikilde. Hos patienter med en potentiel kardiel embolikilde, havde 46 % kun en enkelt læsion og kun 61% havde kortikale læsioner[215]. Infarkttype og placering i form af kortikale infarkter og/eller infarkter i flere kargebeter som traditionelt har været vurderet typiske for kardiel embolikilde fandtes hos 72 % af patienterne med en påvist mulig kardiel embolikilde.

Opgørelsen viste at 24 % af patienter uden påviselig kardiel embolikilde eller storkarssygdom havde subkortikale infarkter større end 1,5 cm[215], hvilket støtter opfattelsen at også strokes >1,5 cm i største dimension kan være udtryk for småkarssygdom. Selv med moderne MR sekvensoptagelser, forbliver 8 % strokes MR negative[216]. Endvidere er der ændringer over tid, således at 35 % af DWI læsioner ved TIA ikke genfindes efter 8 uger[217]. Et år efter lakunært infarkt er 52% caviterede, 22% ses som WML og 26% kan ikke ses længere[218]. Således forbliver integration af neuroradiologisk og klinisk neurologisk evaluering afgørende vigtig for håndtering af patientens videre udredning og behandling.

### **3.3 Rytmemonitorering**

#### **3.1.1 Opsporing af atrieflimren**

Detektion af AF hos patienter med kryptogent stroke er vigtig idet behandling med trombocythæmmere er inferior til peroral AK-behandling i forebyggelsen af stroke hos patienter med AF[219], [220]. Fordi AF ofte er paroxysmisk, er de traditionelle monitoreringsmodaliteter ofte suboptimale, idet langt fra alle patienter med AF identificeres. Strategierne omfatter monitorering under indlæggelse (telemetri), Holter-monitorering, sekventiel ekg-tagning over længere tid, implanterbare loop-recordere (ILR) og monitorering via implanterbare devices som pacemakere og/eller ICD. Overordnet står det klart at prævalensen af AF stiger jo længere tid man monitorerer[221]–[223]. Det optimale monitoreringsinterval efter cryptogent stroke diskuteres fortsat.

ESC guidelines fra 2016[224] anbefaler at patienter med stroke eller TIA får foretaget ekg og efterfølgende mindst 72 timers kontinuerlig EKG-monitorering (Evidens niveau 1B). Denne anbefaling baseres på 2 studier, der begge demonstrerede, at 3 døgns kontinuerlig overvågning er bedre end blot 24 timer[225], [226].

Længere tids Holter-monitorering øger formentlig muligheden for at detektere AF yderligere. I CRYSTAL-AF (Cryptogenic Stroke and underlying atrial fibrillation) studiet påviste man at 7 dages monitorering havde højere sensitivitet end 24 timers holter[31], [227], [228]. I EMBRACE studiet konstaterede man ligeledes at der var en gevinst ved 30 dages event-recording sammenlignet med 24 timers Holter-monitorering. Detektionen af AF blev øget 5-fold og dobbelt så mange blev sat i AK-behandling som i 24-timers gruppen[229]. En meta-analyse viste ligeledes at  $\geq 7$  dage øger detektionen af AF 7,6 gange sammenlignet med  $< 72$  timers Holter-monitorering[230]. En ganske illustrativ opgørelse viste at andelen af detekterede atrieflimren recidiver efter kateter ablation var 59% efter 24 timers monitorering, stigende til 67% efter 48 timer, 80% efter 72 timer, 91 % dag 4 og 95% dag 5[231]. Et dansk studie har vist at R-test monitorering er forbundet med betydelig risiko for overdiagnosticering af atrieflimren[232].

ILR giver mulighed for endnu længere monitorering, typisk op til 3 år afhængig af typen af enheden. Kontinuerlig monitorering i perioder på op til 1 år hos patienter med kryptogent stroke viser en AF prævalens på ca 20%, og fundet af atrieflimren prædikteres ikke sikkert af andre fænotypiske forskelle[233].

En række randomiserede studier har sammenlignet standard opfølgning efter kryptogent stroke med brugen af ILR til opfølgning. I en meta-analyse af detektionsraten af nyopstået atrieflimren efter stroke eller TIA fandt man detektionsrater på gennemsnitligt 16.9 % hos patienter med ILR over et år, 10,7% efter ambulans Holter-monitorering (1-7 dage) og 5,2 % ved monitorering under indlæggelse[234]. Individuelle forskelle i detektionsrater skyldes primært selektion af patientkohorter, deviceindstillinger og ikke mindst monitoreringsvarighed. Selvom en ILR potentielt kan anvendes efter kryptogent stroke, har denne strategi ikke vundet indpas i klinikken, først og fremmest af økonomiske årsager. Der savnes også fortsat evidens for fordele af en sådan strategi[232], [235].

EKG-detektion af AF ved brug af håndholdte devices og ikke mindst brugen af smartphones synes at vinde indpas[236]–[239]. Der er efterhånden flere udbydere af apps til rytmedetektion, men det er uklart hvorledes disse mest optimalt skal anvendes til klinisk brug, ligesom ikke alle udbydere har valideret deres software i passende grad. Brug af håndholdte devices med intermitterende optagelse over længere perioder har vist sig mere sensitive i opsporing af uerkendt atrieflimren end 24 timers kontinuerlig Holter-monitorering[240]–[243].

Hvis patienter har en pacemaker eller ICD med en atrial elektrode, kan devicet også anvendes til detektion af såkaldte atrial high-rate episodes (AHRE)[14]. Diagnosen stilles op til 4 måneder tidligere hos patienter med hjemmemonitorerings systemer end hos patienter der alene går til rutinekontrol[244]. Til trods for at AHRE kan være betinget af blandt andet elektrisk støj[245], er fundet stærkt associeret med atrieflimren (HR ca. 5) og med systemisk emboli og stroke (HR 2,5)[32], [235], [246].

To pågående randomiserede studier undersøger, om peroral AK-behandling med NOAK kan reducere apopleksier hos patienter med AHRE.

Hvor meget device-detekteret AF der skal til for at udløse opstart af AK-behandling er fortsat ikke helt afklaret, men en AF-byrde på >5,5 timer dagligt eller en AHRE-episode >24 timer var forbundet med øget risiko for stroke og systemisk emboli[247], [248], hvorfor der anbefales peroral AK-behandling.

### **3.1.2 Håndtering af arytmiologiske bifund**

Hos patienter, der efter stroke screenes for forekomsten af AF, gøres ikke sjældent bifund af arytmier uden direkte relation til håndtering af patientens sekundærprofylaktiske behandlingsstrategi. Fund af EKG-mæssige holdepunkter for eksempelvis syg sinusknude syndrom eller avanceret AV-blok, må nødvendigvis rapporteres og håndteres ud fra en samlet vurdering af patientens forventede symptomatiske eller prognostiske gavn ved f.eks. pacemakerbehandling. Denne vurdering hviler i ikke ubetydeligt omfang på anamnesticke og kliniske beskrivelser fra lægen på neurologisk afdeling, der har haft kontakt med patienten. Ventrikulære ekstrasystoler og non-sustained ventrikulær takykardi (< 30 sekunder) vil også vise sig hos en del af patienterne. Overordnet set er ventrikulære arytmier statistisk associeret med særligt koronar iskæmisk- eller muskulær hjertesygdom, og med en let øget risiko for pludselig død[249]. Mens symptomatisk VT repræsenterer en potentielt livstruende tilstand, bærer bifund af non-sustained VT på Holter og pacemakerudlæsninger ganske ringe om nogen selvstændig værdi, efter korrektion for baseline karakteristika[249], [250]. Specielt hos patienter med nyligt myokardieinfarkt og iskæmisk hjertesygdom, er forekomsten af non-sustained ventrikulær takykardi (>5 slag) forbundet med øget mortalitet og indikation for intensiveret sekundærprofylaktisk og evt. antiarytmisk behandling. Hjertesvigtspatienter har høj forekomst af ventrikulære arytmier og en højere dødelighed end patienter med normal pumpefunktion, men fundet af asymptomatisk non-sustained VT bidrager ikke yderligere prognostisk information i denne patientgruppe[251].

Betydningen af ventrikulære arytmier, som bifund på Holtermonitoring efter stroke, er således stærkt afhængig af om patienten præsenterer symptomer på arythmi, iskæmi eller hjertesvigt. Den læge der modtager Holtersvar med beskrevet ventrikulær arythmi, bør derfor være meget opmærksom på opsporing af tilgrundliggende kardiell lidelse[252] og på håndtering af den kardiiovaskulære sekundær-profylaktiske indsats. Ved mistanke om kardielle synkoper, hjertesvigt eller iskæmisk hjertesygdom, henvises patienten til ambulant kardiologisk udredning.

## **3.4 Ekkokardiografi**

Ekkokardiografi er kardinalundersøgelsen ved udredning for strukturel kardiell embolikilde.

Ekkokardiografisk vurdering kan være en vanskelig disciplin, hvis man skal lave en komplet undersøgelse, der tager højde for sjældne årsager til et embolisk stroke. Der kan være behov for særlige maskinindstillinger, brug af både saltvandskontrast og transpulmonal kontrast (Optison, Sonoview), samt TEE.

Ekkokardiografi er dog ikke en del af standardudredningen hos patienter med stroke hvor der er andre oplagte årsager til patientens stroke, såsom atrieflimren, carotis stenose, generel ugunstig risikoprofil etc.

Inden henvisning til ekkokardiografi foreslås overordnet følgende (med mindre der er mistanke om akut behandlingskrævende tilstand som f.eks.endokardit):

1. MR scanning af cerebrum
2. Karundersøgelse (optimalt både intrakranielle arterier og halsarterier)
3. EKG og evt. telemetri/Holter
4. Gennemgang af anamnese, risikoprofil og kliniske fund
5. Samlet vurdering af punkt 1-4 af neurovaskulær speciallæge eller under supervision af neurovaskulær speciallæge

Hvis der i denne undersøgelsesrække findes en forklaring på patientens stroke, vil ekkokardiografi ikke være en obligat undersøgelse.

Der er dog en subgruppe patienter med stroke, hvor ekkokardiografi har en absolut berettigelse.

### **Absolutte indikationer for ekkokardiografi ved stroke/TIA\***

#### Akut udredning: Som kardiologisk tilsyn under indlæggelse.

- Ved febrilia og/eller påvirkede infektionstal ved indlæggelse for stroke, påvist bakteræmi eller nyligt antibiotisk behandlet infektionssygdom.
- Patienter med venstresidige proteseklapper + klapplastikker
- Patienter med EKG-forandringer svarende til tidligere anteriort AMI
- Patienter med tidsmæssigt associeret DVT eller lungeemboli (mistanke om paradoks emboli)
- Ved abnorme kardielle fund ved MR/CT af thorax (tumores, mural tromber)
- Akutte cerebrale infarkter i 2 eller flere kargebeter hos patienter uden atrieflimren

#### Subakut udredning (ambulant inden 1 md)

- Patienter med nyerkendt mislyd
- Patienter med hjertesymptomer (eksempelvis angina eller dyspnø)

- Ved betydelig mistanke om kardial embolikilde, vurderet ved neurovaskulær speciallæge (se ovenfor)

\*TIA diagnose forudsættes verificeret af neurovaskulær speciallæge

### 3.4.1 Transthorakal ekkokardiografi

Standard transthorakal ekkokardiografi (TTE) kan bruges til vurdering af tumores, muraltromber, højre-venstre shunts, små-til mellemstore fibroelastomer samt klappedysfunktion. Det er vigtigt at understrege, at man bør være grundig i sin undersøgelse og ofte anvende ikke-standard projektioner, da trombers udbredning ofte bedst kan ses i skæve snit. Ved lungesygdom og adipositas kan det være umuligt at foretage detaljerede undersøgelser, og TEE kan blive nødvendigt. TTE kan konstatere endokardit men kan ikke bruges til udelukkelsen af samme.

Saltvandskontrast bruges til at påvise højre-venstre shunts (Persisterende foramen ovale (PFO) eller arteriovenøs malformation i lungerne). Ved indgift i en armvene føres kontrasten direkte til højre atrium via v. cava superior. Ved fund af en venstresidige cava vene (stor sinus koronarius), bør PVK'et anlægges på højre arm, for at undgå at kontrasten spules væk fra atriaseptum[253]. Ved meget hurtigt kontrastoverløb, uden brug af valsalmamanøvre bør man overveje, om der er en sinus venosus ASD. En TEE vil kunne verificere defekten. Ved kontrastoverløb indenfor 2-5 hjertecykler, er der som regel en atriaseptumdefekt/et PFO. Ses kontrastoverløb først efter ca. 5 hjertecykler, bør man mistænke en pulmonal shunt[200], [253].

Ikke alle PFO'er har spontant kontrast overløb ved kontrastindgift. Årsagen kan ofte være, at det er blodet fra cava inferior, som primært passerer PFO'et, og det bliver ikke nødvendigvis opblandet med den kontrast, som kommer fra v. cava superior[93]. Man kan øge shunten fra højre til venstre ved brug af valsalmamanøvre, hvor patienten aktiverer bugpressen og holder vejret. Når kontrasten når højre atrium, afslappes bugpressen og der vil ofte opstå kontrastoverløb med det samme. Der kan være behov for gentagne forsøg, for at sikre at den tekniske udførelse bliver optimal. Ved en optimal undersøgelse ses atriaseptum skifte mod venstre når valsalmamanøvren ophører[253]. Ved påvisning af kontrastoverløb og indikation for senere PFO-lukning, udføres der TEE.

Transpulmonalkontrast kan anvendes ved behov for afklaring af mulig muraltrombe (Se nedenfor). Kontrastmidlet er en gas (Perflutren i produktet Optison, og sulphur hexafluoride i produktet Sonoview), som kan passere lungekapillærerne og passere til venstre ventrikel. Kontrasten indgives i en armvene og vil tydeligt markere blod og endokardie og eventuelle tromber eller tumores[254]. Eneste kontraindikation er

svær pulmonal hypertension. For optimal kontrastundersøgelse, reduceres ekkokardiografiapparaturets mekaniske indeks samtidig med injektion af kontrastmidlet.[255]

### **3.4.2 Transøsofageal ekkokardiografi**

Indikationen for transøsofagealt ekkokardiografi (TEE) er baseret på behovet for en detaljeret undersøgelse eller afklaring af anatomiske forandringer. Indikationen for undersøgelsen er smal, for selvom risikoen for komplikationer er meget lav (0,01 %) kan der forekomme perforation af spiserøret eller komplikationer forbundet med indgift af sedativa.

TEE skal anvendes ved mistanke om endokarditis, da den diagnostiske sikkerhed er langt større end ved TTE. Anatomiske detaljer vedrørende myxomer, fibroelastomer, atrieseptumdefekter er ligeledes langt bedre ved TEE. Mistanke om embolikilde fra hjerteklapper/proteseclapper ses også bedst ved TEE. Endeligt er TEE, forud for overvejelser om DC-konvertering uden adækvat AK-behandling, obligat[93]. Apikale muraltromber kan ofte bedre ses ved TTE (særligt med transpulmonal kontrast) og nødvendigvis ikke TEE-undersøgelse.

### **3.5 Transkraniel doppler.**

Screening for PFO kan i trænede hænder udføres med anvendelse af transkraniel dopplerundersøgelse (TCD), hvor der i lighed med ekkokardiografiske modaliteter indgives agiteret saltvandskontrast og udføres valsalvamanøvre[171]. Signaler fra luftbobler i arteria cerebri media optælles for et semikvantitativt mål for graden af højre-venstre shunt. Undersøgelsen er hos op mod 20 % forhindret af mangel på et knoglevindue. Hos de resterende patienter rapporteres høj sensitivitet, ca. 94%, når TEE betragtes som guldstandard. Specificiteten er i rimelige opgørelser omkring 92%, idet metoden ikke identificerer om PFO er det egentlige anatomiske substrat for højre-venstre shunt[182]. Et positivt resultat ved TCD, må derfor følges op med TEE, hvis pt'en ved påvist PFO vurderes at være kandidat til devicelukning.

## **4 Neurokardiologisk samarbejde om udredning**

De senere år er opstået stigende opmærksomhed på behovet for etablering af tværdisciplinære teams til konference om patienter med potentiel kardiell embolikilde. Særligt overvejelserne om PFO lukning, repræsenterer for en del patienters vedkommende en kompleks opgave, som bør forankres i et tæt samarbejde mellem dedikerede neurologer og kardiologer i samråd med patienten selv[256], [257]. En velunderbygget beslutning om PFO-lukning forudsætter således integration af anamnesticke beskrivelser, klinisk og radiologisk neurologisk vurdering, gennemgang af gængse risikofaktorer og omfang af atherosklerose, samt kardiologisk vurdering af atrielle strukturer og risiko for paradoks embolisering.

Strokepatienter har en høj risiko for samtidig bestående eller senere udvikling af kardiologisk morbiditet og mortalitet, idet risikofaktorerne i vidt omfang er overlappende[258], [259]. Dette faktum fremføres i et nyligt europæisk konsensusdokument[256] som argument for tværdisciplinær håndtering af risikoreducerende behandling. Skrivegruppen bag denne klaringsrapport finder det for danske forhold optimalt at start af sekundærprofylaksen efter stroke og TIA varetages i det neurologiske speciale, mens udredning og behandling af kardielle lidelser håndteres i kardiologien.

Hos strokepatienter, hvor den efterfølgende udredning finder tilstand med indikation for antikoagulerende behandling, skal den beskyttende effekt heraf ofte vejes imod en risiko for hæmorrhagisk transformation. En generel rettesnor ved atrieflimren (kendt som Diener's lov) beskriver (gen-) opstart af AK behandling 1,3,6 eller 12 dage efter ictus ved hhv TIA, mindre, medium eller større stroke[260]. Ikke sjældent vil der være grund til samråd mellem neurovaskulære og kardiologiske specialister for en patientbaseret vurdering af det optimale tidspunkt for opstart eller genoptag af antikoagulationsbehandling efter stroke og under hensyntagen til samtidig kardiologisk betinget trombocythæmning[261].

Ved aktive embolikilder som myxom, endocardit og aortadissektion, og hvor patienten har svære neurologiske deficits eller koma, er der for stillingtagen til operationsindikation behov for specialiseret vurdering af patienters cerebrale prognose og genoptræningspotentiale. Når thoraxkirurgi er akut indiceret, vil en sådan neurologisk beskrivelse blive efterspurgt uden mulighed for supplerende undersøgelser eller observationstid.

Ved sjældne tilstande og alvorlige cerebrovaskulære tilstande som f.eks. cerebral vaskulit er der behov for ekkokardiografi som led i et større udredningsprogram og plan for behandling herunder immunsupprimerende behandling.

Lukning af venstre atriums aurikel er formelt set ikke et sekundærprofylaktisk tiltag efter stroke, men sker ofte på baggrund af kombineret høj tromboembolisk risiko og absolut eller relativ kontraindikation for antikoagulation. Derfor rejses spørgsmålet om en sådan intervention også oftest på baggrund af kombineret kardiologiske og neurologiske vurdering, eksempelvis efter påvist intracerebral blødning. Studier af perkutan aurikellukning med devices har været udlagt som noninferiore til vitamin K antagonisme i forhold til beskyttelse mod apopleksi[262]–[264], men data er utilstrækkelige og der mangler langtidsopfølgning.

Kirurgisk lukning af venstre atriums aurikel er i observationelle studier set at kunne beskytte mod apopleksi[265], men mindre randomiserede studier har ikke har kunnet opnå signifikante resultater[266]–[269]. Randomiserede studier af perkutan aurikellukning pågår i Danmark, og patienter anbefales så vidt muligt inkluderet i disse.

Med denne rapport håber skrivegruppen at have tilskyndet til øget tværdisciplinært samarbejde og intensiveret forskning i den kardielle embolikildeudredning.

## Referencer

- [1] R. G. Hart *m.fl.*, “Embolitic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct”, *Lancet Neurol*, bd. 13, nr. 4, s. 429–438, apr. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- [2] H. P. Adams *m.fl.*, “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*, bd. 24, nr. 1, s. 35–41, jan. 1993, doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [3] H. Ay, K. L. Furie, A. Singhal, W. S. Smith, A. G. Sorensen, og W. J. Koroshetz, “An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke”, *Ann. Neurol.*, bd. 58, nr. 5, s. 688–697, nov. 2005, doi: 10.1002/ana.20617.
- [4] H. Ay *m.fl.*, “A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System”, *Stroke*, bd. 38, nr. 11, s. 2979–2984, nov. 2007, doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
- [5] S. Eppinger *m.fl.*, “Are morphologic features of recent small subcortical infarcts related to specific etiologic aspects?”, *The Adv Neurol Disord*, bd. 12, s. 1756286419835716, 2019, doi: 10.1177/1756286419835716.
- [6] R. G. Hart *m.fl.*, “Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source”, *N. Engl. J. Med.*, bd. 378, nr. 23, s. 2191–2201, jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
- [7] H.-C. Diener *m.fl.*, “Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source”, *New England Journal of Medicine*, maj 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1813959.
- [8] J. S. Healey *m.fl.*, “Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial”, *JAMA Neurol*, bd. 76, nr. 7, s. 764–773, jul. 2019, doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0617.
- [9] G. Tsvigoulis *m.fl.*, “Embolitic strokes of undetermined source: theoretical construct or useful clinical tool?”, *The Adv Neurol Disord*, bd. 12, s. 1756286419851381, 2019, doi: 10.1177/1756286419851381.
- [10] L. Klotz *m.fl.*, “Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment”, *The Adv Neurol Disord*, bd. 12, s. 1756286419836571, 2019, doi: 10.1177/1756286419836571.
- [11] R. G. Hart, L. Catanese, K. S. Perera, G. Ntaios, og S. J. Connolly, “Embolitic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update”, *Stroke*, bd. 48, nr. 4, s. 867–872, 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.
- [12] H. Kamel og J. S. Healey, “Cardioembolic Stroke”, *Circ. Res.*, bd. 120, nr. 3, s. 514–526, feb. 2017, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
- [13] A. F. Christensen og H. Christensen, “Editorial: Imaging in Acute Stroke-New Options and State of the Art”, *Front Neurol*, bd. 8, s. 736, 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00736.
- [14] E. Bertaglia *m.fl.*, “Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence”, *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, bd. 21, nr. 10, s. 1459–1467, okt. 2019, doi: 10.1093/europace/euz172.
- [15] E. C. Jauch *m.fl.*, “Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart



- Association/American Stroke Association”, *Stroke*, bd. 44, nr. 3, s. 870–947, mar. 2013, doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [16] P. A. Wolf, T. R. Dawber, H. E. Thomas, og W. B. Kannel, “Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study”, *Neurology*, bd. 28, nr. 10, s. 973–977, okt. 1978, doi: 10.1212/wnl.28.10.973.
- [17] B. Freedman, T. S. Potpara, og G. Y. H. Lip, “Stroke prevention in atrial fibrillation”, *Lancet*, bd. 388, nr. 10046, s. 806–817, aug. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0.
- [18] L. Friberg, M. Rosenqvist, A. Lindgren, A. Terént, B. Norrving, og K. Asplund, “High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke”, *Stroke*, bd. 45, nr. 9, s. 2599–2605, sep. 2014, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006070.
- [19] A. Kishore *m.fl.*, “Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis”, *Stroke*, bd. 45, nr. 2, s. 520–526, feb. 2014, doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
- [20] E. Korompoki *m.fl.*, “Cardiac monitoring for detection of atrial fibrillation after TIA: A systematic review and meta-analysis”, *Int J Stroke*, bd. 12, nr. 1, s. 33–45, 2017, doi: 10.1177/1747493016669885.
- [21] S. Nattel *m.fl.*, “Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications”, *Eur. Heart J.*, bd. 35, nr. 22, s. 1448–1456, jun. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu028.
- [22] A. J. Camm *m.fl.*, “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association”, *Eur. Heart J.*, bd. 33, nr. 21, s. 2719–2747, nov. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
- [23] A. Jahangir *m.fl.*, “Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study”, *Circulation*, bd. 115, nr. 24, s. 3050–3056, jun. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644484.
- [24] M. M. Farkowski *m.fl.*, “Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association survey”, *Europace*, doi: 10.1093/europace/euz257.
- [25] G. Flaker *m.fl.*, “Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 59, nr. 9, s. 854–855, feb. 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.896.
- [26] T.-F. Chao *m.fl.*, “Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1?”, *Stroke*, bd. 43, nr. 10, s. 2551–2555, okt. 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.667865.
- [27] J. Lodder, J. M. Bamford, P. A. Sandercock, L. N. Jones, og C. P. Warlow, “Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction?”, *Stroke*, bd. 21, nr. 3, s. 375–381, mar. 1990, doi: 10.1161/01.str.21.3.375.
- [28] J. H. Chesebro, V. Fuster, og J. L. Halperin, “Atrial fibrillation--risk marker for stroke”, *N. Engl. J. Med.*, bd. 323, nr. 22, s. 1556–1558, nov. 1990, doi: 10.1056/NEJM199011293232209.
- [29] H. Kamel, P. M. Okin, M. S. V. Elkind, og C. Iadecola, “Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model”, *Stroke*, bd. 47, nr. 3, s. 895–900, mar. 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
- [30] S. M. Al-Khatib *m.fl.*, “Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review”, *Ann. Intern. Med.*, bd. 160, nr. 11, s. 760–773, jun. 2014, doi: 10.7326/M13-1467.
- [31] T. Sanna *m.fl.*, “Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation”, *N. Engl. J. Med.*, bd. 370, nr. 26, s. 2478–2486, jun. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1313600.

- [32] M. Brambatti *m.fl.*, “Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events”, *Circulation*, bd. 129, nr. 21, s. 2094–2099, maj 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
- [33] B. A. Steinberg *m.fl.*, “Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial”, *Eur. Heart J.*, bd. 36, nr. 5, s. 288–296, feb. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehu359.
- [34] M. E. González Toledo *m.fl.*, “Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis”, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, bd. 22, nr. 8, s. e486–491, nov. 2013, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.015.
- [35] Z. Chen, P. Venkat, D. Seyfried, M. Chopp, T. Yan, og J. Chen, “Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke”, *Circ Res*, bd. 121, nr. 4, s. 451–468, aug. 2017, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311170.
- [36] J. Witsch *m.fl.*, “Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Recent Ischemic Stroke Versus Matched Controls”, *Stroke*, bd. 49, nr. 10, s. 2529–2531, 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022826.
- [37] E. J. Benjamin, R. B. D’Agostino, A. J. Belanger, P. A. Wolf, og D. Levy, “Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study”, *Circulation*, bd. 92, nr. 4, s. 835–841, aug. 1995, doi: 10.1161/01.cir.92.4.835.
- [38] M. R. Di Tullio, R. L. Sacco, R. R. Sciacca, og S. Homma, “Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population”, *Stroke*, bd. 30, nr. 10, s. 2019–2024, okt. 1999, doi: 10.1161/01.str.30.10.2019.
- [39] K. G. Skaarup *m.fl.*, “Diagnosing Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Ischemic Strokes and Transient Ischemic Attacks Using Echocardiographic Measurements of Left Atrium Function”, *Am. J. Cardiol.*, bd. 117, nr. 1, s. 91–99, jan. 2016, doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.022.
- [40] Z. Binici, T. Intzilakis, O. W. Nielsen, L. Køber, og A. Sajadieh, “Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke”, *Circulation*, bd. 121, nr. 17, s. 1904–1911, maj 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982.
- [41] H. Kottkamp, “Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications”, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, bd. 23, nr. 7, s. 797–799, jul. 2012, doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x.
- [42] A. Goette *m.fl.*, “EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication”, *Europace*, bd. 18, nr. 10, s. 1455–1490, okt. 2016, doi: 10.1093/europace/euw161.
- [43] H. Kamel, W. T. O’Neal, P. M. Okin, L. R. Loehr, A. Alonso, og E. Z. Soliman, “Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study”, *Ann. Neurol.*, bd. 78, nr. 5, s. 670–678, nov. 2015, doi: 10.1002/ana.24482.
- [44] H. Kamel *m.fl.*, “P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”, *Stroke*, bd. 45, nr. 9, s. 2786–2788, sep. 2014, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006364.
- [45] B. S. Larsen, P. Kumarathurai, J. Falkenberg, O. W. Nielsen, og A. Sajadieh, “Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 66, nr. 3, s. 232–241, jul. 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.018.
- [46] J.-T. Wu *m.fl.*, “CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores Predict the Risk of Ischemic Stroke Outcome in Patients with Interatrial Block without Atrial Fibrillation”, *J. Atheroscler. Thromb.*, bd. 24, nr. 2, s. 176–184, feb. 2017, doi: 10.5551/jat.34900.
- [47] J. C. L. Himmelreich *m.fl.*, “Frequent premature atrial contractions are associated with atrial fibrillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta-analysis”, *Europace*, bd. 21, nr. 5, s. 698–707, maj 2019, doi: 10.1093/europace/euy276.

- [48] H.-C. Diener *m.fl.*, “Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial”, *Lancet Neurol*, bd. 11, nr. 3, s. 225–231, mar. 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70017-0.
- [49] “Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group”, *Lancet*, bd. 342, nr. 8882, s. 1255–1262, nov. 1993.
- [50] A. E. Merkler *m.fl.*, “Duration of Heightened Ischemic Stroke Risk After Acute Myocardial Infarction”, *J Am Heart Assoc*, bd. 7, nr. 22, s. e010782, 20 2018, doi: 10.1161/JAHA.118.010782.
- [51] J. W. Weinsaft *m.fl.*, “Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR”, *JACC Cardiovasc Imaging*, bd. 9, nr. 5, s. 505–515, 2016, doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.017.
- [52] J. Phan *m.fl.*, “Incidence and predictors of left ventricular thrombus formation following acute ST-segment elevation myocardial infarction: A serial cardiac MRI study”, *Int J Cardiol Heart Vasc*, bd. 24, s. 100395, sep. 2019, doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100395.
- [53] J. Putaala og T. Nieminen, “Stroke Risk Period After Acute Myocardial Infarction Revised”, *J Am Heart Assoc*, bd. 7, nr. 22, s. e011200, 20 2018, doi: 10.1161/JAHA.118.011200.
- [54] T. F. Mao *m.fl.*, “Incidence of Left Ventricular Thrombus in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Coronary Intervention”, *Am. J. Cardiol.*, bd. 121, nr. 1, s. 27–31, jan. 2018, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.010.
- [55] H. Bulluck *m.fl.*, “Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, bd. 20, nr. 1, s. 72, nov. 2018, doi: 10.1186/s12968-018-0494-3.
- [56] A. Driesman, O. Hyder, C. Lang, P. Stockwell, A. Poppas, og J. Dawn Abbott, “Incidence and Predictors of Left Ventricular Thrombus After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction”, *Clin Cardiol*, bd. 38, nr. 10, s. 590–597, sep. 2015, doi: 10.1002/clc.22450.
- [57] P. K. Myint *m.fl.*, “Determinants and Outcomes of Stroke Following Percutaneous Coronary Intervention by Indication”, *Stroke*, bd. 47, nr. 6, s. 1500–1507, 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012700.
- [58] J. W. Weinsaft *m.fl.*, “LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR”, *JACC Cardiovasc Imaging*, bd. 4, nr. 7, s. 702–712, jul. 2011, doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.017.
- [59] N. Mansencal *m.fl.*, “Usefulness of contrast echocardiography for assessment of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction”, *Am. J. Cardiol.*, bd. 99, nr. 12, s. 1667–1670, jun. 2007, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.01.046.
- [60] J. W. Weinsaft *m.fl.*, “Contrast-enhanced anatomic imaging as compared to contrast-enhanced tissue characterization for detection of left ventricular thrombus”, *JACC Cardiovasc Imaging*, bd. 2, nr. 8, s. 969–979, aug. 2009, doi: 10.1016/j.jcmg.2009.03.017.
- [61] R. Senior *m.fl.*, “Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017”, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, bd. 18, nr. 11, s. 1205-1205af, nov. 2017, doi: 10.1093/ehjci/jex182.
- [62] A. J. Küpper, F. W. Verheugt, C. H. Peels, T. W. Galema, og J. P. Roos, “Left ventricular thrombus incidence and behavior studied by serial two-dimensional echocardiography in acute anterior myocardial infarction: left ventricular wall motion,

- systemic embolism and oral anticoagulation”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 13, nr. 7, s. 1514–1520, jun. 1989, doi: 10.1016/0735-1097(89)90341-0.
- [63] P. T. Vaitkus og E. S. Barnathan, “Embolitic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 22, nr. 4, s. 1004–1009, okt. 1993, doi: 10.1016/0735-1097(93)90409-t.
- [64] L. L. Cregler, “Antithrombotic therapy in left ventricular thrombosis and systemic embolism”, *Am. Heart J.*, bd. 123, nr. 4 Pt 2, s. 1110–1114, apr. 1992, doi: 10.1016/0002-8703(92)91069-d.
- [65] G. H. Guyatt, E. A. Akl, M. Crowther, D. D. Gutterman, H. J. Schünemann, og American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel, “Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”, *Chest*, bd. 141, nr. 2 Suppl, s. 7S-47S, feb. 2012, doi: 10.1378/chest.1412S3.
- [66] P. T. O’Gara *m.fl.*, “2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines”, *Circulation*, bd. 127, nr. 4, s. e362-425, jan. 2013, doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- [67] A. S.-T. Leow, C.-H. Sia, B. Y.-Q. Tan, og J. P.-Y. Loh, “A meta-summary of case reports of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with left ventricular thrombus”, *J Thromb Thrombolysis*, bd. 46, nr. 1, s. 68–73, jul. 2018, doi: 10.1007/s11239-018-1656-8.
- [68] M. Shokr *m.fl.*, “Use of direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombi: A tertiary center experience and review of the literature”, *Clin Case Rep*, bd. 7, nr. 1, s. 135–142, jan. 2019, doi: 10.1002/ccr3.1917.
- [69] M. Lamberts *m.fl.*, “Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study”, *Circulation*, bd. 126, nr. 10, s. 1185–1193, sep. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
- [70] D. Duerschmied *m.fl.*, “Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: should we change our practice after the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trials?”, *Clin Res Cardiol*, bd. 107, nr. 7, s. 533–538, jul. 2018, doi: 10.1007/s00392-018-1242-2.
- [71] E. Cambroner-Cortinas *m.fl.*, “Incidence, Outcomes, and Predictors of Ventricular Thrombus after Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction by Using Sequential Cardiac MR Imaging”, *Radiology*, bd. 284, nr. 2, s. 372–380, 2017, doi: 10.1148/radiol.2017161898.
- [72] F. Habash og S. Vallurupalli, “Challenges in management of left ventricular thrombus”, *Ther Adv Cardiovasc Dis*, bd. 11, nr. 8, s. 203–213, aug. 2017, doi: 10.1177/1753944717711139.
- [73] A. Bastiany, M.-E. Grenier, A. Matteau, S. Mansour, B. Daneault, og B. J. Potter, “Prevention of Left Ventricular Thrombus Formation and Systemic Embolism After Anterior Myocardial Infarction: A Systematic Literature Review”, *Can J Cardiol*, bd. 33, nr. 10, s. 1229–1236, 2017, doi: 10.1016/j.cjca.2017.07.479.
- [74] J. H. Kim, P. Shah, U. S. Tantry, og P. A. Gurbel, “Coagulation Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications”, *Curr Heart Fail Rep*, bd. 13, nr. 6, s. 319–328, 2016, doi: 10.1007/s11897-016-0308-6.
- [75] E. Cuadrado-Godia, A. Ois, og J. Roquer, “Heart Failure in Acute Ischemic Stroke”, *Curr Cardiol Rev*, bd. 6, nr. 3, s. 202–213, aug. 2010, doi: 10.2174/157340310791658776.
- [76] J. G. F. Cleland *m.fl.*, “The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure”, *Am. Heart J.*, bd. 148, nr. 1, s. 157–164, jul. 2004, doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.010.

- [77] S. Homma *m.fl.*, “Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm”, *N. Engl. J. Med.*, bd. 366, nr. 20, s. 1859–1869, maj 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1202299.
- [78] B. M. Massie *m.fl.*, “Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial”, *Circulation*, bd. 119, nr. 12, s. 1616–1624, mar. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.801753.
- [79] P. M. Pullicino *m.fl.*, “Recurrent stroke in the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial”, *Cerebrovasc. Dis.*, bd. 38, nr. 3, s. 176–181, 2014, doi: 10.1159/000365502.
- [80] K. Hanneman *m.fl.*, “Cardiac magnetic resonance imaging findings predict major adverse events in apical hypertrophic cardiomyopathy”, *J Thorac Imaging*, bd. 29, nr. 6, s. 331–339, nov. 2014, doi: 10.1097/RTI.0000000000000115.
- [81] G. Ottaviani *m.fl.*, “Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in end-stage heart failure patients undergoing orthotopic heart transplantation”, *Cardiovasc. Pathol.*, bd. 25, nr. 4, s. 293–299, aug. 2016, doi: 10.1016/j.carpath.2016.03.004.
- [82] C. E. Bennett og R. Freudenberger, “The Current Approach to Diagnosis and Management of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Review of the Literature”, *Cardiology Research and Practice*, 2016. [Online]. Tilgængelig hos: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2016/5172308/>. [Set: 27-sep-2019].
- [83] A. S. de Sousa, S. S. Xavier, G. R. de Freitas, og A. Hasslocher-Moreno, “Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas’ disease”, *Arq. Bras. Cardiol.*, bd. 91, nr. 5, s. 306–310, nov. 2008, doi: 10.1590/s0066-782x2008001700004.
- [84] T. Hendrikx, M. Rosenqvist, P. Wester, H. Sandström, og R. Hörnsten, “Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias”, *BMC Cardiovasc Disord*, bd. 14, s. 41, apr. 2014, doi: 10.1186/1471-2261-14-41.
- [85] F. Dominguez, J. Sanz-Sánchez, P. García-Pavía, og E. Zorio, “Follow-up and prognosis of HCM”, *Glob Cardiol Sci Pract*, bd. 2018, nr. 3, s. 33, aug. 2018, doi: 10.21542/gcsp.2018.33.
- [86] E. J. Rowin *m.fl.*, “Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy”, *Circulation*, bd. 136, nr. 25, s. 2420–2436, dec. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267.
- [87] Authors/Task Force members *m.fl.*, “2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)”, *Eur. Heart J.*, bd. 35, nr. 39, s. 2733–2779, okt. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- [88] F. Dominguez *m.fl.*, “Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation”, *Int. J. Cardiol.*, bd. 248, s. 232–238, dec. 2017, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.010.
- [89] M. O. Elsheshtawy, A. N. Mahmoud, M. Abdelghany, I. H. Suen, A. Sadiq, og J. Shani, “Left ventricular aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction: A systematic review of literature”, *Pacing Clin Electrophysiol*, bd. 41, nr. 7, s. 854–865, 2018, doi: 10.1111/pace.13380.
- [90] I. El-Battrawy *m.fl.*, “Short-term and long-term incidence of stroke in Takotsubo syndrome”, *ESC Heart Fail*, bd. 5, nr. 6, s. 1191–1194, okt. 2018, doi: 10.1002/ehf2.12357.
- [91] S. Kurisu *m.fl.*, “Incidence and treatment of left ventricular apical thrombosis in Tako-tsubo cardiomyopathy”, *Int. J. Cardiol.*, bd. 146, nr. 3, s. e58-60, feb. 2011, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.208.
- [92] B. Schneider *m.fl.*, “Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy”, *Int. J. Cardiol.*, bd. 176, nr. 1, s. 199–205, sep. 2014, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.002.

- [93] M. Saric *m.fl.*, “Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism”, *J Am Soc Echocardiogr*, bd. 29, nr. 1, s. 1–42, jan. 2016, doi: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
- [94] A. W. Elbardissi *m.fl.*, “Embolitic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study”, *Stroke*, bd. 40, nr. 1, s. 156–162, jan. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.525709.
- [95] J. Bernatchez, V. Gaudreault, G. Vincent, og P. Rheume, “Left Atrial Myxoma Presenting as an Embolic Shower: A Case Report and Review of Literature”, *Ann Vasc Surg*, bd. 53, s. 266.e13-266.e20, nov. 2018, doi: 10.1016/j.avsg.2018.04.024.
- [96] R. Correa, P. Salpea, og C. A. Stratakis, “Carney complex: an update”, *Eur. J. Endocrinol.*, bd. 173, nr. 4, s. M85-97, okt. 2015, doi: 10.1530/EJE-15-0209.
- [97] M. Kalçık *m.fl.*, “Evaluation of the potential predictors of embolism in patients with left atrial myxoma”, *Echocardiography*, bd. 36, nr. 5, s. 837–843, 2019, doi: 10.1111/echo.14331.
- [98] J. Kothari, K. Lakhia, P. Solanki, J. Panchal, og P. Shah, “Recurrent Left Atrial Myxoma in a Young Patient: A Rare Entity”, *J Clin Diagn Res*, bd. 10, nr. 8, s. PD05-07, aug. 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/20425.8321.
- [99] S. Turhan, C. Tulunay, T. Altin, og I. D. Md, “Second recurrence of familial cardiac myxomas in atypical locations”, *The Canadian Journal of Cardiology*, bd. 24, nr. 9, s. 715, sep. 2008, doi: 10.1016/s0828-282x(08)70671-8.
- [100] S. S. Tamin *m.fl.*, “Prognostic and Bioepidemiologic Implications of Papillary Fibroelastomas”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 65, nr. 22, s. 2420–2429, jun. 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.569.
- [101] R. M. Gowda, I. A. Khan, C. K. Nair, N. J. Mehta, B. C. Vasavada, og T. J. Sacchi, “Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases”, *Am. Heart J.*, bd. 146, nr. 3, s. 404–410, sep. 2003, doi: 10.1016/S0002-8703(03)00249-7.
- [102] S. Pabon, K. Williams, og M. Patronas, “Amaurosis fugax due to pleomorphic sarcoma in the left atrium”, *Am J Ophthalmol Case Rep*, bd. 4, s. 24–26, dec. 2016, doi: 10.1016/j.ajoc.2016.06.007.
- [103] C. K. Park, Y. A. Cho, M. Kim, og H. S. Shim, “Malignant lymphoma arising in cardiac myxoma, presenting with peripheral arterial emboli”, *Cardiovasc. Pathol.*, bd. 32, s. 26–29, feb. 2018, doi: 10.1016/j.carpath.2017.10.001.
- [104] H. A. Cooper *m.fl.*, “Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study”, *Circulation*, bd. 120, nr. 7, s. 585–591, aug. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834432.
- [105] U. Snygg-Martin *m.fl.*, “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.*, bd. 47, nr. 1, s. 23–30, jul. 2008, doi: 10.1086/588663.
- [106] E. García-Cabrera *m.fl.*, “Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study”, *Circulation*, bd. 127, nr. 23, s. 2272–2284, jun. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813.
- [107] C. F. Klein *m.fl.*, “Increased Risk of Ischemic Stroke After Treatment of Infective Endocarditis: A Danish, Nationwide, Propensity Score-Matched Cohort Study”, *Clin. Infect. Dis.*, apr. 2019, doi: 10.1093/cid/ciz320.
- [108] C. F. Klein *m.fl.*, “Long-term Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients With Infective Endocarditis: A Danish Nationwide Cohort Study”, *Clin. Infect. Dis.*, bd. 68, nr. 4, s. 668–675, feb. 2019, doi: 10.1093/cid/ciy512.
- [109] L. Østergaard *m.fl.*, “Risk of stroke subsequent to infective endocarditis: A nationwide study”, *Am. Heart J.*, bd. 212, s. 144–151, jun. 2019, doi: 10.1016/j.ahj.2019.03.010.
- [110] S. A. Dickerman *m.fl.*, “The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE

- Prospective Cohort Study (ICE-PCS)", *Am. Heart J.*, bd. 154, nr. 6, s. 1086–1094, dec. 2007, doi: 10.1016/j.ahj.2007.07.023.
- [111] I. Vilacosta *m.fl.*, "Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 39, nr. 9, s. 1489–1495, maj 2002, doi: 10.1016/s0735-1097(02)01790-4.
- [112] G. Habib *m.fl.*, "2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)", *Eur. Heart J.*, bd. 36, nr. 44, s. 3075–3128, nov. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
- [113] D.-H. Kang *m.fl.*, "Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis", *N. Engl. J. Med.*, bd. 366, nr. 26, s. 2466–2473, jun. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1112843.
- [114] D. Y. Tam *m.fl.*, "Early vs Late Surgery for Patients With Endocarditis and Neurological Injury: A Systematic Review and Meta-analysis", *Can J Cardiol*, bd. 34, nr. 9, s. 1185–1199, 2018, doi: 10.1016/j.cjca.2018.05.010.
- [115] R. Bussani *m.fl.*, "Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autoptic Cases", *In Vivo*, bd. 33, nr. 5, s. 1565–1572, okt. 2019, doi: 10.21873/invivo.11638.
- [116] J. Llenas-García, J. M. Guerra-Vales, S. Montes-Moreno, F. López-Ríos, F. J. Castelbón-Fernández, og J. Chimeno-García, "[Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series]", *Rev Esp Cardiol*, bd. 60, nr. 5, s. 493–500, maj 2007.
- [117] H. S. Kim, M. Suzuki, J. T. Lie, og J. L. Titus, "Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) and disseminated intravascular coagulation (DIC): autopsy study of 36 patients", *Arch. Pathol. Lab. Med.*, bd. 101, nr. 2, s. 65–68, feb. 1977.
- [118] C. A. Roldan *m.fl.*, "Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease", *JACC Cardiovasc Imaging*, bd. 6, nr. 9, s. 973–983, sep. 2013, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.04.012.
- [119] R. M. Khan, R. Namas, S. Parikh, og B. Rubin, "Embolic Stroke as the Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus", *Case Rep Rheumatol*, bd. 2015, s. 373201, 2015, doi: 10.1155/2015/373201.
- [120] Y. Mohammadi Kebar, L. Avesta, A. Habibzadeh, og M. Hemmati, "Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome", *Caspian J Intern Med*, bd. 10, nr. 3, s. 339–342, 2019, doi: 10.22088/cjim.10.3.339.
- [121] M. Kajy, A. Mathew, og P. Ramappa, "Treatment Failures of Direct Oral Anticoagulants", *Am J Ther*, okt. 2019, doi: 10.1097/MJT.0000000000001083.
- [122] R. S. Freedberg, G. M. Goodkin, J. L. Perez, P. A. Tunick, og I. Kronzon, "Valve strands are strongly associated with systemic embolization: a transesophageal echocardiographic study", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 26, nr. 7, s. 1709–1712, dec. 1995, doi: 10.1016/0735-1097(95)00394-0.
- [123] J. K. Roberts, I. Omarali, M. R. Di Tullio, R. R. Sciacca, R. L. Sacco, og S. Homma, "Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strand characteristics", *Stroke*, bd. 28, nr. 11, s. 2185–2188, nov. 1997, doi: 10.1161/01.str.28.11.2185.
- [124] F. D. Tice, A. P. Slivka, E. T. Walz, D. A. Orsinelli, og A. C. Pearson, "Mitral valve strands in patients with focal cerebral ischemia", *Stroke*, bd. 27, nr. 7, s. 1183–1186, jul. 1996, doi: 10.1161/01.str.27.7.1183.
- [125] C. A. Roldan, B. K. Shively, og M. H. Crawford, "Valve excrescences: prevalence, evolution and risk for cardioembolism", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 30, nr. 5, s. 1308–1314, nov. 1997, doi: 10.1016/s0735-1097(97)00315-x.
- [126] C. A. Roldan *m.fl.*, "Lambl's Excrescences: Association with Cerebrovascular Disease and Pathogenesis", *Cerebrovasc. Dis.*, bd. 40, nr. 1–2, s. 18–27, 2015, doi: 10.1159/000381906.

- [127] E. M. Tuzcu, P. C. Block, B. P. Griffin, J. B. Newell, og I. F. Palacios, "Immediate and long-term outcome of percutaneous mitral valvotomy in patients 65 years and older", *Circulation*, bd. 85, nr. 3, s. 963–971, mar. 1992, doi: 10.1161/01.cir.85.3.963.
- [128] P. B. Deverall, P. M. Olley, D. R. Smith, D. A. Watson, og W. Whitaker, "Incidence of systemic embolism before and after mitral valvotomy", *Thorax*, bd. 23, nr. 5, s. 530–536, sep. 1968.
- [129] D. Horstkotte, R. Niehues, og B. E. Strauer, "Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis", *Eur. Heart J.*, bd. 12 Suppl B, s. 55–60, jul. 1991, doi: 10.1093/eurheartj/12.suppl\_b.55.
- [130] H. Baumgartner *m.fl.*, "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease", *Eur Heart J*, bd. 38, nr. 36, s. 2739–2791, sep. 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- [131] A. J. Orenca *m.fl.*, "Risk of stroke with mitral valve prolapse in population-based cohort study", *Stroke*, bd. 26, nr. 1, s. 7–13, jan. 1995, doi: 10.1161/01.str.26.1.7.
- [132] J. R. Kizer *m.fl.*, "Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study", *Stroke*, bd. 36, nr. 12, s. 2533–2537, dec. 2005, doi: 10.1161/01.STR.0000190005.09442.ad.
- [133] J. M. Gardin *m.fl.*, "M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study)", *Am. J. Cardiol.*, bd. 87, nr. 9, s. 1051–1057, maj 2001, doi: 10.1016/s0002-9149(01)01460-6.
- [134] C. J. Rodriguez *m.fl.*, "Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: the cardiovascular health study", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 57, nr. 21, s. 2172–2180, maj 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.034.
- [135] D. Zhang *m.fl.*, "Aortic valve calcification and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis", *J Clin Neurosci*, bd. 55, s. 32–37, sep. 2018, doi: 10.1016/j.jocn.2018.07.016.
- [136] A. Boon, J. Lodder, E. Cheriex, og F. Kessels, "Risk of stroke in a cohort of 815 patients with calcification of the aortic valve with or without stenosis", *Stroke*, bd. 27, nr. 5, s. 847–851, maj 1996, doi: 10.1161/01.str.27.5.847.
- [137] S. C. Cannegieter, F. R. Rosendaal, A. R. Wintzen, F. J. van der Meer, J. P. Vandembroucke, og E. Briët, "Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves", *N. Engl. J. Med.*, bd. 333, nr. 1, s. 11–17, jul. 1995, doi: 10.1056/NEJM199507063330103.
- [138] R. F. Siciliano *m.fl.*, "Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review", *Int. J. Infect. Dis.*, bd. 67, s. 3–6, feb. 2018, doi: 10.1016/j.ijid.2017.09.004.
- [139] M. Singh, Z. A. Sporn, H. V. Schaff, og P. A. Pellikka, "ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 73, nr. 13, s. 1707–1718, apr. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.038.
- [140] J. M. Coutinho *m.fl.*, "Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke", *Neurology*, bd. 87, nr. 7, s. 665–672, aug. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002978.
- [141] N. Singh, A. R. Moody, V. Panzov, og D. J. Gladstone, "Carotid Intraplaque Hemorrhage in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source", *J Stroke Cerebrovasc Dis*, bd. 27, nr. 7, s. 1956–1959, jul. 2018, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.042.
- [142] I. Meissner *m.fl.*, "Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 44, nr. 5, s. 1018–1024, sep. 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.075.



- [143] P. Amarenco *m.fl.*, "Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke", *N. Engl. J. Med.*, bd. 331, nr. 22, s. 1474–1479, dec. 1994, doi: 10.1056/NEJM199412013312202.
- [144] "Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators", *JAMA*, bd. 279, nr. 16, s. 1273–1277, apr. 1998.
- [145] A. Harloff *m.fl.*, "Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke", *Stroke*, bd. 41, nr. 6, s. 1145–1150, jun. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577775.
- [146] A. Harloff *m.fl.*, "Retrograde embolism from the descending aorta: visualization by multidirectional 3D velocity mapping in cryptogenic stroke", *Stroke*, bd. 40, nr. 4, s. 1505–1508, apr. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.530030.
- [147] A. H. Katsanos *m.fl.*, "Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis", *Stroke*, bd. 45, nr. 6, s. 1764–1770, jun. 2014, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005190.
- [148] D.-W. Kim, J. S. Cho, J. Y. Cho, K. H. Kim, B. J. Sun, og J.-H. Park, "The association between aortic regurgitation and undetermined embolic infarction with aortic complex plaque", *International Journal of Stroke*, bd. 13, nr. 4, s. 391–399, jun. 2018, doi: 10.1177/1747493017729549.
- [149] S. Piffer *m.fl.*, "Different Clinical Phenotypes of Embolic Stroke of Undetermined Source: A Subgroup Analysis of 86 Patients", *J Stroke Cerebrovasc Dis*, bd. 27, nr. 12, s. 3578–3586, dec. 2018, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.029.
- [150] A. Chatzikonstantinou *m.fl.*, "CT Angiography of the Aorta Is Superior to Transesophageal Echocardiography for Determining Stroke Subtypes in Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke", *Cerebrovascular Diseases*, bd. 33, nr. 4, s. 322–328, 2012, doi: 10.1159/000335828.
- [151] D. P. J. Howard *m.fl.*, "Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study", *Circulation*, bd. 127, nr. 20, s. 2031–2037, maj 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
- [152] R. Erbel *m.fl.*, "2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)", *Eur Heart J*, bd. 35, nr. 41, s. 2873–2926, nov. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
- [153] P. G. Hagan *m.fl.*, "The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease", *JAMA*, bd. 283, nr. 7, s. 897–903, feb. 2000, doi: 10.1001/jama.283.7.897.
- [154] E. Bossone *m.fl.*, "Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection", *Circulation*, bd. 128, nr. 11 Suppl 1, s. S175-179, sep. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000327.
- [155] Y. Sakamoto *m.fl.*, "Frequency and Detection of Stanford Type A Aortic Dissection in Hyperacute Stroke Management", *Cerebrovasc. Dis.*, bd. 42, nr. 1–2, s. 110–116, 2016, doi: 10.1159/000445528.
- [156] C. Gaul, W. Dietrich, og F. J. Erbguth, "Neurological symptoms in aortic dissection: a challenge for neurologists", *Cerebrovasc. Dis.*, bd. 26, nr. 1, s. 1–8, 2008, doi: 10.1159/000135646.
- [157] C. Gaul, W. Dietrich, I. Friedrich, J. Sirch, og F. J. Erbguth, "Neurological symptoms in type A aortic dissections", *Stroke*, bd. 38, nr. 2, s. 292–297, feb. 2007, doi: 10.1161/01.STR.0000254594.33408.b1.
- [158] J. L. Tolenaar *m.fl.*, "Predicting in-hospital mortality in acute type B aortic dissection: evidence from International Registry of Acute Aortic Dissection", *Circulation*, bd. 130, nr. 11 Suppl 1, s. S45-50, sep. 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007117.

- [159] P. A. Calvert, B. S. Rana, A. C. Kydd, og L. M. Shapiro, "Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure", *Nat Rev Cardiol*, bd. 8, nr. 3, s. 148–160, mar. 2011, doi: 10.1038/nrcardio.2010.224.
- [160] M. Handke, A. Harloff, M. Olschewski, A. Hetzel, og A. Geibel, "Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients", *New England Journal of Medicine*, bd. 357, nr. 22, s. 2262–2268, nov. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa071422.
- [161] E. Le Moigne *m.fl.*, "Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study", *Ann Intern Med*, bd. 170, nr. 11, s. 756, jun. 2019, doi: 10.7326/M18-3485.
- [162] P. Lechat *m.fl.*, "Prevalence of Patent Foramen Ovale in Patients with Stroke", *New England Journal of Medicine*, bd. 318, nr. 18, s. 1148–1152, maj 1988, doi: 10.1056/NEJM198805053181802.
- [163] J. R. Overell, I. Bone, og K. R. Lees, "Interatrial septal abnormalities and stroke", *Neurology*, bd. 55, nr. 8, s. 1172, okt. 2000, doi: 10.1212/WNL.55.8.1172.
- [164] J. E. Dalen, "Are Patients with a Patent Foramen Ovale at Increased Risk of Stroke? A Billion Dollar Question", *The American Journal of Medicine*, bd. 120, nr. 6, s. 472–474, jun. 2007, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.021.
- [165] M. R. D. Tullio, R. L. Sacco, R. R. Sciacca, Z. Jin, og S. Homma, "Patent Foramen Ovale and the Risk of Ischemic Stroke in a Multiethnic Population", *J Am Coll Cardiol*, bd. 49, nr. 7, s. 797–802, feb. 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.063.
- [166] A. Pezzini *m.fl.*, "Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale", *Stroke*, bd. 34, nr. 1, s. 28–33, jan. 2003, doi: 10.1161/01.str.0000046457.54037.cc.
- [167] P. C. Hanley *m.fl.*, "Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 6, nr. 6, s. 1370–1382, dec. 1985, doi: 10.1016/s0735-1097(85)80228-x.
- [168] A. Mügge *m.fl.*, "Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography", *Circulation*, bd. 91, nr. 11, s. 2785–2792, jun. 1995, doi: 10.1161/01.cir.91.11.2785.
- [169] A. V. Mattioli, M. Aquilina, A. Oldani, C. Longhini, og G. Mattioli, "Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study", *Eur. Heart J.*, bd. 22, nr. 3, s. 261–268, feb. 2001, doi: 10.1053/euhj.2001.2293.
- [170] I. Meissner *m.fl.*, "Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 47, nr. 2, s. 440–445, jan. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.044.
- [171] J. Serena, M. Jiménez-Nieto, Y. Silva, og M. Castellanos, "Patent foramen ovale in cerebral infarction", *Curr Cardiol Rev*, bd. 6, nr. 3, s. 162–174, aug. 2010, doi: 10.2174/157340310791658794.
- [172] J.-L. Mas *m.fl.*, "Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke", <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>, 13-sep-2017. [Online]. Tilgængelig hos: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1705915?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1705915?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov). [Set: 17-okt-2019].
- [173] R. Nakayama *m.fl.*, "Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System", *J Am Soc Echocardiogr*, bd. 32, nr. 7, s. 811–816, jul. 2019, doi: 10.1016/j.echo.2019.03.021.
- [174] R. Atak, M. Ileri, S. Ozturk, A. Korkmaz, og E. Yetkin, "Echocardiographic Findings in Patients with Atrial Septal Aneurysm: A Prospective Case-Control Study", *Cardiol Res Pract*, bd. 2019, s. 3215765, 2019, doi: 10.1155/2019/3215765.
- [175] G. Rigatelli *m.fl.*, "Migraine-patent foramen ovale connection: role of prominent eustachian valve and large Chiari network in migrainous patients", *Am. J. Med. Sci.*, bd. 336, nr. 6, s. 458–461, dec. 2008, doi: 10.1097/MAJ.0b013e31816e189d.

- [176] J. L. Mas *m.fl.*, “Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both”, *N. Engl. J. Med.*, bd. 345, nr. 24, s. 1740–1746, dec. 2001, doi: 10.1056/NEJMoa011503.
- [177] J. L. Saver *m.fl.*, “Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke”, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>, 13-sep-2017. [Online]. Tilgængelig hos: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610057>. [Set: 20-okt-2019].
- [178] L. Søndergaard *m.fl.*, “Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke”, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>, 13-sep-2017. [Online]. Tilgængelig hos: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707404>. [Set: 20-okt-2019].
- [179] X. Chen, S. Chen, Y. Dong, og Q. Dong, “Patent foramen ovale closure for patients with cryptogenic stroke: A systematic review and comprehensive meta-analysis of 5 randomized controlled trials and 14 observational studies”, *CNS Neurosci Ther*, bd. 24, nr. 10, s. 853–862, maj 2018, doi: 10.1111/cns.12980.
- [180] H. W. Schuchlenz, G. Saurer, W. Weihs, og P. Rehak, “Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events”, *J Am Soc Echocardiogr*, bd. 17, nr. 3, s. 231–233, mar. 2004, doi: 10.1016/j.echo.2003.12.003.
- [181] S. Homma, R. L. Sacco, M. R. Di Tullio, R. R. Sciacca, og J. P. Mohr, “Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 42, nr. 6, s. 1066–1072, sep. 2003, doi: 10.1016/s0735-1097(03)00907-0.
- [182] C. Pristipino *m.fl.*, “European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism”, *EuroIntervention*, bd. 14, nr. 13, s. 1389–1402, jan. 2019, doi: 10.4244/EIJ-D-18-00622.
- [183] Homma Shunichi, Sacco Ralph L., Di Tullio Marco R., Sciacca Robert R., og Mohr J.P., “Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale”, *Circulation*, bd. 105, nr. 22, s. 2625–2631, jun. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000017498.88393.44.
- [184] S. E. Kasner *m.fl.*, “Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial”, *The Lancet Neurology*, bd. 17, nr. 12, s. 1053–1060, dec. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30319-3.
- [185] A. Hakeem *m.fl.*, “Transcatheter closure of patent foramen ovale for secondary prevention of ischemic stroke: Quantitative synthesis of pooled randomized trial data”, *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, bd. 92, nr. 6, s. 1153–1160, 2018, doi: 10.1002/ccd.27487.
- [186] S. De Rosa, H. Sievert, J. Sabatino, A. Polimeni, S. Sorrentino, og C. Indolfi, “Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Ann Intern Med*, bd. 168, nr. 5, s. 343, mar. 2018, doi: 10.7326/M17-3033.
- [187] A. J. Furlan *m.fl.*, “Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale”, *New England Journal of Medicine*, bd. 366, nr. 11, s. 991–999, mar. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1009639.
- [188] B. Meier *m.fl.*, “Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism”, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211716>, 20-mar-2013. [Online]. Tilgængelig hos: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1211716>. [Set: 12-okt-2019].
- [189] J. D. Carroll *m.fl.*, “Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke”, *New England Journal of Medicine*, bd. 368, nr. 12, s. 1092–1100, mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
- [190] P. H. Lee *m.fl.*, “Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 71, nr. 20, s. 2335–2342, 22 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.

- [191] J. P. Giblett, O. Abdul-Samad, L. M. Shapiro, B. S. Rana, og P. A. Calvert, "Patent Foramen Ovale Closure in 2019", *Interv Cardiol*, bd. 14, nr. 1, s. 34–41, feb. 2019, doi: 10.15420/icr.2018.33.2.
- [192] G. J. Hankey og B. M. McQuillan, "Patent Foramen Ovale Closure: The Pendulum Swings", *Circulation*, bd. 137, nr. 19, s. 1991–1993, 08 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033456.
- [193] D. Hildick-Smith *m.fl.*, "Evaluating the cost-effectiveness of percutaneous closure of a patent foramen ovale versus medical management in patients with a cryptogenic stroke: from the UK payer perspective", *J Med Econ*, bd. 22, nr. 2, s. 131–139, feb. 2019, doi: 10.1080/13696998.2018.1548355.
- [194] Turc Guillaume *m.fl.*, "Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study", *Journal of the American Heart Association*, bd. 7, nr. 12, s. e008356, jun. 2018, doi: 10.1161/JAHA.117.008356.
- [195] A. Abaci, S. Unlu, Y. Alsancak, U. Kaya, og B. Sezenoz, "Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: Meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies", *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, bd. 82, nr. 7, s. 1123–1138, 2013, doi: 10.1002/ccd.24875.
- [196] A. Wahl *m.fl.*, "Late results after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder without intraprocedural echocardiography: effect of device size", *JACC Cardiovasc Interv*, bd. 2, nr. 2, s. 116–123, feb. 2009, doi: 10.1016/j.jcin.2008.09.013.
- [197] A. Y. Elgendy *m.fl.*, "New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials", *EuroIntervention*, bd. 14, nr. 17, s. 1788–1790, apr. 2019, doi: 10.4244/EIJ-D-18-00767.
- [198] T. D. Christensen og T. B. Larsen, "Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves: comment", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, bd. 12, nr. 3, s. 424–425, 2014, doi: 10.1111/jth.12497.
- [199] J. Wintzer-Wehekind *m.fl.*, "Impact of Discontinuation of Antithrombotic Therapy Following Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism", *Am. J. Cardiol.*, bd. 123, nr. 9, s. 1538–1545, maj 2019, doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.043.
- [200] P. E. Andersen, P. M. Tørring, S. Duvnjak, O. Gerke, H. Nissen, og A. D. Kjeldsen, "Pulmonary arteriovenous malformations: a radiological and clinical investigation of 136 patients with long-term follow-up", *Clin Radiol*, bd. 73, nr. 11, s. 951–957, 2018, doi: 10.1016/j.crad.2018.07.096.
- [201] A. Contegiacomo *m.fl.*, "Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know", *Radiol Med*, bd. 124, nr. 10, s. 973–988, okt. 2019, doi: 10.1007/s11547-019-01051-7.
- [202] M. Moussouttas *m.fl.*, "Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations", *Neurology*, bd. 55, nr. 7, s. 959–964, okt. 2000, doi: 10.1212/wnl.55.7.959.
- [203] E. J. Boother, S. Brownlow, H. C. Tighe, K. B. Bamford, J. E. Jackson, og C. L. Shovlin, "Cerebral Abscess Associated With Odontogenic Bacteremias, Hypoxemia, and Iron Loading in Immunocompetent Patients With Right-to-Left Shunting Through Pulmonary Arteriovenous Malformations", *Clin. Infect. Dis.*, bd. 65, nr. 4, s. 595–603, 15 2017, doi: 10.1093/cid/cix373.
- [204] V. Santhirapala, L. C. Williams, H. C. Tighe, J. E. Jackson, og C. L. Shovlin, "Arterial oxygen content is precisely maintained by graded erythrocytotic responses in settings of high/normal serum iron levels, and predicts exercise capacity: an observational study of hypoxaemic patients with pulmonary arteriovenous malformations", *PLoS ONE*, bd. 9, nr. 3, s. e90777, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0090777.

- [205] H. Attar, A. Sachdeva, og S. Sundararajan, "Cardioembolic Stroke in Adults With a History of Congenital Heart Disease", *Stroke*, bd. 47, nr. 5, s. e79-81, 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012882.
- [206] U. Krumdordf *m.fl.*, "Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients", *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 43, nr. 2, s. 302–309, jan. 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.030.
- [207] J. Kline og O. Costantini, "Arrhythmias in Congenital Heart Disease", *Med. Clin. North Am.*, bd. 103, nr. 5, s. 945–956, sep. 2019, doi: 10.1016/j.mcna.2019.04.007.
- [208] R. J. Adams *m.fl.*, "Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association", *Circulation*, bd. 108, nr. 10, s. 1278–1290, sep. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000090444.87006.CF.
- [209] M. Gattellari, C. Goumas, R. Aitken, og J. M. Worthington, "Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management)", *Cerebrovasc. Dis.*, bd. 32, nr. 4, s. 370–382, 2011, doi: 10.1159/000330637.
- [210] S. K. Thygesen, L. Frost, K. A. Eagle, og S. P. Johnsen, "Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: A population-based study", *Clin Epidemiol*, bd. 1, s. 55–65, aug. 2009.
- [211] D. E. Thaler *m.fl.*, "Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale", *Stroke*, bd. 44, nr. 3, s. 675–680, mar. 2013, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.677039.
- [212] E. B. Ringelstein, S. Koschorke, A. Holling, A. Thron, H. Lambertz, og C. Minale, "Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions", *Ann. Neurol.*, bd. 26, nr. 6, s. 759–765, dec. 1989, doi: 10.1002/ana.410260612.
- [213] C. Warlow *m.fl.*, "Stroke: Practical Management: Third Edition", *Stroke: Practical Management: Third Edition*, apr. 2008, doi: 10.1002/9780470696361.
- [214] M. Brazzelli *m.fl.*, "Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack", *Ann. Neurol.*, bd. 75, nr. 1, s. 67–76, jan. 2014, doi: 10.1002/ana.24026.
- [215] T. Wessels *m.fl.*, "Contribution of diffusion-weighted imaging in determination of stroke etiology", *AJNR Am J Neuroradiol*, bd. 27, nr. 1, s. 35–39, jan. 2006.
- [216] C. Z. Simonsen, M. H. Madsen, M. L. Schmitz, I. K. Mikkelsen, M. Fisher, og G. Andersen, "Sensitivity of diffusion- and perfusion-weighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97.5%", *Stroke*, bd. 46, nr. 1, s. 98–101, jan. 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007107.
- [217] I. Havsteen *m.fl.*, "Small cortical grey matter lesions show no persistent infarction in transient ischaemic attack? A prospective cohort study", *BMJ Open*, bd. 8, nr. 1, s. e018160, 21 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2017-018160.
- [218] K. J. Lee, H. Jung, Y.-S. Oh, E. Y. Lim, og A.-H. Cho, "The Fate of Acute Lacunar Lesions in Terms of Shape and Size", *J Stroke Cerebrovasc Dis*, bd. 26, nr. 6, s. 1254–1257, jun. 2017, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.017.
- [219] ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators *m.fl.*, "Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial", *Lancet*, bd. 367, nr. 9526, s. 1903–1912, jun. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
- [220] R. G. Hart, L. A. Pearce, og M. I. Aguilar, "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation", *Ann. Intern. Med.*, bd. 146, nr. 12, s. 857–867, jun. 2007, doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- [221] M. R. Afzal *m.fl.*, "Use of contact force sensing technology during radiofrequency ablation reduces recurrence of atrial fibrillation: A systematic review and meta-

- analysis”, *Heart Rhythm*, bd. 12, nr. 9, s. 1990–1996, sep. 2015, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.026.
- [222] K. Dahal *m.fl.*, “Prolonged Cardiac Monitoring to Detect Atrial Fibrillation after Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”, *Ann Noninvasive Electrocardiol*, bd. 21, nr. 4, s. 382–388, jul. 2016, doi: 10.1111/anec.12319.
- [223] P. D. Ziegler *m.fl.*, “Real-World Experience with Insertable Cardiac Monitors to Find Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke”, *Cerebrovasc. Dis.*, bd. 40, nr. 3–4, s. 175–181, 2015, doi: 10.1159/000439063.
- [224] P. Kirchhof *m.fl.*, “2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS”, *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, bd. 70, nr. 1, s. 50, jan. 2017, doi: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
- [225] M. Grond *m.fl.*, “Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study”, *Stroke*, bd. 44, nr. 12, s. 3357–3364, dec. 2013, doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
- [226] T. Rizos *m.fl.*, “Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke”, *Stroke*, bd. 43, nr. 10, s. 2689–2694, okt. 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654954.
- [227] W. C. Choe *m.fl.*, “A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial)”, *Am. J. Cardiol.*, bd. 116, nr. 6, s. 889–893, sep. 2015, doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.012.
- [228] R. Stahrenberg *m.fl.*, “Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm”, *Stroke*, bd. 41, nr. 12, s. 2884–2888, dec. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.591958.
- [229] D. J. Gladstone *m.fl.*, “Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke”, *N. Engl. J. Med.*, bd. 370, nr. 26, s. 2467–2477, jun. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
- [230] C. Dussault, H. Toeg, M. Nathan, Z. J. Wang, J.-F. Roux, og E. Secemsky, “Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis”, *Circ Arrhythm Electrophysiol*, bd. 8, nr. 2, s. 263–269, apr. 2015, doi: 10.1161/CIRCEP.114.002521.
- [231] N. Dagues *m.fl.*, “Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: implications for patient follow-up”, *Int. J. Cardiol.*, bd. 139, nr. 3, s. 305–306, mar. 2010, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.004.
- [232] M. H. Sejr, O. May, D. Damgaard, B. F. Sandal, og J. C. Nielsen, “External continuous ECG versus loop recording for atrial fibrillation detection in patients who had a stroke”, *Heart*, bd. 105, nr. 11, s. 848–854, jun. 2019, doi: 10.1136/heartjnl-2018-314186.
- [233] R. A. Bernstein *m.fl.*, “Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF”, *Cerebrovasc. Dis.*, bd. 40, nr. 1–2, s. 91–96, 2015, doi: 10.1159/000437018.
- [234] L. A. Sposato, L. E. Cipriano, G. Saposnik, E. Ruíz Vargas, P. M. Riccio, og V. Hachinski, “Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis”, *Lancet Neurol*, bd. 14, nr. 4, s. 377–387, apr. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
- [235] D. T. Martin *m.fl.*, “Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices”, *Eur. Heart J.*, bd. 36, nr. 26, s. 1660–1668, jul. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv115.
- [236] Y. Guo *m.fl.*, “Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 74, nr. 19, s. 2365–2375, nov. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.019.
- [237] M. S. Jacobs, F. Kaasenbrood, M. J. Postma, M. van Hulst, og R. G. Tieleman, “Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-

- lead electrocardiogram device in the Netherlands”, *Europace*, bd. 20, nr. 1, s. 12–18, 01 2018, doi: 10.1093/europace/euw285.
- [238] L.-Å. Levin *m.fl.*, “A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke”, *Europace*, bd. 17, nr. 2, s. 207–214, feb. 2015, doi: 10.1093/europace/euu213.
- [239] M. P. Turakhia *m.fl.*, “Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study”, *Am. Heart J.*, bd. 207, s. 66–75, 2019, doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.002.
- [240] J. M. Bumgarner *m.fl.*, “Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, bd. 71, nr. 21, s. 2381–2388, 29 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.003.
- [241] P. Doliwa Sobocinski, E. Anggårdh Rooth, V. Frykman Kull, M. von Arbin, H. Wallén, og M. Rosenqvist, “Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke”, *Europace*, bd. 14, nr. 8, s. 1112–1116, aug. 2012, doi: 10.1093/europace/eur431.
- [242] J. P. J. Halcox *m.fl.*, “Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study”, *Circulation*, bd. 136, nr. 19, s. 1784–1794, nov. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030583.
- [243] N. Lowres *m.fl.*, “Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study”, *Thromb. Haemost.*, bd. 111, nr. 6, s. 1167–1176, jun. 2014, doi: 10.1160/TH14-03-0231.
- [244] W. Amara *m.fl.*, “Early Detection and Treatment of Atrial Arrhythmias Alleviates the Arrhythmic Burden in Paced Patients: The SETAM Study”, *Pacing Clin Electrophysiol*, bd. 40, nr. 5, s. 527–536, maj 2017, doi: 10.1111/pace.13062.
- [245] E. S. Kaufman *m.fl.*, “Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT”, *Heart Rhythm*, bd. 9, nr. 8, s. 1241–1246, aug. 2012, doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.017.
- [246] G. Boriani *m.fl.*, “Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices)”, *Eur. Heart J.*, bd. 35, nr. 8, s. 508–516, feb. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/eh491.
- [247] T. V. Glotzer *m.fl.*, “The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study”, *Circ Arrhythm Electrophysiol*, bd. 2, nr. 5, s. 474–480, okt. 2009, doi: 10.1161/CIRCEP.109.849638.
- [248] I. C. Van Gelder *m.fl.*, “Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT”, *Eur Heart J*, bd. 38, nr. 17, s. 1339–1344, maj 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx042.
- [249] H. A. Jamil *m.fl.*, “Prognostic Significance of Incidental Nonsustained Ventricular Tachycardia Detected on Pacemaker Interrogation”, *Am. J. Cardiol.*, bd. 123, nr. 3, s. 409–413, 01 2019, doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.040.
- [250] N. Seth *m.fl.*, “Clinical Significance of Nonsustained Ventricular Tachycardia on Routine Monitoring of Pacemaker Patients”, *Pacing Clin Electrophysiol*, bd. 38, nr. 8, s. 980–988, aug. 2015, doi: 10.1111/pace.12632.
- [251] M.-S. Ahn, “Current Concepts of Premature Ventricular Contractions”, *J Lifestyle Med*, bd. 3, nr. 1, s. 26–33, mar. 2013.
- [252] J. E. Marine, “Nonsustained Ventricular Tachycardia in the Normal Heart: Risk Stratification and Management”, *Card Electrophysiol Clin*, bd. 8, nr. 3, s. 525–543, sep. 2016, doi: 10.1016/j.ccep.2016.04.003.
- [253] R. R. Attaran, I. Ata, V. Kudithipudi, L. Foster, og V. L. Sorrell, “Protocol for optimal detection and exclusion of a patent foramen ovale using transthoracic echocardiography with agitated saline microbubbles”, *Echocardiography*, bd. 23, nr. 7, s. 616–622, aug. 2006, doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00272.x.

- [254] N. G. Pandian, "Clinical applications of contrast echocardiography", *Eur J Echocardiogr*, bd. 5 Suppl 2, s. S3-10, dec. 2004, doi: 10.1016/s1525-2167(04)80002-7.
- [255] T. R. Porter og F. Xie, "Contrast echocardiography: latest developments and clinical utility", *Curr Cardiol Rep*, bd. 17, nr. 3, s. 569, mar. 2015, doi: 10.1007/s11886-015-0569-9.
- [256] W. Doehner *m.fl.*, "Cardiovascular care of patients with stroke and high risk of stroke: The need for interdisciplinary action: A consensus report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table", *Eur J Prev Cardiol*, s. 2047487319873460, sep. 2019, doi: 10.1177/2047487319873460.
- [257] M. Fisher og J. A. Hill, "Ischemic Stroke Mandates Cross-Disciplinary Collaboration", *Circulation*, bd. 137, nr. 2, s. 103–105, 09 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032903.
- [258] W. N. Kernan *m.fl.*, "Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association", *Stroke*, bd. 45, nr. 7, s. 2160–2236, jul. 2014, doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [259] D. Cottel, M. Montaye, N. Marécaux, P. Amouyel, J. Dallongeville, og A. Meirhaeghe, "Comparison of the rates of stroke and acute coronary events in northern France", *Eur J Prev Cardiol*, bd. 25, nr. 14, s. 1534–1542, 2018, doi: 10.1177/2047487318788921.
- [260] H.-C. Diener og C. Kleinschnitz, "Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Stroke Patients: Practical Issues", *J Stroke*, bd. 18, nr. 2, s. 138–145, maj 2016, doi: 10.5853/jos.2016.00157.
- [261] B. Mac Grory, S. Flood, M. Schrag, M. Paciaroni, og S. Yaghi, "Anticoagulation Resumption After Stroke from Atrial Fibrillation", *Curr Atheroscler Rep*, bd. 21, nr. 8, s. 29, maj 2019, doi: 10.1007/s11883-019-0790-x.
- [262] D. R. Belgaid, Z. Khan, M. Zaidi, og A. Hobbs, "Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial", *Int. J. Cardiol.*, bd. 219, s. 177–179, sep. 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.041.
- [263] D. R. Holmes *m.fl.*, "Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial", *Lancet*, bd. 374, nr. 9689, s. 534–542, aug. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
- [264] V. Y. Reddy *m.fl.*, "Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial", *JAMA*, bd. 312, nr. 19, s. 1988–1998, nov. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.15192.
- [265] V. Atti *m.fl.*, "Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis", *World J Cardiol*, bd. 10, nr. 11, s. 242–249, nov. 2018, doi: 10.4330/wjc.v10.i11.242.
- [266] J. S. Healey *m.fl.*, "Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke", *Am. Heart J.*, bd. 150, nr. 2, s. 288–293, aug. 2005, doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.054.
- [267] A. D. Nagpal, L. Torracca, A. Fumero, P. Denti, M. Cioni, og O. Alfieri, "Concurrent prophylactic left atrial appendage exclusion: results from a randomized controlled trial pilot study", *Eur J Cardiothorac Surg*, bd. 36, nr. 3, s. 553–557, sep. 2009, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.024.
- [268] J. Park-Hansen *m.fl.*, "Adding left atrial appendage closure to open heart surgery provides protection from ischemic brain injury six years after surgery independently of atrial fibrillation history: the LAACS randomized study", *J Cardiothorac Surg*, bd. 13, nr. 1, s. 53, maj 2018, doi: 10.1186/s13019-018-0740-7.
- [269] R. P. Whitlock *m.fl.*, "Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II)", *Can J Cardiol*, bd. 29, nr. 11, s. 1443–1447, nov. 2013, doi: 10.1016/j.cjca.2013.06.015.