

Trombotisk eller embolisk hjerneslag?



Medisin
og vitenskap

De siste 10–12 år er det publisert en rekke studier der pasienter med iskemiske hjerneslag er undersøkt med transøsofageal ekkokardiografi. Metoden er overlegen i fremstilling av venstre atrium, atriaseptum og aortabuen. Tilstander som patent foramen ovale og atriaseptumaneurisme viser seg å være overrepresentert hos yngre pasienter med slag uten annen kjent årsak. Fremstående ateromer i aorta er sterkt forbundet med iskemisk hjerneslag og faren for nytt slag hos eldre.

Vi ønsket å undersøke et representativt materiale norske pasienter innlagt for iskemisk hjerneslag eller transitorisk iskemisk angrep for å bestemme prevalensen av slike potensielle precerebrale embolikilder. 103 pasienter innlagt ved vårt sykehus ble inkludert fortløpende.

Gjennomsnittsalderen var 72 år. 98 transtorakale ekkundersøkelser avdekket fem potensielle embolikilder, hvorav tre var tromber i venstresidige hjertekamre. 91 dopplerundersøkelser av carotisarteriene avdekket ni høygradige stenoser eller okklusjoner ipsilateralt til infarkt. 83 transøsofageale ekkokardiografier avdekket 60 mulige embolikilder hos 45 pasienter. Ti pasienter hadde patent foramen ovale og 11 hadde atriaseptumaneurisme. Det var fem tromber i venstresidige hjertekamre og 33 fremstående ateromer i aortabuen, ti av dem med mobile elementer. Til sammen fant vi 70 potensielle embolikilder hos 55 pasienter.

De viktigste funn i en uselektert eldre populasjon sykehuspasienter med iskemiske hjerneslag er aortaateromer. 40 % av dem som ble undersøkt hadde slike ateromer. Andelen iskemiske hjerneslag som skyldes emboli, kan være langt større enn tidligere antatt på grunn av et stort antall arterie-til-arterie-embolier.

Transøsofageal ekkokardiografi er en overlegen metode for å studere venstre atrium, atriaseptum og mitralklaffeapparatet, og den gir en god fremstilling av aortabuen. Fra slutten av 1980-årene er det publisert en rek-

Pål Friis

ev-al@online.no

Finn Tore Gjestvang

Dagfinn Fausa

Medisinsk avdeling

Børre Kåss

Nevrologisk avdeling

Vest-Agder Sentralsykehus

4604 Kristiansand

Friis P, Gjestvang FT, Fausa D, Kåss B.

Trombotic or embolic stroke?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2143–6.

Background. Transoesophageal echocardiography reveals a possible source of embolism in many patients who present with acute brain ischaemia. The aim of this study was to observe the prevalence of possible sources of embolism in a representative Norwegian stroke population in a county hospital with a defined reference population.

Methods. All 103 patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack admitted to our hospital during a five-month period were enrolled. We performed transthoracic echocardiography in 98 patients, transoesophageal echocardiography in 83, and Doppler examination of the precerebral arteries in 92.

Results. Mean patient age was 72 years; 19 patients had atrial fibrillation. Examinations revealed 70 potential sources of embolism in 55 patients. Twenty-eight findings were in the heart. Five patients had thrombi in left-sided heart chambers. Ten patients had patent foramen ovale; 11 had atrial septal aneurysm; four had both. Thirty-three had atheromas of the aorta with a protrusion of more than 4 mm, ten of them with mobile elements. Nine patients had carotid stenosis of high grade or carotid occlusion ipsilateral to a hemispheric stroke.

Interpretation. Potential precerebral sources of embolism are common in a representative population of patients with ischaemic stroke. Atheromas of the aorta may be an important contributor to brain ischaemia.

☞ Se også side 2142

ke studier hvor pasienter med iskemiske hjerneslag er undersøkt med oesophagusekkokardiografi. Slike undersøkelser har avdekket sikre kardiaale embolikilder, som tromber i venstre atrium og aurikkel. Men studiene viser også tilstander som patent foramen ovale, atriaseptumaneurisme, spontan ekkokontrast, såkalte «strands» i mitralklaffeapparatet, mitralklaffe prolaps og fremstående ateromer i aorta. Det diskuteres hvilke

Tabell 1 Kliniske forhold hos 103 pasienter med iskemiske hjerneslag eller TIA, Vest-Agder Sentralsykehus

	Alle pasienter	Pasienter med transtorakal ekkokardiografi	Pasienter med transøsofageal ekkokardiografi	Pasienter uten transøsofageal ekkokardiografi
	N = 103	n = 98	n = 83	n = 20
Alder, år, gjennomsnitt (variasjonsbredde)	72 (29–92)	72	67	81
Atrieflimmer, antall (%)	19 (19)	12 (12)	8 (10)	10 (50)
Hypertensjon, antall (%)	24 (24)	25 (26)	24 (29)	10 (50)
Koronarsykdom, antall (%)	29 (29)	28 (29)	23 (28)	10 (50)
Diabetes, antall (%)	10 (10)	9 (9)	8 (10)	4 (20)

sammenhenger det er mellom disse tilstandene og iskemisk hjerneslag. Prevalensen av funn med oesophagusekkokardiografi varierer mye i de ulike populasjonene som er undersøkt. Patent foramen ovale og atrieseptumaneurisme har overhyppighet hos unge pasienter med slag uten annen kjent årsak (1, 2), mens prevalensen av aortaateromer øker med økende alder (3). Det meste av publisert materiale er fra referansesykehus, og pasientene er oftest atskillig yngre enn de er ved vanlige norske avdelinger.

På denne bakgrunn ønsket vi å gjøre en studie av en representativ populasjon norske sykehuspasienter. Målet var å gjøre transtorakal ekkokardiografi, transøsofageal ekkokardiografi og dopplerundersøkelser av carotisarteriene hos så mange som mulig av pasienter fortløpende innlagt med iskemiske slag og transitoriske iskemiske atakk (TIA), for å kunne bestemme prevalensen av de ulike potensielle precerebrale embolikilder. En slik studie av norske pasienter er ikke tidligere publisert.

Materiale og metode

Vest-Agder Sentralsykehus er lokalsykehus for et område med omtrent 100 000 innbyggere. Fra januar til juni i 1995 ble alle pasienter som var innlagt ved sykehuset med iskemisk hjerneslag eller TIA inkludert i studien. To kardiologer gjorde alle ekkokardiografiundersøkelsene. Transtorakal ekkokardiografi ble gjort fra alle standardprosjeksjoner med 2D, pulset, kontinuerlig og med fargedoppler. Transøsofageal ekkokardiografi ble gjort etter informert samtykke. Det ble brukt en Hewlett Packard SONOS 2500 med en 5 MHz biplan oesophagustransduser. Kontrastekekardiografi ble utført ved å sette 8 ml saltvann med 2 ml oppslemmet luft i en vene i høyre arm og registrere eventuell passasje av mikrobobler fra høyre til venstre atrium uten og med Valsalvas manøver.

Alle undersøkelsene ble videofilmet. Samme nevrolog foretok dopplerundersøkelse av halskar med en VINGMED SD-100 pulset mode med 5Mhz transduser.

Tabell 2 Antall funn ved transtorakal ekkokardiografi, transøsofageal ekkokardiografi, dopplerundersøkelse av carotiskar og sum av mulige embolikilder blant 103 pasienter med iskemisk hjerneslag eller TIA. To pasienter med spontan ekkokontrast hadde trombe i atriet og er derfor ikke summert under spontan ekkokontrast

	Transtorakal ekkokardiografi	Transøsofageal ekkokardiografi	Dopplerundersøkelser	Sum mulige embolikilder
	n = 98	n = 83	n = 91	N = 103
Trombe i venstre atrium		3		3
Spontan ekkokontrast		3		1
Trombe i venstre ventrikkel	3	2		3
Patent foramen ovale	1	10		10
Atrieseptumaneurisme	1	11		11
Aortaateromer		33		33
Carotisstenose/okklusjon			9	9
Til sammen	5	62	9	70

Følgende definisjoner ble benyttet:

– Iskemisk slag/TIA: Brått oppstått nevrologisk utfall med en slik utbredelse at det passer med et kargebet og der blødning eller annen sykdom er utelukket med cerebral CT.

– Atrieseptumaneurisme: En tynn del av det intraatriale septum i fossa ovalis-regionen med basis på minst 15 mm som beveger seg minst 15 mm ut fra septums plan i hjertesyklus.

– Patent foramen ovale: Tre eller flere mikrobobler i venstre atrium i løpet av tre hjertesykluser etter fullstendig kontrastfylling i høyre atrium, uten eller med Valsalvas manøver, eller påvist passasje over det intraatriale septum med fargedoppler.

– Fremstående aterosklerose i aorta: Et plakk mellom aortaklaffen og avgangen av venstre a. subclavia, som enten protruderer minst 4 mm inn i lumen eller har mobile elementer.

– Spontan ekkokontrast: Et dynamisk virvende røykliknende ekkosignal som distinkt kan skilles fra bakgrunnssignalene.

– Høygradig stenose av a. carotis interna inkluderte stenoser over 70%.

Studien var godkjent av regional etisk komité.

Resultater

103 pasienter ble inkludert i studien, 51 menn og 52 kvinner. 91 hadde iskemisk slag og 12 hadde TIA. Gjennomsnittsalderen var 72 år. 19% hadde atrieflimmer. En pasient hadde kunstig aortaklaff og utilstrekkelig antikoagulasjon.

Fem pasienter ble ikke undersøkt med transtorakal ekkokardiografi. De var alle kritisk syke og døde innen tre dager av hjerneslag. Tre av dem hadde atrieflimmer. 20 pasienter ble ikke undersøkt med oesophagusekkokardiografi. 15 av disse var alvorlig syke og kunne ikke tolerert undersøkelsen. Proben lot seg ikke føre ned hos en pasient. Fire gav ikke samtykke til undersøkelsen. De som ikke ble undersøkt med oesophagusekkokardiografi var eldre enn de som ble undersøkt (gjennomsnitt 81 år mot 68 år), hadde oftere atrieflimmer (50% mot 10%) og flere hadde utbredte hemisfærefarkter (78% mot 23%).

Pasientkarakteristika i de ulike undersøkelsegruppene er vist i tabell 1. De viktigste resultatene av de ulike undersøkelsene er vist i tab 2.

98 transtorakale ekkokardiografier gav fem funn. De 92 dopplerundersøkelsene av carotisarteriene avdekket høygradig stenose eller okklusjon proksimalt for den iskemiske lesjon hos ni pasienter. I tillegg hadde ti pasienter ipsilateral lavgradig stenose eller stenoser eller okklusjoner kontralateralt til det iskemiske området. 19 pasienter hadde 23 forandringer i carotisarteriene, og av disse hadde ni samtidig aterosklerose i aorta.

De 83 transøsofageale undersøkelsene av-

dekket 62 funn og 60 potensielle embolikilder hos 45 pasienter (54 %). Fire hadde samtidig atriaseptumaneurisme og patent foramen ovale. Vi fant ikke tromber i atriet eller spontan ekkokontrast hos noen av disse. Ingen pasienter med patent foramen ovale hadde stor shunt og ingen hadde klinisk tegn til dyp venetrombose. Septumaneurismene hadde gjennomsnittlig ekskusjon på 20 mm. 33 pasienter (40 %) hadde aortaateromer. Ateromene hadde gjennomsnittlig 6 mm protrusjon inn i lumen. Ti av aortaateromene hadde mobile elementer. En hadde en trombe. En hadde kronisk aortadissekasjon og spontan ekkokontrast i aorta. Hos pasienter med aortaateromer og kortikal affeksjon var det åtte venstresidige infarkter og ett høyresidig.

Tre pasienter hadde spontan ekkokontrast i venstre atrium, to av disse hadde trombe. Alle tre var i atrieflimmer. Vi fant ingen mitralklaffeprolaps eller «strands».

Etter alle undersøkelser var det funnet 70 potensielle embolikilder hos 55 pasienter. Fordelingen av funn henholdsvis i hjertet, aorta og carotisarteriene er vist i figur 1.

Diskusjon

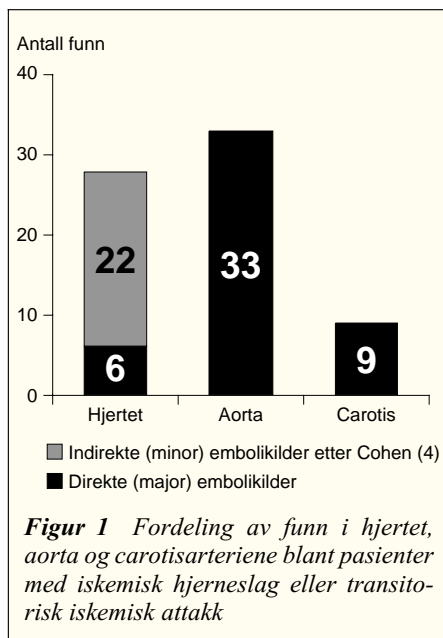
Vår studie bekrefter at transøsofageal ekkokardiografi avdekker et stort antall potensielle precerebrale embolikilder hos pasienter med iskemisk hjerneslag og TIA. Studiens styrke er at de undersøkte pasienter er representative for norske sykehuspasienter med hjerneslag, og at en høy andel av pasientene ble undersøkt med oesophagusekkokardiografi (80 %). Imidlertid kan en slik ren prevalensstudie, uten kontrollgruppe eller oppfølging, ikke gi svar på det som er det sentrale og kontroversielle spørsmål: Hvor mange av de påviste potensielle embolikilder er virkelig opphav til emboli? Vi vil derfor i det følgende diskutere våre resultater i lys av tidligere publikasjoner.

Cohen & Chavel skiller mellom direkte og indirekte embolikilder (4). De direkte kildene er slike som tromber i venstresidige hjertekamre som med stor sannsynlighet er opphav til emboliske hjerneslag. De regner også aortaateromer over 4 mm og komplekse ateromer til de direkte kildene. Indirekte kilder er forandringer med mer usikker relasjon til hjerneinfarkt, slik som patent foramen ovale og atriaseptumaneurisme. Andre bruker begrepene major og minor embolikilde om tilstander med sikker og usikker kausal forbindelse til cerebral iskemi.

Embolidiagnosen

før og etter undersøkelsen

Før ekk- og dopplerundersøkelsen ville 20 % av pasientene fått diagnosen embolisk slag. En pasient ville fått embolidiagnose på grunnlag av kunstig aortaklaff, de øvrige på grunnlag av atrieflimmer. Av dem som ble undersøkt med oesophagusekkokardiografi hadde bare 10 % diagnosen embolisk slag før undersøkelsen, mens 50 % av dem som



ikke hadde oesophagusekkokardiografi hadde embolidiagnose. Ekko- og doppler-undersøkelsen påviste 28 potensielle embolikilder i hjertet, 33 i aorta og ni i carotisarteriene.

Patent foramen ovale, atriaseptumaneurisme og spontan ekkokontrast

De strukturelle anomaliene i atriaseptum, patent foramen ovale og atriaseptumaneurisme har særlig vært studert hos yngre pasienter med kryptogene slag, det vil si slag uten kjent årsak. Det er vist at disse anomaliene er overrepresentert hos slike pasienter. Særlig kombinasjonen av de to og patent foramen ovale med stor shunt er assosiert med iskemisk hjerneslag og med fare for residiv (5, 6). Tilstandene er imidlertid vanlig også hos friske, og oppfølgingsstudier synes ikke å kunne påvise noen økt risiko for senere hjerneslag (7).

20 % av våre pasienter hadde patent foramen ovale eller atriaseptumaneurisme og fire av dem hadde begge tilstandene. Det er rapportert tilsvarende hyppighet av disse funnene både hos pasienter med slag og i kontrollgrupper. I vår populasjon med eldre pasienter, mange med risikofaktorer for tromboembolisk sykdom, vil vi anta at slike forandringer i atriaseptum svært sjelden er årsak til hjerneslag.

Vi fant færre tilfeller med spontan ekkokontrast enn andre har rapportert (1). Tilstanden er noe vagt definert, og det er å vente at resultatene vil variere fra undersøker til undersøker. To av tre av våre pasienter med spontan ekkokontrast har også tromber. Det tyder på at dette ekkofunnet virkelig er uttrykk for et patologisk strømningsforhold som er sterkt trombogent.

Fremstående ateromer i aorta

De viktigste funn i vår studie er aortaateromene. Det samsvarer med resultatene til

andre som har undersøkt eldre pasienter med iskemiske slag (3, 8). Det er publisert tilsvarende prevalensundersøkelser med transøsofageal ekkokardiografi på mer enn 1 600 pasienter med iskemiske slag og TIA. Prevalensen av ateromer varierer sterkt, og er høyest i de eldste populasjonene og hos dem der det ikke er funnet annen årsak til hjerneslaget. Blant våre pasienter har 40 % ateromer i aortabuen, hvorav nesten en tredel hadde mobile elementer. Dette er en høy prevalens, men er ikke enestående (9). I likhet med andre finner vi at pasienter med aortaateromer og kortikale infarkter har overvekt av venstre hemisfære-afleksjon (8, 10).

I tillegg til prevalensstudiene er det publisert en rekke studier hvor til sammen over 2 000 pasienter er sammenliknet med kontrollpersoner. Det er gjort autopsistudier, studier med oesophagusekkokardiografi og peroperative ultralydsundersøkelser av aorta. Det er påvist at ateromer som protruderer mer enn 4 mm inn i lumen, og særlig der plakkene ikke er kalsifiserte, men er komplisert med ulcerasjon eller mobile elementer, er en sterk uavhengig risikofaktor for iskemisk slag. I et autopsimateriale fant Amarenco og medarbeidere at 26 % av 239 som hadde hjerneinfarkter hadde ulcererte aortaplakk, mens 5 % av 261 kontrollautopsier av pasienter uten hjerneinfarkt hadde slike plakk (11). Den samme franske gruppen fant med transøsofageal ekkokardiografi en prevalens av aortaateromer på 14 % hos 250 pasienter med iskemiske slag. Av dem som hadde slag av ukjent årsak, hadde 28 % aortaateromer. Hos 250 kontrollpasienter uten hjerneslag hadde 2 % ateromer (8). Jones og medarbeidere kommer til et tilsvarende resultat i en studie med oesophagusekkokardiografi. 22 % av 215 pasienter med iskemisk slag hadde komplekse ateromer i aortabuen, mot 4 % i kontrollgruppen. Analysen viser at slike ateromer er en uavhengig risikofaktor som gir justert oddsratio på 7,7. Til sammenlikning gav atrieflimmer oddsratio på 4,8 i dette materialet (12). Di Tullio og medarbeidere fant at aortaateromer har en oddsratio på 4,6 og at de komplekse ateromene har oddsratio på 17 sammenliknet med kontrollpersoner uten slag (9).

Det er også gjort prospektive studier. En fransk gruppe fulgte 331 pasienter med iskemiske slag i 2–4 år (778 pasientår). De som hadde aortaateromer med mer enn 4 mm protrusjon, hadde en relativ risiko for residivslag på 3,8 (12 % residiv) sammenliknet med slagpasienter med ateromer under 4 mm eller uten slike forandringer (2,8–3,5 % residiv). For ateromer uten kalsifisering var relativ risiko 10 (13). Andre undersøkelser bekrefter at det er stor fare for nytt slag og perifere embolier hos pasienter som har ateromer proksimalt i aorta (8, 14).

I The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study III, der man undersøkte atrieflimmerpasienter med svært høy risiko, ble det gjort oesophagusekkokardiografi hos 381 av

de 1 044 inkluderte pasientene. De 35 % som hadde komplekse aortaateromer, hadde mye høyere risiko for iskemisk slag enn de uten, og gevinsten ved antikoagulasjon med INR (International Normalized Ratio) på 2–3 sammenliknet med fast lav dose warfarin i kombinasjon med acetylsalisylsyre var betydelig større i gruppen med komplekse ateromer (15). Andre studier kan også tyde på at antikoagulasjon er prognostisk gunstig. Ferrari og medarbeidere rapporterte at hos 107 pasienter som var henvist til oesophagusekkokardiografi på grunn av iskemisk slag fant de ateromer i aorta hos 26 %. De pasientene som fikk antikoagulasjonsbehandling hadde lavere risiko for nytt slag enn de som fikk platehemmer (relativ risiko 5,9). Pasientgruppene var ellers like, men var ikke randomisert til behandlingsalternativene (16). En studie viste at pasienter med mobile ateromer ikke lenger hadde mobile elementer etter gjennomsnittlig 18 måneder med antikoagulasjonsbehandling (17). Det er også vist at ateromer er forbundet med stor risiko for iskemisk hjerneslag som komplikasjon til aortakateterisering og koronar kirurgi (18, 19). Endelig er det vist at HITS, High Intensity Transient Signals, et ekkosignal som settes i forbindelse med mikroembolier, opptrer i a. cerebri media hos 78 % av pasienter med ateromer i aortabuen, mens bare 29 % av dem uten fikk påvist dette (20).

Alle disse resultatene støtter etter vårt syn Cohens klassifikasjon av fremstående ateromer i aorta som direkte embolikilder. Hos våre 103 pasienter ble det da påvist seks direkte embolikilder i hjertet, 33 i aorta og ni i carotisarteriene.

Trombotisk eller embolisk slag?

Tradisjonelt har det vært antatt at 10–30 % av iskemiske hjerneslag skyldes emboli (21). Hoveddelen er emboli fra venstre atrium hos pasienter med atrieflimmer. Transøsofageal ekkokardiografi avdekker at et stort antall hjerneslag kan skyldes arterie-til-arterie-emboli. Hvis iskemisk hjerneslag i langt større grad enn tidligere antatt skyldes embolier, kan dette forklare den store forskjellen i effekten av antitrombotisk behandling mellom det akutte koronarsyndrom og det akutte iskemiske hjerneslag. Et akutt koronarsyndrom oppstår når det dannes en trombe der et aterosklerotisk plakk rumper og blodet eksponeres for underliggende vev. En slik situasjon er svært dynamisk. Behandling med platehemmere og heparin har meget gunstig virkning. Ved akutt iskemisk hjerneslag er effekten av acetylsalisylsyre marginal og heparin er ineffektivt. Det kan skyldes at den emboliske trombe er eldre og dermed sterkt fibrinøst og av den grunn lite påvirkelig av platehemming og antikoagulasjon.

Hvilken plass har oesophagusekkokardiografi i daglig klinisk praksis? Undersøkelsen brukes ofte i utredning av unge pasienter med slag av ukjent årsak. Det er et relativt

lite antall pasienter, og muligheten for å finne tilstander som patent foramen ovale, atriaseptumaneurisme eller myksom er relativt stor. For å finne pasienter med ateromer i aorta må man imidlertid undersøke et stort antall av de eldste pasientene. Det er praktisk vanskelig ved hjelp av oesophagusekkokardiografi. Påvisning av slike ateromer veileder heller ikke videre behandling. Sekundærprofylakse med statiner og antikoagulasjon synes logisk, men statinbehandling er ikke undersøkt og antikoagulasjon mangler tilstrekkelig dokumentasjon. MR av aortabuen kan få større utbredelse enn transøsofageal ekkokardiografi i klinisk rutine. Uten undersøkelse av aorta kan man ikke utelukke diagnosen embolisk hjerneslag.

Vi takker Knut Rasmussen, Ulrich Abildgaard og Per Morten Sandset som var til stor hjelp under utarbeidingen av en engelsk versjon av dette manuskriptet.

Litteratur

1. Albers GW, Comess KA, DeRook FA, Bracci P, Atwood JE, Bolger A et al. Transesophageal echocardiographic findings in stroke subtypes. *Stroke* 1994; 25: 23–8.
2. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Walsh WF, Grimm RA, Stewart WJ et al. Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic event. *Stroke* 1995; 26: 1820–4.
3. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman DE et al. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology* 1996; 46: 1560–6.
4. Cohen A, Chavel C. Transesophageal echocardiography in the management of transient ischemic attack and ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6 (suppl): 15–25.
5. Comess KA, DeRook FA, Beach KW, Lytle NJ, Goldby AJ, Albers GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1598–603.
6. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944–8.
7. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: a prospective, long-term study. *Am Heart J* 2000; 139: 149–52.
8. Amarenco P, Cohen A, Tzurio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474–9.
9. Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciacca RR, Homma S. Aortic atheroma morphology and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Am Heart J* 2000; 139: 329–36.
10. Tunick PA, Perez JL, Krantz I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991; 115: 423–27.
11. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzurio C, Henin D, Bousser M-G, Hauw J-J. The prevalence of ulcerated plaques in the aorta arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326: 221–5.
12. Jones EF, Kalman JM, Calafione P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma, an independent risk factor for cerebral Ischemia. *Stroke* 1995; 26: 218–24.

13. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216–21.
14. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freeberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1058–90.
15. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiography correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639–47.
16. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1317–22.
17. Arko FR, Fritcher S, Mettauer M, Patterson DE, Buckley CJ, Manning LG. Mobile atheroma of the aortic arch and the risk of carotid artery disease. *Am J Surg* 1999; 178: 206–8.
18. Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, Ribakove G, Spencer FC, Kronzon I. Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: experience with intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 70–7.
19. Hartman GS, Yao FS, Bruefach M 3rd, Barbut D, Peterson JC, Purcell MH et al. Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study. *Anesth & Analg* 1996; 83: 701–8.
20. Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, Titova IV, Mohr JP, Homma S et al. Association between large aortic atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. *Stroke* 1999; 30: 2683–6.
21. Devuyst G, Bogousslavsky J. Status of patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, atrial septal defects and aortic atheroma as risk factors for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 217–23. ○