

Soumrak kryptogenní ischemické CMP – kardioembolizace je nejčastější příčina

The twilight of cryptogenic ischaemic stroke – cardio-embolism is the most frequent cause

Souhrn

Včasné a správné určení příčiny ischemické CMP (iCMP) je zcela zásadní předpoklad pro efektivní a bezpečnou sekundární prevenci. Ke stanovení optimálního managementu určení příčiny iCMP slouží etiologické klasifikační systémy. Dosud nepoužívanější je klasifikace TOAST, podrobnější a přesnější je pak novější systém ASCOD. Pokud není příčina iktu zjištěna anebo zůstává nejasná, mluvíme o kryptogenní iCMP. Jedná se přibližně o 25–30 % všech pacientů s iCMP, přičemž v populaci jedinců mladších 50 let počet kryptogenních iCMP překračuje 50 % všech iCMP. Publikovaná data a klinické zkušenosti z poslední doby ukazují narůstající četnost kardioembolizace, která je nyní některými uváděna jako příčina iCMP až v 45–50 % všech případů a je také považována za nejčastější příčinu kryptogenní iCMP. Vyšší četnost kardioembolizace je způsobena zejména podrobnější a extenzivnější diagnostikou zaměřenou na detekci relevantních strukturálních nebo funkčních srdečních abnormit s možným embolizačním potenciálem. Nejčastější příčinou kardioembolizace je fibrilace síní (FS). Zavedení rutinního 24h EKG-Holter monitoringu a využití dlouhodobého holterovského monitoringu nebo implantace podkožního srdečního monitoru vedlo k nárůstu detekce paroxysmální formy FS u pacientů s kryptogenní iCMP. Spolehlivou detekci strukturálních srdečních abnormit a jiných vzácných příčin iCMP umožňuje jícnová echokardiografie (Transesophageal echocardiography; TEE). Užitečné může být stanovení sérových hodnot specifických srdečních markerů; jejich zvýšené hodnoty mohou být asociovány s přítomností relevantní srdeční patologie. V současnosti by tedy mělo být již u většiny pacientů s iCMP součástí standardního managementu rutinní komplexní kardiologické vyšetření, přičemž u pacientů s kryptogenní iCMP by mělo obsahovat TEE a dlouhodobý holterovský EKG monitoring v případě negativního 24h EKG-Holteru.

Abstract

Early and accurate identification of the cause of ischaemic stroke (IS) is essential for an effective and safe secondary prevention. Etiological classification systems are used to establish an optimal diagnostic management to identify the cause of IS. However, the TOAST classification is still mostly used, but the newer ASCOD system is more detailed and accurate. If the cause of IS remains unclear or is not being identified, it is classified as cryptogenic IS. About 25–30% of all IS are cryptogenic and in the population of young patients under 50 years of age, the rate of cryptogenic IS exceeds 50% of all IS. Recently published data and clinical experience show an increasing rate of cardio-embolization, which is now presented as a cause of IS in up to 45–50% of all cases and it is considered the most frequent cause of cryptogenic IS. Higher frequency of cardio-embolization is based on more accurate and extensive diagnostics focused on the detection of relevant structural or functional heart abnormalities associated with risk of embolization. Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cause of cardio-embolization. Implementation of 24h ECG-Holter monitoring in the clinical routine and using long-term ECG-Holter monitoring or implantation of a subcutaneous cardiac monitor led to increased detection of paroxysmal AF in patients with cryptogenic IS. Transesophageal echocardiography (TEE) allows reliable detection of structural heart abnormalities and other rare causes of IS. An assessment of specific serum cardiac markers can also be helpful; elevated values may be associated with presence of relevant heart abnormalities. Currently, a comprehensive cardiological examination should be a standard part of routine diagnostic management in most IS patients; moreover, in cryptogenic IS patients it should include TEE and long-term ECG-Holter monitoring in case of negative 24h monitoring.

Práce byla podpořena projektovým programem MZ ČR s reg. č. 17-30101A a grantem IGA LF UP_010_2017.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

D. Šaňák¹, M. Hutyrá², M. Král¹, M. Špaček², A. Bártková¹

¹ Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Komplexní kardiiovaskulární centrum, I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc



doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO
Neurologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: daniel.sanak@fnol.cz

Přijato k recenzi: 11. 1. 2018

Přijato do tisku: 28. 2. 2018

Klíčová slova

ischemická cévní mozková příhoda – kardioembolizace – kryptogenní – fibrilace síní – EKG-Holter – echokardiografie

Key words

ischaemic stroke – cardio-embolization – cryptogenic – atrial fibrillation – ECG-Holter – echocardiography

Úvod

Ischemické CMP (iCMP) představují i přes pokroky v léčbě a prevenci stále celosvětový významný medicínský a socioekonomický problém. V ČR bylo v roce 2016 podle údajů Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti hospitalizováno ve specializovaných iktových a komplexních cerebrovaskulárních centrech více než 19 000 pacientů s touto diagnózou [1].

Jedno z klíčových opatření v terapii iCMP představuje správná sekundární prevence, kterou je nutno chápat jako komplexní přístup zahrnující nejen farmakologickou intervenci, ale také nefarmakologická opatření s cílem minimalizovat riziko recidivy iCMP. Prvním a zásadním krokem v efektivní sekundární prevenci je správné určení příčiny prodělané iCMP. Pokud není příčina iCMP zjištěna, případně zůstává nejasná, považujeme ji zpravidla za kryptogenní (kryptós; z řečtiny skrytý).

K správnému určení příčiny iCMP nám slouží etiologické klasifikační systémy. Dosud nejpoužívanější klasifikací zůstává TOAST (Trial 10172 in Acute Stroke Treatment) [2,3].

Její hlavní nevýhodou je však fakt, že pacienti s více než jednou příčinou iCMP jsou klasifikováni do kategorie „etiologie neurčená“ (undetermined etiology). To znamená, že celá řada pacientů s identifikovanými příčinami iktu spadá do této kategorie, kam jsou řazeni také pacienti, u kterých naopak nebyla žádná příčina iCMP zjištěna. Novější a podrobnější systém představuje klasifikace ASCOD (A – atherosclerosis – ateroskleróza, S – small vessel disease – onemocnění malých tepen, C – cardiac source – kardiální zdroj, O – other cause – jiná příčina, D – dissection – disekce) Phenotypic System [4], která je modifikací původní klasifikace ASCO [5]. Každá z etiologických kategorií tohoto systému je navíc odstupňována (stupeň 1–3) podle úrovně diagnostické jistoty dané příčiny. Pokud však není příčina prokázána i přes podrobnou a extenzivní diagnostiku, je daná etiologická kategorie skórována „0“. V případě nedostatečné diagnostiky pak „9“. To znamená, že pacient s nezjištěnou příčinou – tedy se skutečnou kryptogenní iCMP – byl měl mít etiologický fenotyp: A0S0C0O0D0. V mnoha případech

je však za kryptogenní označena také iCMP, u které nebyla z různých důvodů příčina dostatečně vyšetřena. V literatuře je uváděna incidence kryptogenních iCMP v neselektované populaci okolo 30 % [6–8], přičemž ve skupině mladých pacientů do 50 let se může jednat o více než 50 % všech iCMP [9–11]. Je však nutno se zmínit o tom, že diagnostická kritéria pro kryptogenní iCMP se v literatuře i v klinické praxi často liší a dosud nejsou jednoznačně stanovena. Za nejčastější příčinu recidivy u pacientů s kryptogenní iCMP se uvádí kardioembolizace [12,13].

Publikovaná data z poslední doby ukazují narůstající četnost kardioembolizace, která je nyní některými autory považována za nejčastější příčinu iCMP vůbec [14–18]. Vyšší četnost této příčiny je způsobena podrobnější a extenzivnější diagnostikou zaměřenou na detekci relevantních strukturálních nebo funkčních srdečních abnormalit s možným embolizačním potenciálem, zejména se jedná o detekci paroxysmální fibrilace síní (FS) [19,20]. V posledních letech se proto objevují názory, že nejčastější příčinou kryptogenních iCMP je kardioembolizace [6,21–23].

Tab. 1. Příčiny ESUS [6].

Kardioembolizační zdroje s malým rizikem	mitrální chlopeň	myxomatózní poškození chlopně s prolapsem mitrální anulární kalcifikace
	aortální chlopeň	stenóza aortální chlopně kalcifikace aortální chlopně
	supraventrikulární arytmie mimo FS a stáza krve v síni	síňová asystolie a sick-sinus syndrom síňové „high-rate“ epizody
	strukturální změny síní	stáza v oušku levé síně se sníženou výdejovou rychlostí nebo spontánním echokontremem aneuryzma septa síní Chiariho síťka
	levá komora	středně významná systolická nebo diastolická dysfunkce (globální nebo regionální) endomyokardiální fibróza
Skrytá (latentní) paroxysmální FS	dosud nedetekovaná	
Spojené s rakovinou	skrytá (latentní) nebakteriální endokarditida	
	embolizace z okultního tumoru	
Tepenná embolizace	AS pláty z aortálního oblouku	
	nestenotizující AS pláty s ulcerací v mozkových tepnách	
Paradoxní embolizace	patentní foramen ovale	
	defekt síňového septa	
	plicní A-V zkrat (fistula)	

AS – aterosklerotický; A-V – arterio-venózní; FS – fibrilace síní

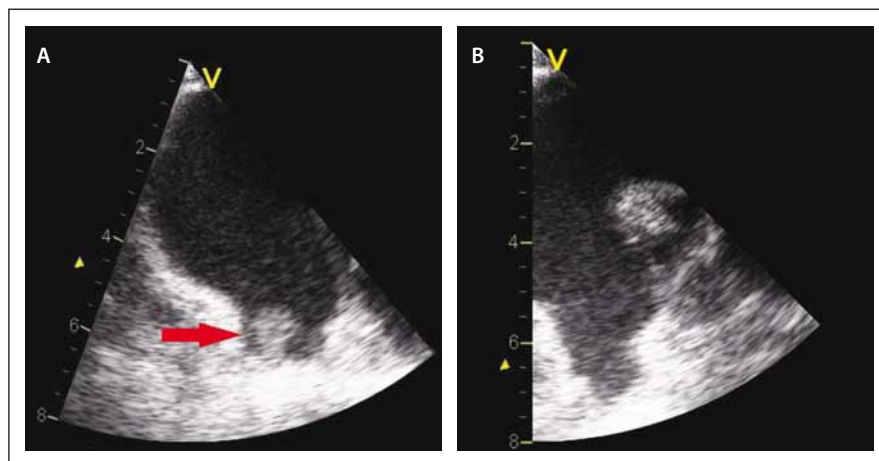
Pracovní skupina The Cryptogenic/ESUS Working Group považuje za nejčastější příčinu kryptogenní iCMP paroxysmální FS, okulární trombembolizaci nebo patentní foramen ovale (PFO) a další strukturální srdeční abnormality s malým rizikem [6,22].

Významnou podskupinu kryptogenní iCMP představují pacienti s tzv. ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source – emboligenním iktem s neurčeným zdrojem). Koncept ESUS byl poprvé představen v roce 2014 a vychází z předpokladu, že většina kryptogenních a nelakunárních iCMP je embolizačních [6]. Z recentně publikovaných dat vyplývá, že až v šestině všech iCMP se může jednat o typ ESUS [21]. Pacienti s ESUS jsou mladší, s nižším výskytem tradičních vaskulárních rizikových faktorů a mají vyšší riziko recidivy na antiagregační terapii [21,24,25]. Většina pacientů s ESUS má totiž různé srdeční abnormality s určitým embolizačním potenciálem (tab. 1), ačkoli samotné riziko embolizace je v těchto případech považováno za obecně nízké a nevyžaduje antitrombotickou terapii v rámci primární prevence. Například samotné PFO v běžné populaci nepředstavuje riziko iCMP [26]. V případě žilní trombózy však může být PFO cestou paradoxní embolizace [8,9]. Výskyt PFO byl také opakovaně významně vyšší u pacientů s kryptogenní iCMP ve srovnání se stejně starými kontrolami bez prodělané iCMP [27–30]. Mimo výše uvedené srdeční abnormality (tab. 1) jsou pacienti ESUS charakterizováni především radiologickým nálezem kortikálního infarktu nebo subkortikální léze, která má alespoň v jednom rozměru velikost ≥ 15 mm na CT nebo ≥ 20 mm na MR při současné absenci významné aterosklerózy (AS) na extra-/intrakraniálních tepnách (stenózy pouze do 50 %) a absenci významného zdroje kardioembolizace: permanentní nebo paroxysmální FS, intrakardiální trombus, umělá srdeční chlopeč, síňový myxom a jiné srdeční nádory, mitrální stenóza, nedávný (< 4 týdny) srdeční infarkt, ejekční frakce levé komory (EF LK) < 30 %, chlopenní vegetace nebo infekční endokarditida [6].

V následující části textu budou probrány podrobněji vybrané rizikové srdeční abnormality s možným embolizačním potenciálem pro vznik kryptogenní ischemické CMP.

Paroxysmální fibrilace síní

FS je vůbec nejčastější arytmií s embolizačním potenciálem a je příčinou až 90 % všech



Obr. 1. A – TEE nález trombu v levé síni (červená šipka) před zahájením antikoagulační terapie. B – Vymizení trombu po několika týdnech antikoagulace.

Fig. 1. A – TEE finding of thrombus in left atrium (red arrow) before initiation of anticoagulation therapy. B – Thrombus disappearance after a few weeks of anticoagulation therapy.

kardioemboligenních iCMP [13,17,18,31,32]. V neselektovaném populačním vzorku se uvádí prevalence arytmií 2–6 % a exponenciálně narůstá s věkem [13,31–33]. Jak již bylo uvedeno v předešlém textu, nedetekovaná FS je považována za nejčastější příčinu kryptogenní iCMP [6,22] a je nejčastější příčinou ESUS (ve více než 35 % případů) [22,23].

Paroxysmální FS představuje stejné riziko pro vznik recidivy ischemického iktu jako permanentní forma [34], přičemž frekvence epizod arytmií v čase narůstá a FS se může stát perzistentní [35]. Ačkoli délka trvání FS limituje tvorbu trombu, studie s TEE prokázaly vznik trombu i v případě velmi krátkého trvání arytmií [36,37]. Paroxysmální FS je definována jako epizoda arytmií trvající > 30 s [38,39]. Za klinicky relevantní však považujeme i kratší paroxysmy a souhlasíme s názorem, že velmi krátké epizody FS mohou být sdruženy s delšími, dosud nezjištěnými, paroxysmy, které mohou způsobit tvorbu trombu s následnou embolizací (obr. 1) [40].

Ve studii EMBRACE (Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation after a Cerebral Ischemic Event) byla paroxysmální FS zachycena při použití 30denního holterovského monitoringu u 16,1 % pacientů s kryptogenní iCMP/TIA starších 55 let při patrném jasném nárůstu detekce první epizody FS v závislosti na délce monitorace [19]. Při použití podkožního srdečního monitoru Reveal XT (Medtronic™, Dublin, Irsko) byla zachycena FS při 6měsíčním monitoringu pouze u 8,9 % pacientů s kryptogenní iCMP; pacienti zařazení v této studii však byli pod-

statně mladší oproti studii EMBRACE [20]. Vyšší záchyt (11,8 %) paroxysmální FS u pacientů s kryptogenní iCMP v reálné praxi pomocí podkožního biomonitru Reveal LINQ (Medtronic™, Dublin, Irsko) ukázaly výsledky observační studie s více než tisícem pacientů o průměrném věku 65 let [41]. Záchyt paroxysmální FS u mladých pacientů s kryptogenní iCMP je i při použití vícedenního EKG-Holteru nižší (3–5 %) [11,12,42,43]. V našem souboru pacientů do 50 let byla paroxysmální FS detekována při použití 3týdenního holterovského monitoringu u 12 % z nich [44].

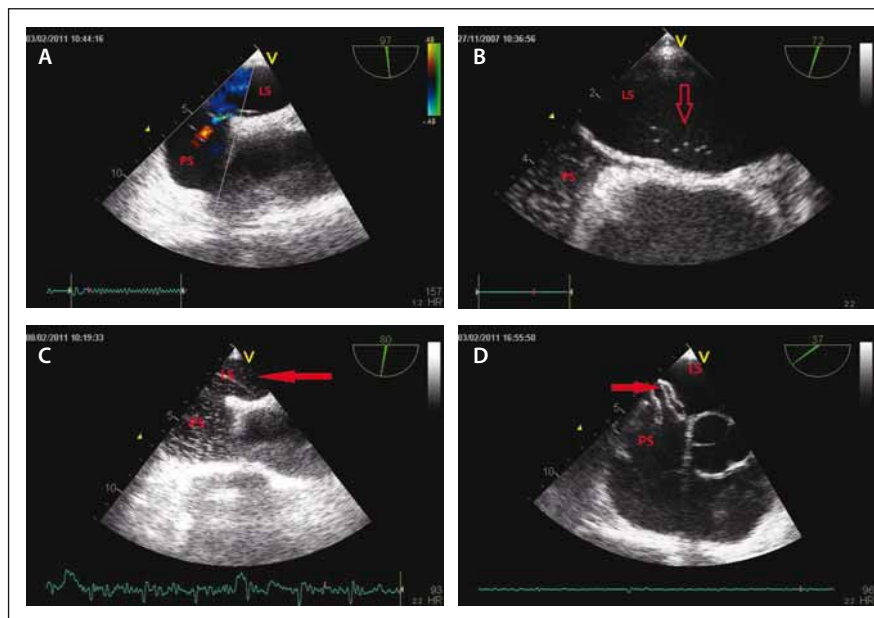
Tradiční vaskulární rizikové faktory jako jsou věk, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, obezita a také přítomnost postižení srdce vč. strukturálních a funkčních změn predisponují jedince k vzniku FS [45–47]. Stanovení individuálního „risk“ skóre u každého pacienta s iCMP tak může pomoci lépe identifikovat jedince s vysokou pravděpodobností přítomnosti FS [15]. Také vyšší skóre ve škále CHADS₂ a v přesnější CHA₂DS₂-VASc (tab. 2) může být významným prediktorem FS u pacientů s kryptogenní iCMP [15]. Pacienti s vyšším skóre by tedy měli podstoupit dlouhodobý holterovský EKG monitoring.

S přítomností FS jsou sdruženy také zvýšené sérové hodnoty specifických srdečních markerů (srdeční troponiny a natriuretické peptidy), přičemž N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) je považován za silný prediktor existence FS zejména u mladších pacientů s iCMP [48–51]. Za další nezávislý prediktor existence paroxysmální FS u pacientů s kryptogenní iCMP je považová-

Tab. 2. Skóre CHA₂DS₂VASc.

CHA ₂ DS ₂ -VASc kritérium	Skóre
C congestive heart failure (chronické srdeční selhání)	1
H hypertension (arteriální hypertenze)	1
A ₂ age > 75 (věk nad 75 let)	2
D diabetes mellitus	1
S ₂ stroke (předchozí ischemická cévní mozková příhoda)	2
V vascular disease (cévní onemocnění – ICHS, ICHDKK)	1
A age 65–74 (věk 65–74 let)	1
Sc sex category – female (ženské pohlaví)	1

ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční



Obr. 2. TEE: Nález patentního foramen ovale (PFO). A – Pro PFO typický nález hemodynamicky nevýznamného levo-právěho zkratového toku mezi laminami síňového septa v barevném dopplerovském zobrazení. B – PFO s minimálním průnikem sedmi mikrobublin echokondenzní látky (šipka) z pravé síně (PS) do levé síně (LS). C – Masivní, provokovaný průnik echokondenzní látky přes PFO do LS (šipka). D – TEE kontrola katetrizačně provedeného uzávěru PFO pomocí Amplatzerova okludéru (šipka) – trakční tzv. Minnesota manévr k ověření stability polohy okludéru na síňovém septu.

Fig. 2. TEE: Finding of patent foramen ovale (PFO). A – Typical PFO finding of non-significant left-right shunt flow between laminae of atrial septum in color Doppler mode. B – PFO with a minimal run of seven micro-bubbles of echo-contrast agent (arrow) from right (PS) into left atrium (LS). C – Massive, provoked run of echo-contrast agent into LS through PFO (arrow). D – TEE control after closure of PFO using Amplatzer septal occluder (arrow) – traction "Minnesota maneuver" is used to verify a correct position and stability of implanted occluder in atrial septum.

ván věk nad 60 let a ischemická léze lokalizována kortikálně nebo v mozečku na CT nebo MR [52].

Vyšší frekvence síňových/supraventrikulárních extrasystol (SVES) může upozornit na pacienty se sinusovým rytmem, kteří

mají vyšší pravděpodobnost existence paroxysmální FS [53–55]. Vysoký počet SVES (500–1 000/24 h) je totiž silným prediktorem přítomnosti paroxysmální FS u pacientů s kryptogenní iCMP [56]. Pacienti s kryptogenní iCMP a více než 500 detekovanými

SVES během 24h EKG-Holteru by měli dále podstoupit dlouhodobý (4týdenní) holterovský monitoring [56]. Paroxysmální FS může být také sdružena s výskytem vyšší frekvence či delšího trvání nesetrválých běhů síňové tachykardie [53,55].

Změny morfologie levé síně

Větší velikost levé síně (LS) je obecně spojována s vyšší prevalencí FS u starších pacientů bez předchozí iCMP [33,57,58]. Vyšší prevalence nově zjištěné FS byla zaznamenána také u pacientů s kryptogenní iCMP a současně větší LS [59,60]. Výsledky některých studií však tento vztah nepotvrdily [40,52,61]. FS vč. paroxysmální formy může též zvětšovat nebo měnit strukturu ouška LS, čímž ovlivňuje jeho reologické vlastnosti, rychlost průtoku a srážení krve [62–64]. Více než 90 % srdečních trombů se u pacientů s kardioemboligenní iCMP/TIA tvoří v oušku LS [65]. Fibrózní změny LS spojené se sníženým napětím („strain“) LS během plnicí fáze srdečního cyklu mohou ukazovat na přítomnost FS [66,67].

Patentní foramen ovale

PFO je variantní struktura charakterizovaná přítomností prostoru mezi levou a pravou síní s možností minimálního zkratového toku. Na základě výsledků autopsických analýz a echokardiografických studií se PFO vyskytuje u cca 30 % neselektované populace se zřetelným snížením incidence ve vyšších věkových kategoriích [68,69].

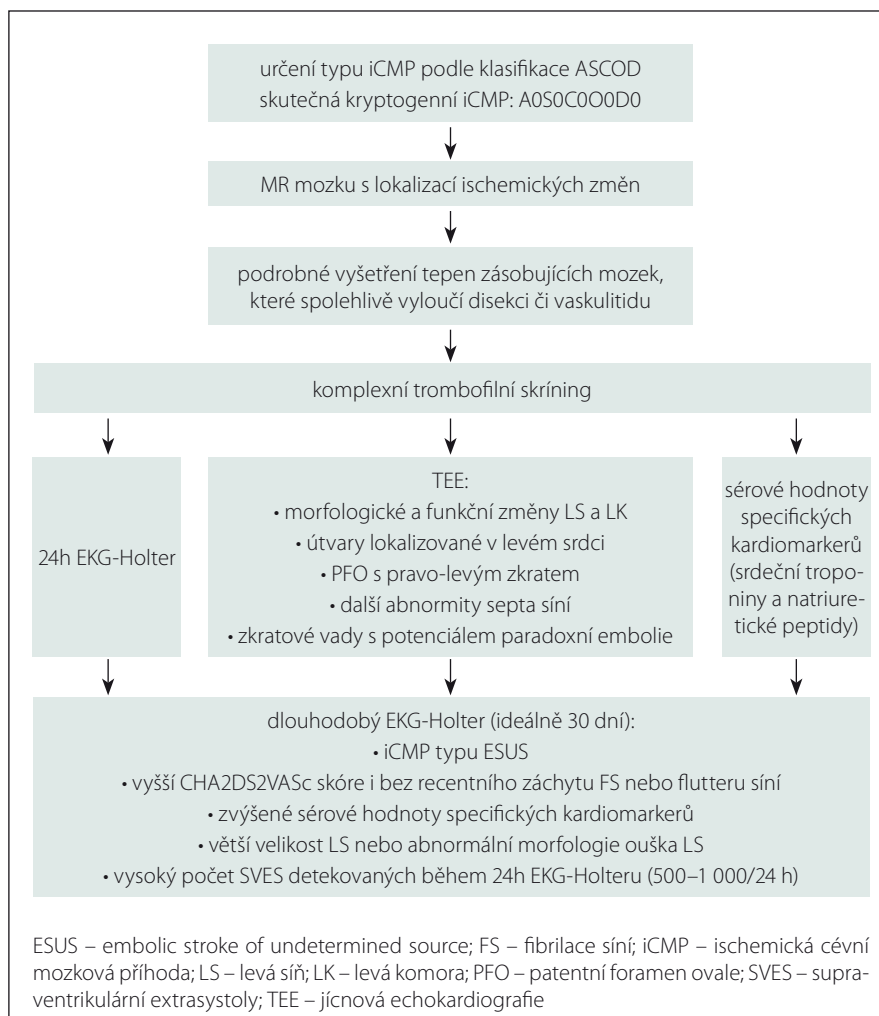
Jedná se o drobný kanál variabilního tvaru, který je lokalizován mezi laminami síňového septa primum a secundum. Tato struktura umožňovala v embryonálním životě mimoplicní průtok tepenné krve z vena cava inferior přímo do levostranných srdečních oddílů a následně do systémového oběhu. Z funkčního hlediska je PFO za normální situace neprůchodné nebo je provázeno většinou hemodynamicky nevýznamným levo-právým zkratovým tokem, který však nemusí být konstantní. V určitých situacích je tok přes PFO obousměrný, přičemž za předpokladu trvalého (prekapilární formy plicní hypertenze) nebo přechodného (Valsalvův manévr nebo kašel) zvýšení tlaku v pravé síni dochází ke zvýraznění pravo-levé zkratové složky [70–72]. Spolehlivou detekci PFO umožňuje TEE; při použití kontrastní látky je pak možná detekce levo-právěho či klinicky významnějšího pravo-levého zkratu (obr. 2).

PFO s konstantním či provokovaným pravo-levým zkratem může v důsledku ob-

Tab. 3. RoPE index [69].

Charakteristika	Počet bodů	RoPE skóre
absence arteriální hypertenze	1	
absence DM	1	
absence předchozí TIA/iCMP	1	
absence kouření	1	
kortikální infarkt	1	
věk		
18–29 let	5	
30–39 let	4	
40–49 let	3	
50–59 let	2	
60–69 let	1	
≥ 70 let	0	
celkové skóre		
maximální skóre (pacient < 30 let s kortikálním infarktem při absenci arteriální hypertenze, diabetu, předchozí TIA/iCMP, nekuřák)		10
minimální skóre (pacient ≥ 70 let, kuřák, hypertonik, diabetik, s předchozí TIA/iCMP, kvalifikující infarkt není kortikální)		0

DM – diabetes mellitus; iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; RoPE Index – Risk of Paradoxical Embolisation Score; TIA – tranzitorní ischemická ataka



Obr. 3. Schematický diagram návrhu doporučeného diagnostického postupu u kryptogenní iCMP.

Fig. 3. Schema diagram of recommended diagnostic management in cryptogenic ischaemic stroke.

ráceného tlakového gradientu mezi pravou a levou síní vést ke zvýšenému riziku smrti, paradoxní embolizace a vzniku ischemického iktu [68,73,74]. Ačkoli je PFO častěji přítomno u pacientů s iCMP, analýza tří randomizovaných studií CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale) [75], PC Trial (Clinical Trial Comparing Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism) [76] a RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment) [77] neprokázala významný prospěch z uzavěru

PFO u pacientů s kryptogenní iCMP [78]. Nicméně dodatečná „per-protocol“ analýza studie RESPECT naznačila možný prospěch z uzavěru PFO u těchto pacientů [78].

V roce 2013 byl představen tzv. RoPE index (Risk of Paradoxical Embolisation Score), který může pomoci odhadnout pravděpodobnost přítomnosti PFO u pacientů s kryptogenní iCMP a současně umožňuje stratifikovat ty, u kterých má zjištěné PFO pravděpodobně vztah ke vzniku iktu (tab. 3) [69]. S prevalencí PFO jsou u pacientů s kryptogenní iCMP významně sdruženy mladší věk, absence vaskulárních rizikových faktorů a kortikální infarkt. Tito pacienti (vysoké skóre v indexu RoPE) mají současně menší pravděpodobnost recidivy iktu [79]. Dosud nezodpovězenou otázkou tak zůstává, zda tedy u těchto pacientů uvažovat o uzavěru PFO. V součas-

nosti není obecně doporučováno uzavření PFO u pacientů s kryptogenní iCMP, pokud není důkaz o prodělané či probíhající hluboké žilní trombóze. I v pozitivním případě může být uzávěr zvažován v závislosti na riziku trombózy [79].

Optimální diagnostický management a sekundární prevence kryptogenní iCMP

Zásadní je správné etiologické určení typu iCMP, nejlépe pomocí klasifikace ASCOD, přičemž skutečná kryptogenní iCMP má etiologický fenotyp A0S0C0O0D0. Pacient by měl mít v rámci diagnostického algoritmu (obr. 3) provedeny MR mozku s lokalizací ischemických změn a podrobné vyšetření tepen zásobujících mozek, které spolehlivě vyloučí disekci či vaskulitidu. Následovat by mělo

Tab. 4. Stavby spojené s vyšším rizikem paroxysmální fibrilace síní – doporučená indikace k dlouhodobému EKG-Holter monitoringu.

Kryptogenní iCMP (fenotyp A0S0C0O0D0)

Ischemická CMP typu ESUS

Vyšší CHADS2 a CHADS2VASC2 skóre

Zvýšené sérové hodnoty specifických srdečních markerů

Větší velikost LS nebo abnormální morfologie ouška LS

Vysoký počet APBs detekovaných během 24h EKG-Holteru (500–1000/24 h)

APBs (atrial premature beats) – předčasné síňové stahy, ESUS (embolic stroke of undermined source) – emboligenní iCMP z neurčeného zdroje, iCMP – ischemická CMP, LS – levá síň

podrobné kardiologické vyšetření zahrnující TEE, 24h EKG-Holter a stanovení sérových hodnot specifických srdečních markerů. TEE by se měla zaměřit zejména na morfologii a funkci levostranných srdečních oddílů a na přítomnost PFO s pravo-levým zkratem a případně další morfologické abnormality septa síní. Součástí diagnostiky vzácných příčin u mladých pacientů by měl být komplexní skríníng trombofilních stavů. Všechna vyšetření by měla být provedena ideálně za hospitalizace anebo co nejdříve po propuštění. Důvodem je známé vysoké riziko časných recidiv iCMP v případě kardiembolizace, zejména FS. Dlouhodobý EKG-Holter (ideálně 4týdenní) doporučujeme provést zejména v případech uvedených v tab. 4.

I když atributy kryptogenní iCMP či výsledky vyšetření svědčí pro kardiembolizaci nebo je kardiopatie s embolizačním potenciálem dokonce prokázána, v rámci sekundární prevence je antikoagulační léčba doporučována pouze v následujících případech: FS vč. paroxysmální formy, prokázaný trombus v srdci (obr. 3), revmatické poškození mitrální chlopně a náhrada srdeční chlopně [79].

V případě těžké dilatační kardiomyopatie (EF LK ≤ 35 %) bez přítomnosti trombu v levostranných srdečních oddílech nebyla dosud jednoznačně prokázána efektivita antikoagulační terapie ve srovnání s antiagregační. Proto by měla být volba antikoagulační terapie individualizována [79]. Obdobně nejasný názor panuje ohledně antikoagulační terapie v případě nálezu významného AS postižení ascendentní aorty a aortálního oblouku.

Mimo výše zmiňované případy je ve všech ostatních situacích indikována v rámci sekundární prevence kryptogenní iCMP pouze antiagregační terapie, a to i přes destrukci srdeční patologie s embolizačním po-

tenciálem. V současnosti probíhají tři velké randomizované klinické studie, které snad zodpoví otázku, zda by pacienti s podtypem kryptogenního iktu spojeného s embolizací (ESUS) měli užívat místo obvyklé antiagregační terapie přímá antikoagulantia [80–82]. Výsledky studií se očekávají ve druhé polovině roku 2018.

U pacientů s FS, kteří z různých důvodů nemohou užívat antikoagulační terapii, je možné provést katetrizační uzávěr ouška LS, případně jeho chirurgickou ligaci. Dosud byl s antikoagulační terapií (warfarin) srovnán pouze okludér Watchmann® (Boston Scientific, St. Paul, Minnesota, USA), a to ve dvou randomizovaných studiích: PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) a PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation vs. Long Term Warfarin Therapy) [83,84]. Uzávěr ouška LS byl v rámci prevence iCMP vůči warfarinu tzv. non-inferiorní s nižším dlouhodobým rizikem krvácivých komplikací v intervenované skupině pacientů. Podle recentních doporučení může být zváženo katetrizační uzavření ouška LS v rámci prevence iCMP u pacientů s FS a kontraindikacemi dlouhodobé antikoagulační terapie; např. po prodělaném život ohrožujícím krvácení bez řešitelné příčiny apod. (třída II, úroveň B) [86]. Chirurgickou ligaci ouška LS lze zvažovat v rámci prevence ischemické CMP u pacientů s FS, kteří podstupují kardiokirurgickou operaci, přičemž je doporučeno pokračovat v antikoagulační terapii, pokud není kontraindikována [85].

Závěr

Prvním a současně nejdůležitějším krokem v managementu sekundární prevence

je správná etiologická klasifikace iCMP, a to podle klasifikace ASCOD. U pacientů s kryptogenní etiologií by mělo být pomýšleno na kardiembolizaci a další extenzivní diagnostika by měla být zaměřena na odhalení možných příčin. Data publikovaných studií a klinické zkušenosti z poslední doby totiž opakovaně jasně ukazují, že většina kryptogenních iCMP je způsobena nedagnostikovanou kardiembolizací. Příčinou nedostatečné diagnostiky kardiembolizace je určitá pasivita a malé povědomí neurologů spojené s omezenou dostupností kardiologických vyšetřovacích metod, zejména TEE a dlouhodobého holterovského EKG monitoringu pro pacienty s iCMP.

V souvislosti s koncentrací péče o pacienty s iCMP do specializovaných center, která mají za úkol poskytovat komplexní péči zahrnující nejen akutní terapii, ale také optimální sekundární prevenci, je tedy nezbytná erudice neurologů – cévních specialistů v srdečních abnormitách majících vztah ke vzniku iCMP. Dostatečné odborné znalosti jsou nutné jak pro správný diagnostický management, tak pro klinickou interpretaci TEE/transthorakální echokardiografie a EKG-Holter nálezů a v neposlední řadě také pro správnou farmakoterapii v kontextu racionální a efektivní prevence ischemické CMP.

Literatura

1. Tomek A, Bar M, Mikulík R et al. The impact of nationwide centrally organized stroke care system on recanalization rates: Czech Republic experience [abstract]. Eur Stroke J 2017; 2(1): 59. Available from URL: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2396987317705236>.
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24(1): 35–41.
3. Han SW, Kim SH, Lee JY et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic. Eur Neurol 2007; 57(2): 96–102. doi: 10.1159/000098059.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (updated ASCOD phenotyping). Cerebrovasc Dis 2013; 36(1): 1–5. doi: 10.1159/000352050.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. Cerebrovasc Dis 2009; 27(5): 502–508. doi: 10.1159/000210433.
6. Hart RG, Diener HC, Coutts SB et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014; 13(4): 429–438. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
7. Amarenco P. Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma, patent foramen ovale, and the risk of stroke. Cerebrovasc Dis 2005; 20 (Suppl 2): 68–74. doi: 10.1159/000089358.
8. Bang OY, Lee PH, Joo JS et al. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. Ann Neurol 2003; 54(2): 227–234. doi: 10.1002/ana.10644.
9. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different

- age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18(2): 154–159. doi: 10.1159/000079735.
10. Putaala J, Metso AJ, Metso TM et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40(4): 1195–1203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
11. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol* 2010; 68(5): 661–671. doi: 10.1002/ana.22091.
12. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous Holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 2010; 41(12): 2884–2888. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.591958.
13. Wachter R, Weber-Krüger M, Seegers J et al. Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study. *J Neurol* 2013; 260(8): 2042–2045. doi: 10.1007/s00415-013-6935-x.
14. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45(9): 2599–2605. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006070.
15. Fauchier L, Clementy N, Pelade C et al. Patients with ischemic stroke and incident atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Stroke* 2015; 46(9): 2432–2437. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010270.
16. Perera KS, Vanassche T, Bosch J et al. Global survey of the frequency of atrial fibrillation-associated stroke. *Stroke* 2016; 47(9): 2197–2202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378.
17. Král M, Šaňák D, Školoudík D et al. Kardioembolizace je nejčastější příčinou akutní ischemické cévní mozkové příhody u pacientů přijatých do komplexního cerebrovaskulárního centra do 12 hodin od začátku příznaků – výsledky studie HISTORY. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(1): 61–67. doi: 10.14735/amcsnn201661.
18. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics: 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(3): e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.00000441139.02102.80.
19. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370(26): 2467–2477. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
20. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370(26): 2478–2486. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
21. Hart RG, Catanese L, Perera KS et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017; 48(4): 867–872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.
22. Ntaios G, Papavasileiou V, Milonis H et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke* 2015; 46(1): 176–181. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007240.
23. Ntaios G, Papavasileiou V, Lip GYH et al. embolic stroke of undetermined source and detection of atrial fibrillation on follow-up: how much causality is there? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(12): 2975–2980. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.015.
24. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 11–19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
25. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375(1): 35–43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.
26. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2): 440–445. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.044.
27. Mas JL, Arquizan C, Lamy C et al, and the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1740–1746. doi: 10.1056/NEJMoa011503.
28. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55(8): 1172–1179.
29. Gu X, He Y, Li Z et al. Comparison of frequencies of patent foramen ovale and thoracic aortic atherosclerosis in patients with cryptogenic ischemic stroke undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2011; 108(12): 1815–1819. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.058.
30. Handke M, Harloff A, Olschewski M et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2262–2268. doi: 10.1056/NEJMoa071422.
31. Potpara TS, Lip GY. Ischemic stroke and atrial fibrillation – a deadly serious combination. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32(5): 461–462. doi: 10.1159/000332030.
32. Wolf PA. Awareness of the role of atrial fibrillation as a cause of ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45(2): e19–e21. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003282.
33. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carrara T et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213–220. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
34. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1): 183–187.
35. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: result from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149(3): 489–496. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.053.
36. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2): 452–459.
37. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155(20): 2193–2198.
38. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(7): 257–354. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292.
39. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9(11): 1006–1023. doi: 10.1093/europace/eum191.
40. Tayal AH, Tian M, Kelly KM et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008; 71: 1696–1701.
41. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW et al. real-world experience with insertable cardiac monitors to find atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40(3–4): 175–181. doi: 10.1159/000439063.
42. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012; 43(10): 2689–2694. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654954.
43. Grond M, Jauss M, Hamann G et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44(12): 3357–3364. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
44. Šaňák D, Hutrya M, Král M, HISTORY study group. Poruchy srdečního rytmu u mladých pacientů s kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(6): 669–674.
45. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–844.
46. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98(5): 476–484. doi: 10.1016/S0002-9343(99)80348-9.
47. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96(7): 2455–2461.
48. Aneagawa T, Kai H, Adachi H et al. High-sensitive troponin T is associated with atrial fibrillation in a general population. *Int J Cardiol* 2012; 156(1): 98–100. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.117.
49. Patton KK, Heckbert SR, Alonso A et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: the effects of age, sex and ethnicity. *Heart* 2013; 99(24): 1832–1836. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304724.
50. Král M, Šaňák D, Veverka T et al. Troponin T in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2013; 112(1): 117–121. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.067.
51. Král M, Šaňák D, Veverka T et al. Troponin T: correlation with location and volume of acute brain infarction. *Int J Cardiol* 2015; 181: 127–132. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.027.
52. Favilla CG, Ingala E, Jara J et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke* 2015; 46(5): 1210–1215. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007763.
53. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121(17): 1904–1911. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982.
54. Chong BH, Pong V, Lam KF et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace* 2012; 14(7): 942–947. doi: 10.1093/europace/eur389.
55. Kochhäuser S, Decherer DG, Ditttrich R et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2014; 45(3): 884–886. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003788.
56. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Stroke* 2015; 46(4): 936–941. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008714.
57. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(5): 467–475. doi: 10.4065/76.5.467.
58. Fatema K, Barnes ME, Bailey KR et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(2): 282–286. doi: 10.1093/ejehoccard/jen235.
59. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci* 2013; 324(1–2): 57–61. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.001.
60. Cotter PE, Martin PJ, Ring L et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013; 80(17): 1546–1550. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.

61. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic ECG in TIA or stroke patients. *Neurology* 2010; 74: 1666–1670. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0427e.
62. Park H, Shin J, Ban JE et al. Left atrial appendage: Morphology and function in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29(4): 935–944. doi: 10.1007/s10554-012-0161-y.
63. Hunter RJ, Liu Y, Lu Y et al. Left atrial wall stress distribution and its relationship to electrophysiologic remodeling in persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(2): 351–360. doi: 10.1161/CIRCEP.111.965541.
64. Korhonen M, Muuronen A, Arponen O et al. Left atrial appendage morphology in patients with suspected cardiogenic stroke without known atrial fibrillation. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0118822. doi: 10.1371/journal.pone.0118822.
65. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(2): 755–759. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.
66. Yasuda R, Murata M, Roberts R et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(9): 1008–1014. doi: 10.1093/ehjci/jev028.
67. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(7): 831–838. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.049.
68. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(4): 403–415. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.063.
69. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C et al. An index to identify stroke-related vs. incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81(7): 619–625. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
70. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community*. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(9): 862–869.
71. Schneider B, Harath P, Vogel P et al. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(4): 1000–1009.
72. Mas JL, Arquizan C, Lamy C et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1740–1746. doi: 10.1056/NEJMoa011503.
73. Clergeau MR, Hamon M, Morello R et al. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009; 40(12): 3758–3762. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.559898.
74. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033–3069. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
75. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 991–999. doi: 10.1056/NEJMoa1009639.
76. Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. for the PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368(12): 1083–1091. doi: 10.1056/NEJMoa1211716.
77. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. for the RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(12): 1092–1100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
78. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100(5): 389–395. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304394.
79. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. 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* 2014; 45(7): 2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
80. Diener HC, Easton JD, Granger CB et al. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke* 2015; 10(8): 1309–1312. doi: 10.1111/ijss.12630.
81. U.S. National Library of Medicine. Rivaroxaban versus aspirin in secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients with recent embolic stroke of undetermined source (ESUS). [online]. Available from URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313909>.
82. Geisler T, Poli S, Meisner C et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke* 2017; 12(9): 985–990. doi: 10.1177/1747493016681019.
83. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation* 2013; 127(6): 720–729. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389.
84. Holmes DR, Kar S, Price MJ et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(1): 1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
85. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.