

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ, ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Τσιβγούλης Γεώργιος¹, Βαδικόλιας Κωνσταντίνος², Βασιλικός Βασίλειος³, Δηλαβενης Πολύχρονος⁴, Καραπαναγιωτίδης Θεόδωρος⁵, Κατσάνος Χ. Αριστείδης¹, Κωνσταντινίδης Σταύρος⁶, Μανώλης Αθανάσιος⁷, Μήτσιας Παναγιώτης⁸, Νίκας Δημήτριος⁹, Τσιαχρής Δημήτρης¹⁰, Κωνσταντίνος Τσιούφης⁴

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

² Νευρολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

³ Γ' Καρδιολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

⁴ Α' Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο

⁵ Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

⁶ Καρδιολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου

⁷ Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού

⁸ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

⁹ Α' Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

¹⁰ Athens Heart Center, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Περίληψη

Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΙΑΕΕ), τα οποία χαρακτηρίζονται από σημαντική νευρολογική βαρύτητα και μεγάλη θνησιμότητα. Η έγκαιρη ανίχνευσή της ΚΜ είναι σημαντική για την δευτερογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά συνέπεια επηρεάζει την συνολική πρόγνωση. Σύγχρονες μελέτες καταδεικνύουν, ότι η πιθανότητα καταγραφής ΚΜ μετά από επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ και τοποθέτηση 24ωρου Holter ρυθμού κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ κυμαίνεται από 5%-10%, αυξάνεται όμως προοδευτικά όσο περισσότερο διαρκεί η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού. Στη διαγνωστική φαρέτρα είναι διαθέσιμες πλέον συσκευές μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού, οι οποίες επιτυγχάνουν αύξηση των ποσοστών ανίχνευσης ΚΜ σε ασθενείς (30% σε 36 μήνες παρακολούθησης) με κρυπτογενές ΙΑΕΕ. Αυτό οδηγεί έγκαιρη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης, σε μια υποομάδα ασθενών με κρυπτογενές ΙΑΕΕ και συνυπάρχουσα ΚΜ. Η αδιάκριτη χορήγηση αντιπηκτικών σε όλους τους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών και θα πρέπει να αποφεύγεται. Το υψηλό HAVOC σκορ (>4), η φλοιώδης και παρεγκεφαλιδική εντόπιση των ισχαιμικών εμφράκτων, οι συχνές (>500/24ωρο) πρώιμες κοιλιακές συστολές και η σημαντική διάταση του αριστερού κόλπου σχετίζονται με αυξημένη διαγνωστική ευαισθησία των εμφυτεύσιμων καρδιακών καταγραφών στην ανίχνευση παροξυσμικής ΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ. Παρά την έλλειψη σαφών κατευθυντήριων οδηγιών για το διαγνωστικό αλγόριθμο που πρέπει να ακολουθείται για την ανίχνευση της ΚΜ, οι παρατεταμένες διάρκειας συσκευές παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ και αρνητικό αρχικά έλεγχο με ένα ή περισσότερα 24ωρα Holter ρυθμού. Αυτό απαιτεί μια διεπιστημονική συνεργασία καρδιολόγων-νευρολόγων στην διαχείριση ασθενών με ΙΑΕΕ, με δεδομένο ότι οι αποφάσεις που θα βασίζονται στα ευρήματά των συσκευών μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού θα πρέπει να λαμβάνονται από κοινού.

Λέξεις ευρετηρίου: Κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ), Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ), Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΠΙΕ), Παροξυσμική Κοιλιακή Μαρμαρυγή (ΠΚΜ), Εμφυτεύσιμος Καρδιακός καταγραφέας (ICM), Εμφυτεύσιμος Καταγραφέας Ρυθμού (ILR), κρυπτογενές ΑΕΕ

DETECTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN CRYPTOGENIC STROKE: A CONSENSUS DOCUMENT OF HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY, HELLENIC SOCIETY OF CARDIOLOGY AND HELLENIC SOCIETY OF CEREBROVASCULAR DISEASES

Tsigoulis Georgios¹, Vadikolias Konstantinos², Vasilikos Vasileios³, Dilaveris Polychronis⁴, Karapanayiotides Theodoros⁵, Katsanos H. Aristeidis¹, Konstantinides Stavros⁶, Manolis Athanasios⁷, Mitsias Panayiotis⁸, Nikas Dimitrios⁹, Tsiachris Dimitris¹⁰, Tsioufis Konstantinos⁴

¹ Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine

² Department of Neurology, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis

³ Third Department of Cardiology, Aristotle University of Thessaloniki, School of Medicine, «IPPOKRATEIO» General Hospital

⁴ First Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, «IPPOKRATEIO» General Hospital

⁵ Second Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, School of Medicine

⁶ Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis

⁷ Department of Cardiology, Hellenic Red Cross Hospital

⁸ Department of Neurology, University of Crete, School of Medicine, University Hospital of Heraklion

⁹ First Department of Cardiology, University Hospital of Ioannina

¹⁰ Athens Heart Center, Athens Medical Center

Abstract

Stroke is a major worldwide cause of mortality and disability with multiple risk factors. Atrial fibrillation represents the most important cardiac risk factor for ischemic stroke. Early detection of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) is paramount for effective secondary stroke prevention. Prolonged heart rate monitoring is appropriate in patients with cryptogenic stroke and transient ischemic attack (TIA) with negative baseline diagnostic work-up including repeat 24-hour Holter monitoring. Long term monitoring devices have the potential to dramatically increase the incidence of PAF detection in patients with cryptogenic stroke, leading to timely initiation of anticoagulation therapy that confers the greatest benefit in terms of recurrent stroke reduction in these patients. Implantable cardiac monitors have documented the highest yield in detecting PAF in patients with cryptogenic ischemic stroke since they can prolong substantially the duration of cardiac monitoring (up to three years). Long-duration holter monitoring and portable cardiac telemetry devices are second-line, non-invasive diagnostic adjuncts. Despite the lack of clear international recommendations on the optimal diagnostic work-up in patients with cryptogenic ischemic stroke, prolonged heart rate monitoring devices should be offered to all patients with ischemic stroke of undetermined cause following a negative extensive, baseline diagnostic work-up, including 24-hour Holter monitoring. Oral anticoagulation (including vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) has been shown not to be beneficial (compared to aspirin) in secondary stroke prevention. High HAVOC score (>4), cortical/cerebellar infarct location, frequent ($\geq 500/24$ hrs) atrial premature beats and severe left atrial enlargement have been associated with higher yield of implantable cardiac monitoring AF detection in patients with cryptogenic stroke. The efficacy of anticoagulation for secondary stroke prevention is only established for patients with PAF. Prolonged cardiac monitoring is essential for the appropriate selection of cryptogenic stroke patients with clear indication for anticoagulation in the context of secondary stroke prevention.

Key words: Atrial fibrillation, paroxysmal, prolonged heart rate monitoring, implantable cardiac monitor, implantable loop recorder, secondary stroke prevention, anticoagulation, cryptogenic stroke

Εισαγωγή

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 10% των συνολικών θανάτων, και αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου μετά από τη στεφανιαία νόσο, και την πρώτη αιτία νοσηρότητας και αναπηρίας παγκοσμίως [1]. Ο

κίνδυνος του υποτροπιάζοντος ΑΕΕ είναι σημαντικός και επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση των ασθενών, ενώ η πρόληψη των υποτροπών αποτελεί τον κύριο στόχο της μακροπρόθεσμης διαχείρισης [2]. Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί την πιο συχνή μορφή αρρυθμίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς,

και είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (IAEE).

Τα κρυπτογενή ΙΑΕΕ και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ) συχνά έχουν ως αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό την παροξυσμική ΚΜ (ΠΚΜ), η οποία λόγω της σύντομης διάρκειας δεν ανιχνεύεται κατά τον συνήθη καρδιολογικό έλεγχο [3]. Η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση της είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη δευτερογενή, αλλά και για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΙΑΕΕ. Επιπρόσθετα, τα ΙΑΕΕ που οφείλονται σε ΚΜ προκαλούν βαριά νευρολογική σημειολογία και επιπλέκονται με σημαντική αναπηρία [4,5]. Η εξέλιξη της τεχνολογίας παρέχει πλέον τη δυνατότητα παρατεταμένης παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού με την χρήση διαφόρων φορητών συσκευών (Holter ρυθμού παρατεταμένης διάρκειας, καρδιακή τηλεμετρία, Περιπατητική Καρδιακή Τηλεμετρία – Mobile Cardiac Outpatient Telemetry – MCOT) ή εμφυτεύσιμων καταγραφών μακροχρόνιας παρακολούθησης. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν την διαγνωστική υπεροχή των εν λόγω συσκευών, σε σχέση με το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το εικοσιτετράωρο Holter ρυθμού (απόλυτη αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης της ΠΚΜ ως και 30% σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ). Οι τρέχουσες Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών με ΚΜ και ΑΕΕ συνιστούν παρατεταμένη ΗΚΓ/φικη παρακολούθηση σε ασθενείς με ΙΑΕΕ στους οποίους δεν έχει διαγνωστεί ΚΜ [4,5]. Παρά το γεγονός, ότι αναγνωρίζεται η σημασία της ανεύρεσης ΠΚΜ, υπάρχουν ελάχιστες συγκεκριμένες οδηγίες για τη χρήση των καταλληλότερων μεθόδων ή τη διάρκεια παρακολούθησης σε ασθενείς με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, η αποτελεσματική διαχείριση και ανάλυση των πληροφοριών που λαμβάνονται από τις νέες τεχνολογίες καταγραφής του καρδιακού ρυθμού, απαιτεί ένα οργανωμένο σύστημα για τη διαχείριση της ροής των δεδομένων και την έγκαιρη ανταλλαγή των σχετικών πληροφοριών μεταξύ νευρολόγων και καρδιολόγων. Τέλος, τα ευρήματα θα πρέπει να συνδεθούν με σαφείς κλινικές αποφάσεις, διότι η διάγνωση της ΚΜ σε ασθενείς με ΙΑΕΕ έχει μεγάλη προγνωστική σημασία, αφού απαιτεί την αντικατάσταση της ανταιοπηδαλίας, σε αντιπηκτική αγωγή. Με στόχο την συναίνεση σε σημαντικά ζητήματα που αφορούν τη διαχείριση των κρυπτογενών ΙΑΕΕ, η παρούσα ανασκόπηση η οποία εκπονείται από εκπροσώπους της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νοσημάτων, είναι η κριτική προσέγγιση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η παράθεση των σχετικών πλεονεκτημάτων/μειονεκτημάτων από την χρήση των συσκευών παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού.

Η σημασία του κρυπτογενούς ΙΑΕΕ

Τα ΙΑΕΕ διακρίνονται ανάλογα με τον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό τους σε: 1) καρδιοεμβολικά, 2) αθηροθρομβωτικά, 3) κενοχωριώδη έμφρακτα, 4) άλλων αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών (π.χ. αγγειίτιδα Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, διαχωρισμός αγγείων τραχήλου, κτλ) και 5) κρυπτογενή [1, 6, 7]. Ως κρυπτογενή ΙΑΕΕ ορίζονται τα έμφρακτα στα οποία παρά τον εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο δεν καθίσταται εφικτός ο καθορισμός του υποκείμενου αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού, με το ποσοστό τους να ανέρχεται στο 15%-35 % [8-13]. Στον Ελληνικό πληθυσμό, τα κρυπτογενή ΙΑΕΕ αντιπροσωπεύουν την πιο συχνή υπο-ομάδα των ΙΑΕΕ με ετήσια επίπτωση που ανέρχεται στα 220 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς με βάση τα δεδομένα της μεγαλύτερης και πιο πρόσφατης επιδημιολογικής μελέτης [14]. Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία, περίπου 24.000 νέα περιστατικά κρυπτογενούς ΙΑΕΕ εκδηλώνονται στην Ελλάδα ανά έτος, ενώ για την Ευρώπη ο αριθμός προσεγγίζει τους 400.000 ασθενείς [14, 15]. Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε αυτή την κατηγορία υπάγονται και τα ΙΑΕΕ στα οποία έχει γίνει πληθυσμιακή έλεγχος, ή τα ΙΑΕΕ στα οποία έχουν ανευρεθεί παραπάνω από μια πιθανές αιτίες εκδήλωσης ΙΑΕΕ. Σε αντίθεση με άλλες υπο-ομάδες του ΙΑΕΕ / ΠΙΕ, η διάγνωση του κρυπτογενούς ΙΑΕΕ / ΠΙΕ δεν γίνεται με την ταυτοποίηση τυπικών ευρημάτων, αλλά με την εξαίρεση όλων των άλλων πιθανών αιτιών [16]. Είναι αξιοσημείωτο, ότι η πιο συχνή υπο-ομάδα υποτροπιάζοντων ΑΕΕ είναι τα ΙΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας [17].

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από την ανίχνευση ΠΚΜ μεταξύ ασθενών με κρυπτογενή ΙΑΕΕ. Η ΚΜ αποτελεί την συχνότερη μορφή αρρυθμίας, με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς (επιπολασμός 3-4% σε γενικό πληθυσμό, 20%-30% σε άτομα άνω των 80 χρόνων) [15-19].

Ειδικότερα, ως παροξυσμική ορίζεται η ΚΜ η οποία αυτοανατάσσεται κατά κανόνα μέσα σε 48 ώρες. Θεωρητικά, ένα επεισόδιο ΠΚΜ δύναται να διαρκέσει έως μία εβδομάδα, έχοντας όμως μικρή πιθανότητα αυτοανάταξης, όσο ο χρόνος περνά [19]. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΚΜ είναι η αυξημένη ηλικία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η βαλβιδοπάθεια, η παχυσαρκία, η υπνική άπνοια, και η κατανάλωση αλκοόλ. Οι κλινικές εκδηλώσεις ενός επεισοδίου ΠΚΜ περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, αίσθημα κόπωσης, δυσφορία ή δύσπνοια, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με βραχεία ολιγόλεπτα επεισόδια που ανιχνεύονται σε εμφυτεύσιμες συσκευές η ΚΜ παραμένει ασυμπτωματική [20, 21] όπως διαφαίνεται και στον Πίνακα 1. Η τρέχουσα αντιμετώπιση του κρυπτογενούς ΙΑΕΕ βασίζεται κυρίως στην ανταιοπηδαλία αγωγή, σε συνδυασμό με τη μείωση των παραγόντων κινδύνου για υποτροπή του εγκεφαλικού

Πίνακας 1. Ποσοστά ασθενών με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή που αναφέρουν απουσία κλινικών εκδηλώσεων

Μελέτη	Ορισμός ΠΚΜ	Μέθοδος Παρακολούθησης	Ασυμπτωματική
Page, et al. 1997 [82]	≥ 30 δευτερόλεπτα	Εξωτερικά μόνιτορ: 1 ημέρα/εβδομάδα (5x)	92.3% των επεισοδίων
Strickberger, et al. 2005 [83]	≥ 24 κοιθ. συστολές (~ 20-30 δευτερόλεπτα)	Εμφυτεύσιμοι βηματοδότες	94% των επεισοδίων
Quirino, et al. 2009 [84]	≥ 30 δευτερόλεπτα	Εμφυτεύσιμοι βηματοδότες	81% των επεισοδίων
Orlov, et al. 2007 [85]	≥ 1 λεπτό	Εμφυτεύσιμοι βηματοδότες	94.7% των επεισοδίων
Verma, et al. 2013 [86]	≥ 2 λεπτά	Εμφυτεύσιμοι Καταγραφείς	79% των επεισοδίων

Πίνακας 2. Ταξινόμηση και συχνότητα των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, σύμφωνα με την κατάταξη TOAST [23]

I.	Αιμορραγικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια	20%
Ia.	Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες	12%
Iβ.	Υπαραχνοειδείς αιμορραγίες	8%
II.	Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά επεισόδια (IAEE)	80%
IIa.	Αθηροθρομβωτικά Έμφρακτα	15%-25%
IIβ.	Καρδιοεμβολικά Έμφρακτα	20%-30%
IIγ.	Κενοχωριώδη έμφρακτα	10%-20%
IIδ.	Έμφρακτα λοιπών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών	2%-7%
IIε.	Έμφρακτα αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (κρυπτογενή)*	15%-35%

Τα εμβολικά ΙΑΕΕ αδιευκρίνιστης πηγής (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) αποτελούν μια υποκατηγορία (≈ 30%-40%) των κρυπτογενών ΙΑΕΕ.

επεισοδίου [4]. Ωστόσο, η αντισταμοπεταλιακή αγωγή είναι γνωστό ότι δεν προσφέρει επαρκή προστασία σε ασθενείς με ΠΚΜ, οι οποίοι θα έρχονταν θεραπείας με από του στόματος αντιπηκτικά [22].

Η σημασία του Εμβολικού ΙΑΕΕ αδιευκρίνιστης πηγής (ESUS)

Ένα ΙΑΕΕ θεωρείται ως κρυπτογενές, όταν η αιτία του δεν έχει σαφώς εντοπιστεί. Συνεπώς, η θεώρηση ενός ΑΕΕ ως κρυπτογενούς εξαρτάται άμεσα από την έκταση και την ποιότητα της αιτιολογικής διερεύνησης, καθώς και την τρέχουσα γνώση, που υπάρχει σχετικά με τους μηχανισμούς οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική ισχαιμία. Σύμφωνα με την ταξινόμηση TOAST [23], ένα ΑΕΕ μπορεί να χαρακτηριστεί ως κρυπτογενές σε κάθε μια από τις τρεις πιθανές καταστάσεις: ελλιπής αρνητική διερεύνηση, περισσότερες από μία πιθανές αιτίες ή απουσία ενός καθορισμένου αιτίου μετά από μια εκτεταμένη διερεύνηση (Πίνακας 2). Στο διαγνωστικό αλγόριθμο των κριτηρίων TOAST συμπεριλαμβάνεται η απεικόνιση του εγκεφάλου (αξονική/ μαγνητική τομογραφία), η καρδιακή απεικόνιση (διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία), η απεικόνιση με υπέρηχο duplex των εξωκράνιων αρτηριών, η αρτηριογραφία, και οι εργαστηριακές εξετάσεις για ανίχνευση πιθανών προθρομβωτικών καταστάσεων.

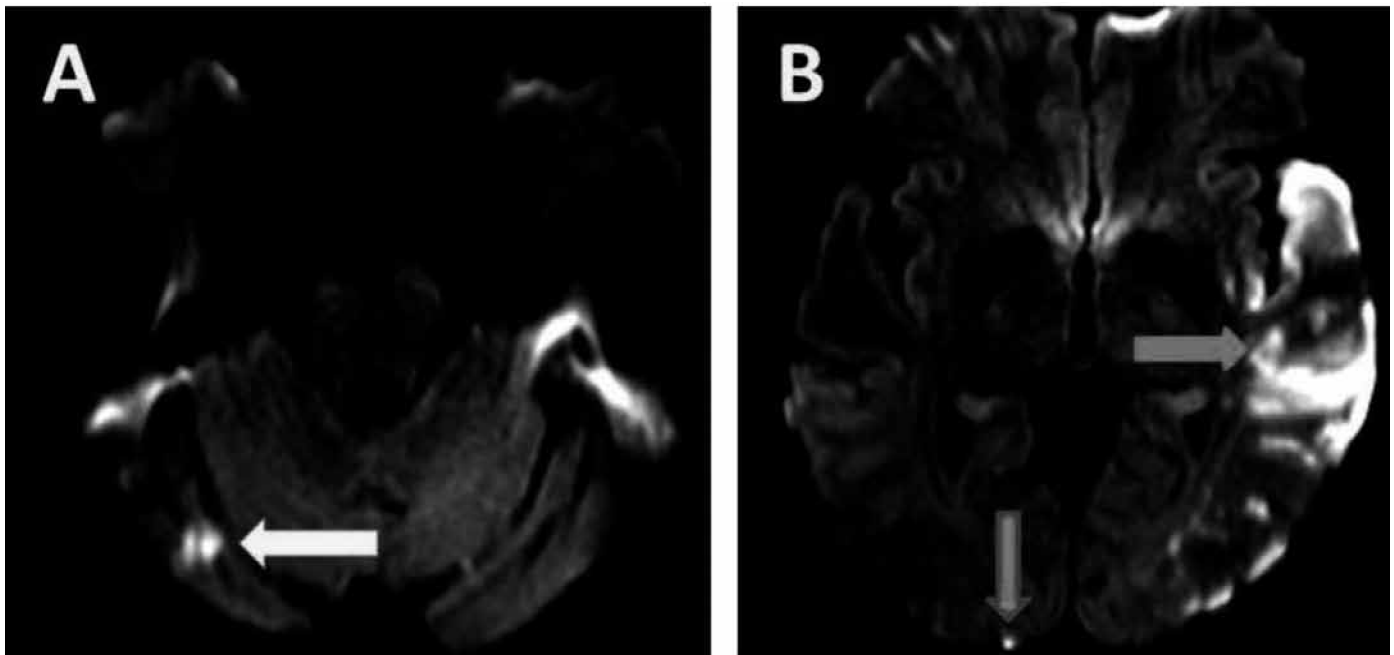
Ο όρος του Εμβολικού ΙΑΕΕ αδιευκρίνιστης πηγής (ESUS) εισήχθη το 2014, για να περιγράψει μη-κενοχωριώδη αγγειακά εγκεφαλικά έμφρακτα, που δεν οφείλονται σε εγγύς αρτηριακή στένωση ή σε αναγνωρισμένες καρδιοεμβολικές πηγές [22]. Οι ασθενείς χρειάζεται να έχουν ένα ΗΚΓ και παρακολούθηση με Holter (τουλάχιστον για 24 ώρες) προς αποκλεισμό, ΚΜ, διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα προς αποκλεισμό ύπαρξης ενδοκοιλιακού θρόμβου και φυσιολογική απεικόνιση των αγγείων του τραχήλου και του εγκεφάλου (Πίνακας 3). Σπάνιες αιτίες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ΑΕΕ πρέπει επίσης να είναι απούσες. Η ταξινόμηση αυτή θεωρεί ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια, που μέχρι τώρα θεωρούνταν ως κρυπτογενή, είναι κυρίως εμβολικά και υπάρχει περίπτωση να εντοπίζονται σε πολλαπλές εγκεφαλικές αρτηριακές κατανομές (Εικόνα 1), αφού η πηγή των εμβόλων εντοπίζεται στην καρδιά. Κατά συνέπεια ένα μεγάλο ποσοστό των κρυπτογενών ΙΑΕΕ (ως 40%) μπορεί να συμπεριληφθεί στην πρόσφατα προτεινόμενη κατηγορία των ESUS.

Η πρώτη προτεραιότητα στους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ ή ESUS είναι η μείωση του κινδύνου μελλοντικών συμβάντων (και ιδιαίτερα των υποτροπιάζόντων ΙΑΕΕ) καθώς και η διαχείριση των τυχόν παραγόντων κινδύνου, με σημαντικότερη την ΠΚΜ. Η δευτερογενής πρόληψη στοχεύοντας στη μείωση του κινδύνου

Πίνακας 3. Ορισμός των εμβολικών ΙΑΕΕ αδιευκρίνιστης πηγής (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) [22]

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ESUS:
Μη κενοχωριώδες ισχαιμικό έμφρακτο (μέγιστη διάμετρος $\leq 1,5$ cm σε CT ή $\leq 2,0$ cm σε MRI και υποφλοιώδης ή στελεχιαία εντόπιση)
Απουσία:
- Εξωκράνιας ή ενδοκράνιας αιμοδυναμικά σημαντικής ($> 50\%$) αθηρωματικής στένωσης στην αρτηρία της περιοχής ισχαιμίας. - Σημαντικών καρδιοεμβολικών πηγών (ΚΜ, παρατεταμένος κοιλιακός πτερυγισμός, ενδοκαρδιακός θρόμβος, προσθετική καρδιακή βαλβίδα, κοιλιακό μύξιωμα ή άλλος καρδιακός όγκος, στένωση μιτροειδούς, έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $< 30\%$, βαλβιδικές εκβλάσταισεις ή λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα). - Άλλης συγκεκριμένης αιτίας του ΙΑΕΕ (π.χ. αγγειίτιδα, διαχωρισμός εξω- και ενδο-κράνιων αρτηριών, θρομβοφιλία, ημικρανία με αύρα κ.ά.).

Εικόνα 1. Ασθενής με πολλαπλά οξεία εγκεφαλικά έμφρακτα εμβολικής αιτιολογίας στις ακολουθείς διάχυσης της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου με εντόπιση στη δεξιά οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία (εικόνα α), στη δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (εικόνα α), και στην αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (εικόνα β, από το προσωπικό αρχείο του Γ. Τσιβγούλη)



υποτροπής μελλοντικών συμβάντων θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη προτεραιότητα στη διαχείριση του κρυπτογενού ΙΑΕΕ. Η εξατομικευμένη προσέγγιση στη δευτερογενή πρόληψη των ασθενών με ΙΑΕΕ θα πρέπει να αποτελεί πρώτη προτεραιότητα, με δεδομένο ότι η αδιάκριτη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε όλους ανεξαρτήτως τους ασθενείς με κρυπτογενή έμφρακτα ή ESUS δεν φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι της αντιαιμοπεταλιακής, ενώ είναι πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών συμβαμάτων [24-26]. Συγκεκριμένα η χορήγηση Ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με ESUS φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με την ασπιρίνη στη διπλή τυφλή, τυχαίο-

ποιημένη, φάσης III κλινική μελέτη NAVIGATE ESUS [26], ενώ η χορήγηση Δαβιγατράνης δε βρέθηκε να προσφέρει επιπλέον προστασία στον κίνδυνο υποτροπιάζοντος ΙΑΕΕ σε σχέση με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στη διπλή τυφλή, τυχαίοποιημένη, φάσης III κλινική μελέτη RESPECT ESUS [25].

Ο ρόλος της ΚΜ στο ΙΑΕΕ

Η σημασία της ΚΜ ως παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ είναι καλά τεκμηριωμένη [4], με την ΚΜ να κατατάσσεται μεταξύ των σημαντικότερων για πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, και συγκεκριμένα περιφερικό εμβολισμό και ΙΑΕΕ [27-29]. Ο πλήρης

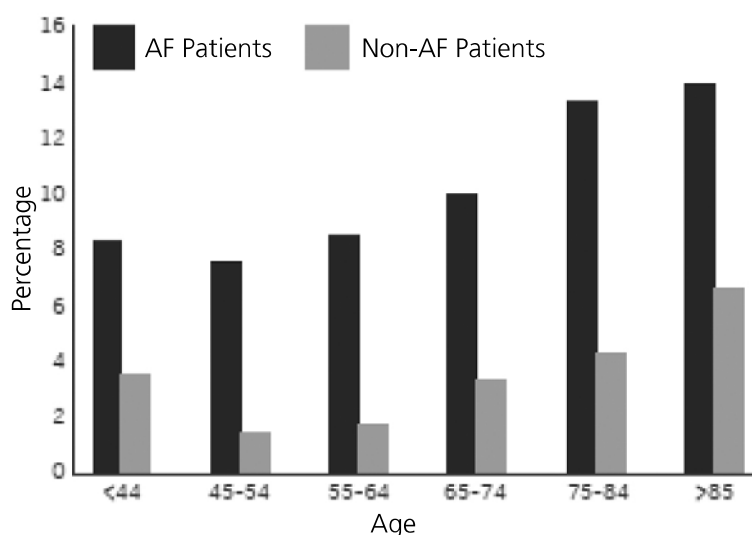
μηχανισμός του θρομβοεμβολισμού παραμένει σ' ένα βαθμό αδιευκρίνιστος. Φαίνεται πάντως, ότι συσχετίζεται αφενός με μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου και αφετέρου με φλεγμονώδεις διεργασίες και δημιουργία υπερπηκτικότητας [30-32]. Είναι γνωστό, ότι ασθενείς που πάσχουν από καρδιοεμβολικά ΙΑΕΕ και έχουν ΚΜ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπιάζοντων ΑΕΕ και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΚΜ [33]. Επιπλέον, τα εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με ΚΜ είναι συχνά μεγαλύτερης νευρολογικής βαρύτητας, σε σύγκριση με τα ΙΑΕΕ άλλης αιτιολογίας (Εικόνα 2) [34, 35]. Συνεπώς, η έγκαιρη διάγνωση ΚΜ είναι επιβεβλημένη.

Υπολογίζεται, ότι η ΚΜ αυξάνει 5 φορές τον κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ, ανεξαρτήτως αν πρόκειται για παροξυσμική ή χρόνια μορφή [36, 37]. Η παροξυσμική ΚΜ ειδικότερα φαίνεται ότι ενοχοποιείται για το 30% των ΙΑΕΕ, που αρχικώς είχαν χαρακτηριστεί ως κρυπτογενή [7-12]. Η σιωπηρή ή ασυμπτωματική μορφή της ΚΜ μοιράζεται τις ίδιες μηχανικές και ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες με τη συμπτωματική ΚΜ, έχει τις ίδιες συνέπειες και προβλήματα κατά τη διαγνωστική προσπάθεια, αλλά και ανάλογους θεραπευτικούς στόχους [38, 39] (Εικόνα 3). Δεδομένα από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζουν περαιτέρω την άποψη, ότι η ύπαρξη υποκλινικής ΚΜ αποτελεί παράγοντα κινδύνου, τόσο για την ανάπτυξη κλινικά εμφανούς ΚΜ, αλλά και αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ [40].

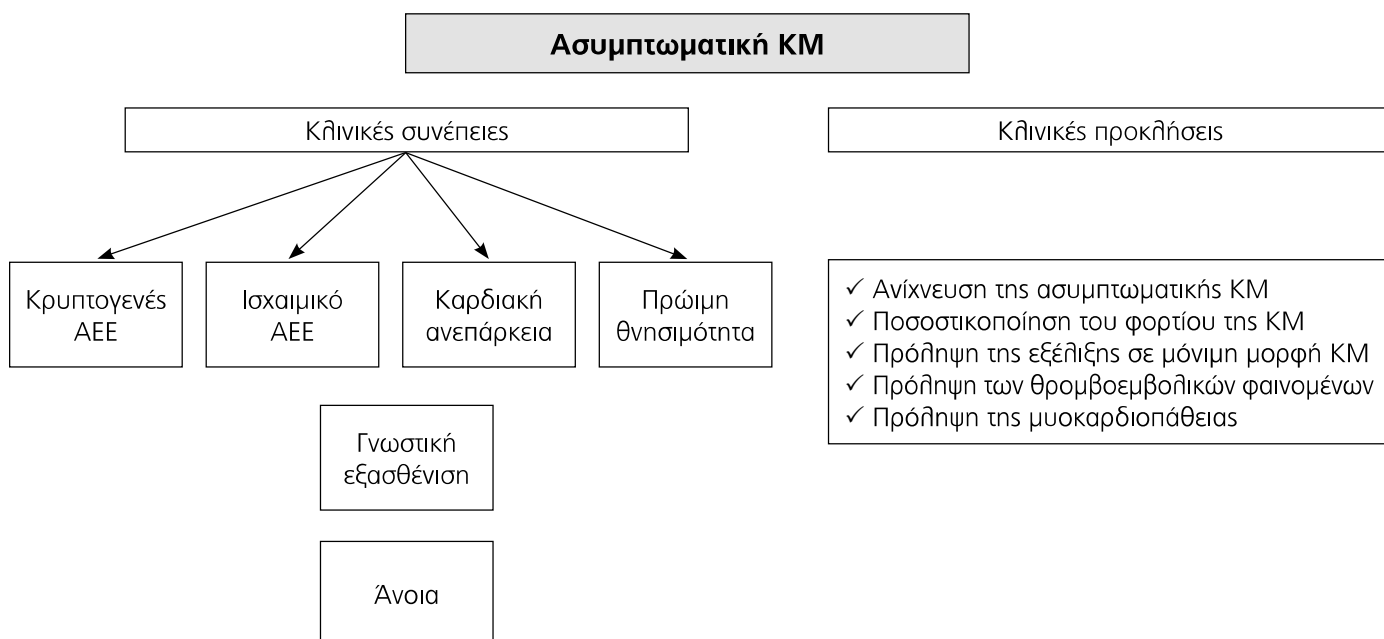
Κατά συνέπεια, η έγκαιρη διάγνωση της ΚΜ κρίνεται πρωταρχικής σημασίας, τόσο για την δευτερογενή, όσο και για την πρωτογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ. Πιο

συγκεκριμένα, σε ό,τι αφορά την δευτερογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ μεταξύ ασθενών με γνωστή ΚΜ, η συστηματική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής υπερτερεί σαφώς της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ενώ μάλιστα καταγράφεται απόλυτη ελάττωση των υποτροπών κατά 40%-50%, συγκριτικά με άτομα που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [41]. Επίσης, η αναπηρία που σχετίζεται με την ΚΜ σε εγκεφαλικό επεισόδιο συνοδεύεται με σημαντική οικονομική επιβάρυνση.

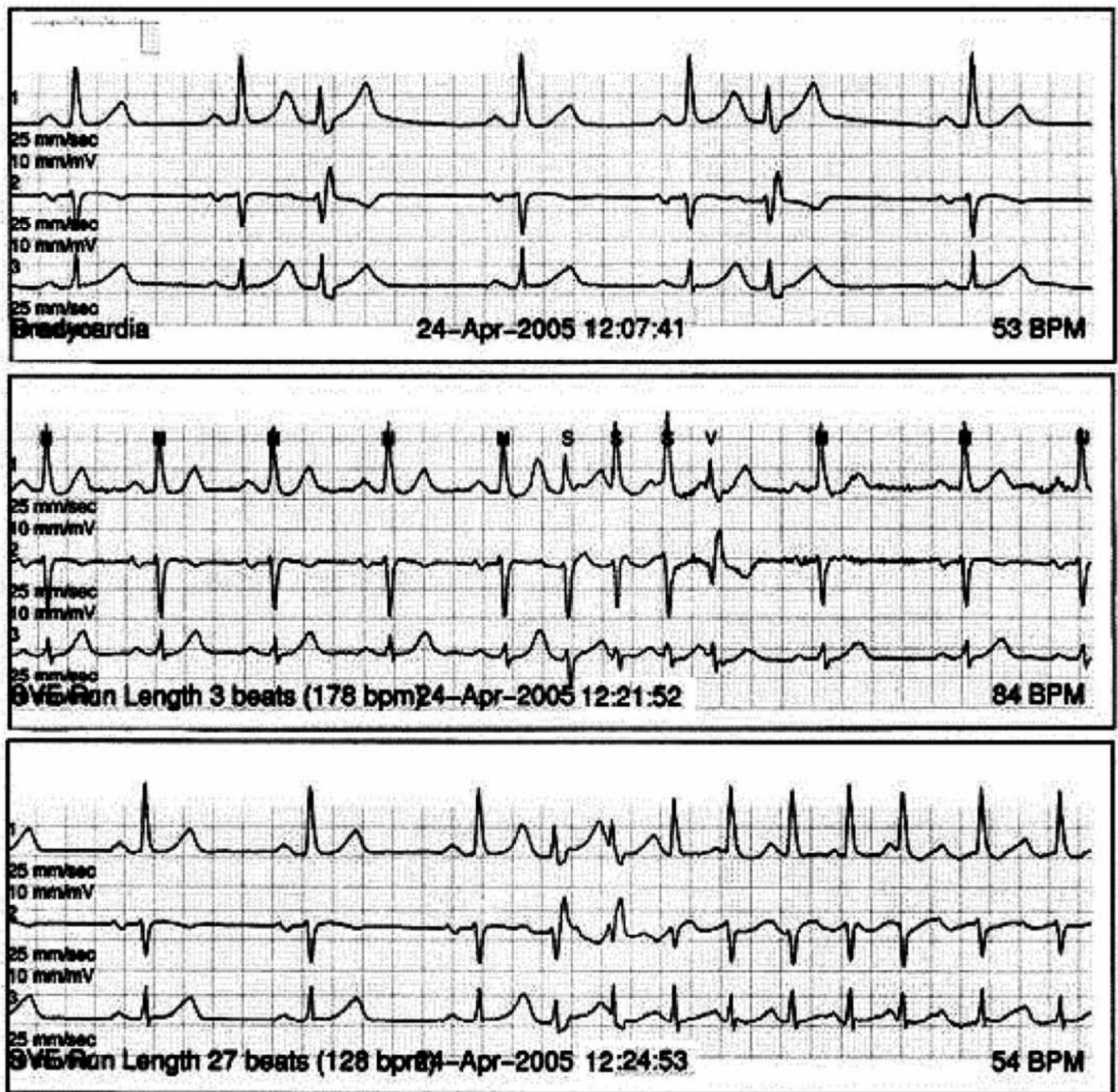
Εικόνα 2. Θάνατοι εντός 28 ημερών από την ημέρα εκδήλωσης του ΑΕΕ σε ασθενείς με και χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή ανά διαφορετική ηλικιακή ομάδα (τροποποιημένη εικόνα με βάση τη βιβλιογραφική αναφορά 35)



Εικόνα 3. Κλινικές συνέπειες της ασυμπτωματικής κοιλιακής μαρμαρυγής και κλινικές προκλήσεις στη διαγνωστική και θεραπευτική της αντιμετώπιση



Εικόνα 4. Καταγραφή από εξωτερικό Holter ρυθμού (από το προσωπικό αρχείο Α.Γ. Μανώλη), η οποία καταδεικνύει ότι προηγήθηκε μια περίοδος με έκτακτες κοιλιακές συστολές και βραχεία ριπή κοιλιακής ταχυκαρδίας πριν από την εκδήλωση της κοιλιακής μαρμαρυγής



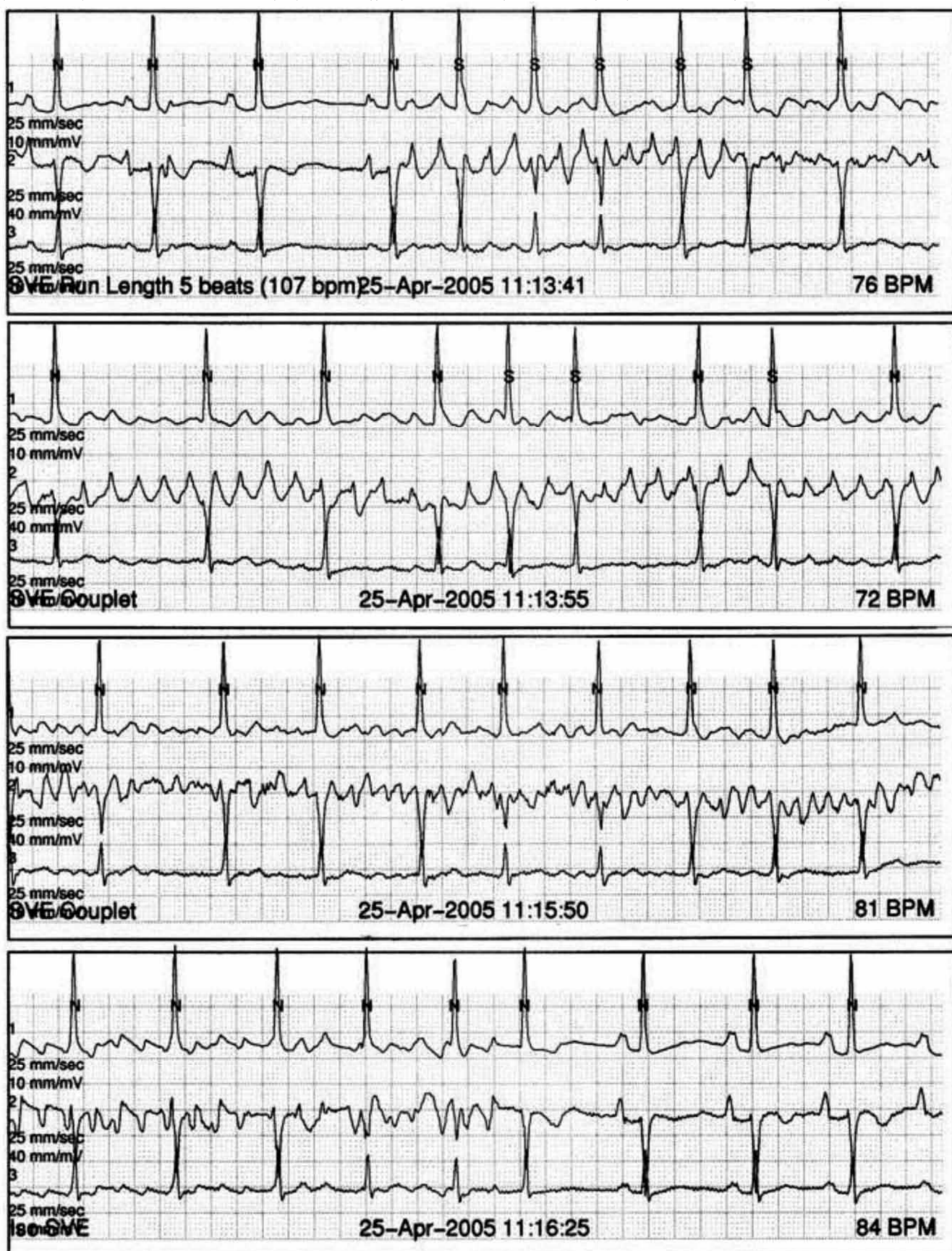
Στοιχεία από τη Δανία δείχνουν, ότι το μέσο Ζετές κόστος που οφείλεται σε εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενή με ΚΜ αντιστοιχεί σε 30.925 δολάρια ΗΠΑ (τα δύο τρίτα ήταν έξοδα ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης). Από το δεύτερο έτος μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, το κόστος των υπηρεσιών κοινωνικής μέριμνας ήταν μεγαλύτερο από το κόστος υγειονομικής περίθαλψης [42]. Πρόσφατα στοιχεία από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ αναδεικνύουν, ότι το ποσοστό των ασθενών με ΚΜ που εισάγεται στο νοσοκομείο βαίνει

αυξανόμενο (πιθανόν λόγω της πρώιμης ανίχνευσης της αρρυθμίας) [43].

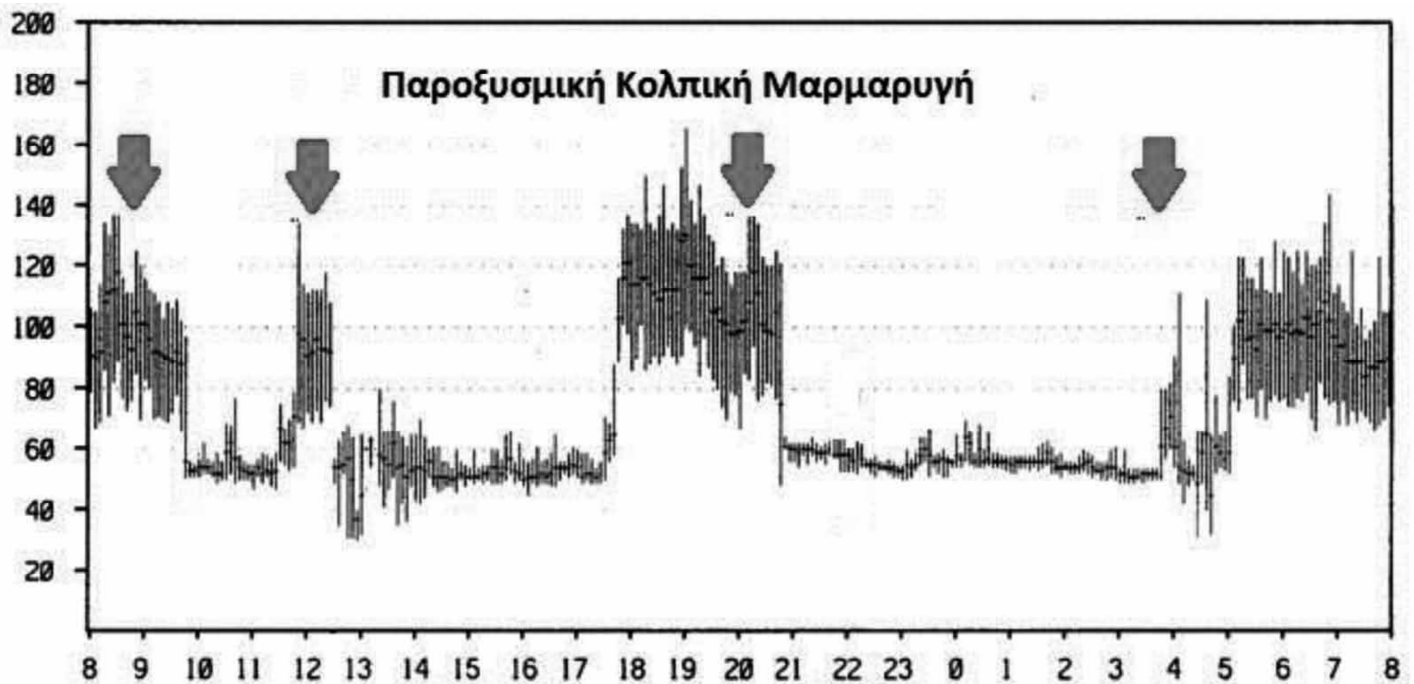
Μέθοδοι ανίχνευσης ΚΜ σε ασθενείς με κρυπογενές ΙΑΕΕ

Οι ασθενείς που εισάγονται για ΙΑΕΕ υποβάλλονται σε συστηματική εξέταση για ΚΜ με παρακολούθηση μέσω Holter 24ώρου ή συνεχή τηλεμετρία 72ωρών (Εικόνες 4-7). Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι δεν είναι

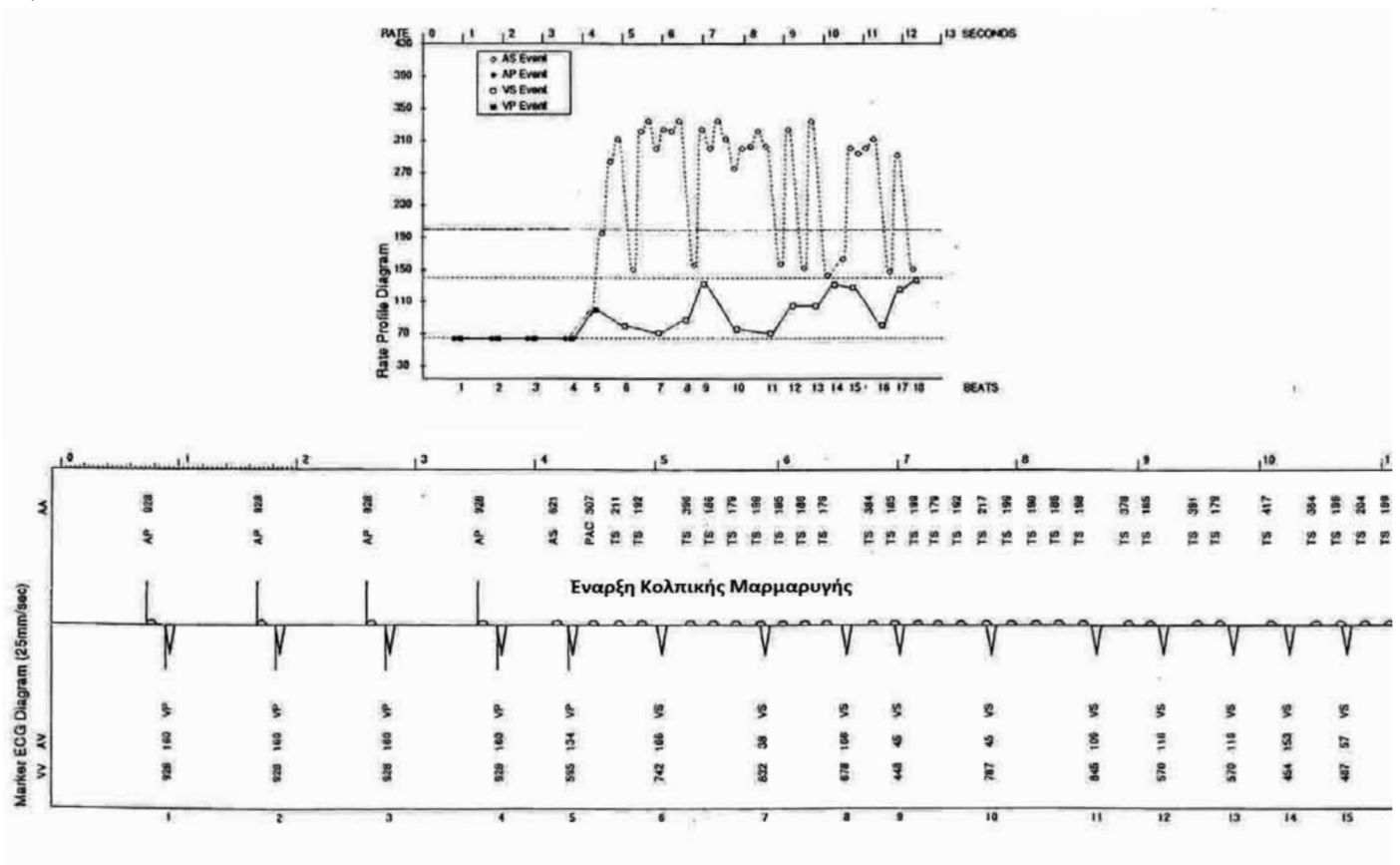
Εικόνα 5. Παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας 3min. Το φλεβοκομβικό κύμα P είναι δικόρυφο και παρατεταμένο, σημεία διαταραχής της διακοιλιακής αγωγής. Καταγραφή από εξωτερικό Holter ρυθμού (από το προσωπικό αρχείο Α.Γ. Μανώλη)



Εικόνα 6. 24ωρος διακύμανση της καρδιακής συχνότητας. Διακρίνονται 4 χρονικές περίοδοι (βέλη) κατά τις οποίες έχει καταγραφεί παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή (από το προσωπικό αρχείο Α.Γ. Μανώλη)



Εικόνα 7. Καταγραφή έναρξης κοιλιακής μαρμαρυγής από την «μνήμη» μόνιμου καρδιακού βηματοδότη (από το προσωπικό αρχείο Α.Γ. Μανώλη)



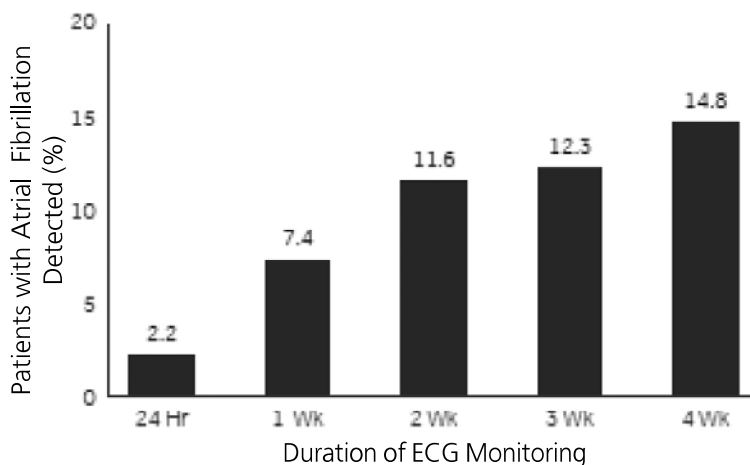
Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση επιλεγμένων μελετών που εκτιμούν τη διαγνωστική αξία των συσκευών μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού

Μελέτη	Προοπτική	Τυχ/vn	Ποι/κή	Συσκευή	Διάρκεια Παρ/σης	Ποσοστό ανίχνευσης κοιλιακής μαρμαρυγής
Sanna et al (CRYSTALAF, 2014) [51]	Ναι (441 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Ναι	Ναι	- ICM - ΗΚΓ/ 24ωρο Holter ρυθμού	6 μήνες 12 μήνες 36 μήνες	- 8.9% με ICM έναντι 1.4% συμβατικής παρακολούθησης στους 6 μήνες με κριτήριο ανίχνευσης KM > 30 δευτερόλεπτα - 12.4% με ICM έναντι 2.0% συμβατικής παρακολούθησης στους 12 μήνες με κριτήριο ανίχνευσης KM > 30 δευτερόλεπτα - 30.0% με ICM έναντι 3.0% συμβατικής παρακολούθησης στους 36 μήνες με κριτήριο ανίχνευσης KM > 30 δευτερόλεπτα
Gladstone et al (EMBRACE, 2014)[52]	Ναι (572 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ)	Ναι	Ναι	- Φορητό μόνιτορ καταγραφής καρδιακού ρυθμού 30ημερών - 24ωρο Holter ρυθμού	90 ημέρες	- 16.1% με το φορητό μόνιτορ έναντι 3.2% με το 24ωρο Holter σε χρονικό διάστημα 90 ημερών μετά την τυχαιοποίηση με κριτήριο ανίχνευσης KM ≥ 30 δευτερόλεπτα
Rojo-Martinez et al (2013) [87]	Όχι (101 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Όχι	Όχι	ICM	9 μήνες	- 34% με ICM με κριτήριο ανίχνευσης KM τα 2 λεπτά
Ziegler et al (2017) [88]	1,247 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ	Όχι	Όχι	ICM	24 μήνες	- 21.5% με ICM και κριτήριο ανίχνευσης KM τα 2 λεπτά
Jorfida et al (2015) [89]	Όχι (54 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ με ≥1 παράγοντα κινδύνου για KM και CHA ₂ DS ₂ -VASc <3)	Όχι	Όχι	ICM	14.5 μήνες	- 46% με ICM με κριτήριο ανίχνευσης KM > 5 λεπτά
Poli et al (2015) [64]	74 ασθενείς με ΙΑΕΕ με τουλάχιστον 1 παράγοντα κινδύνου KM και CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4 - παρουσία κοιλιακών ριπών - μέγεθος Αρ. Κόλπου > 45 mm - ροή LAA < 0.2 m/s	Όχι	Όχι	ICM	12 μήνες	- 33% με ICM με κριτήριο ανίχνευσης KM > 2 λεπτά
SURPRISE (2014) [90]	Όχι (85 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Όχι	Όχι	- ICM - επτάημερο Holter ρυθμού	19 μήνες	- 16.1% με ICM με κριτήριο ανίχνευσης KM > 2 λεπτά
Etgen (2013) [91]	Όχι (539 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ)	Όχι	Όχι	ICM	12 μήνες	- 27.3% με ICM με κριτήριο ανίχνευσης KM > 6 λεπτά
Ritter et al (2013) [92]	Ναι (60 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Όχι	Όχι	-ICM -επτάημερο Holter ρυθμού	10 μήνες	- 17% με ICM έναντι 1.7% με 7ήμερο Holter ρυθμού με κριτήριο ανίχνευσης KM > 30 δευτερόλεπτα

Cotter et al (2013) [54]	Ναι (51 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Όχι	Όχι	ICM	8 μήνες	– 25.5% με ICM με κριτήριο ανίχνευσης ΚΜ τα 2 λεπτά
Tayal et al (2008)[55]	Ναι (56 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ/ ΠΙΕ)	Όχι	Όχι	– MCOT για 21 ημέρες – Προληγθείς αρνητικός έλεγχος με 24ωρο Holter ρυθμού	21 ημέρες	– 23% με MCOT χωρίς κανένα χρονικό κριτήριο ανίχνευσης ΚΜ – Αν εφαρμόζονταν το κριτήριο των 30 δευτερολέπτων τότε το ποσοστό ανίχνευσης θα ήταν 5.3%
Miller et al (2013) [56]	Όχι (156 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ/ ΠΙΕ)	Όχι	Όχι	– MCOT για 30 ημέρες – Προληγθείς αρνητικός έλεγχος με συνεχή καταγραφή στη Μονάδα ΑΕΕ	14-30 ημέρες	– 17.3% με MCOT χωρίς κανένα χρονικό κριτήριο ανίχνευσης ΚΜ
Müller (2019) [93]	Όχι (90 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Όχι	Όχι	ICM	11 μήνες	– 18% με ICM κριτήριο ανίχνευσης ΚΜ ≥ 30 δευτερόλεπτα

Τυχ/ν: Τυχαίοποιημένη, Πολ/κη: Πολυκεντρική, Παρ/ση: Παρακολούθηση, ΚΜ: κοιλιακή Μαρμαρυγή, ICM: Εμφυτεύσιμος Καταγραφέας Καρδιακού Ρυθμού, MCOT: καρδιακή Τηλεμετρία, ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΠΙΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο

Εικόνα 8. Συσχέτιση της διάρκειας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού με την πιθανότητα ανίχνευσης ΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ (τροποποιημένη εικόνα με βάση τη βιβλιογραφική αναφορά 69)



επαρκώς ευαίσθητες για την ανίχνευση της ΠΚΜ [44, 45]. Εντός των πρώτων 3 ημερών από την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ, με την 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (Holter) ανευρίσκεται ΚΜ μόνο στο 5%-7% των ασθενών [30, 32, 41, 46-49].

Τα επεισόδια ΠΚΜ που ενοχοποιούνται κυρίως για την πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων διαρκούν συνήθως περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα. Είναι σαφές, ότι για όσο μακρύτερη χρονική περίοδο παρακολουθούνται οι ασθενείς, τόσο αυξάνονται και τα ποσοστά ανίχνευσης της ΠΚΜ (Εικόνα 8, Πίνακας

4) [50, 51].

Στην κλινική πράξη η ΠΚΜ υποδιαγιγνώσκεται, αφενός λόγω της μικρής διάρκειας του επεισοδίου και αφετέρου λόγω της απουσίας συμπτωμάτων. Τελευταία, όλο και περισσότερες μελέτες αναφέρονται στην αναγκαιότητα ανεύρεσης μιας περισσότερο αξιόπιστης διαγνωστικής μεθοδολογίας για την έγκαιρη ανίχνευση ΠΚΜ, με την εστίαση του επιστημονικού ενδιαφέροντος στην αξιόπιστη ανίχνευση κυρίως των αραιών και σύντομης διάρκειας επεισοδίων ΠΚΜ. Σύγχρονες μετα-αναλύσεις καταδεικνύουν, ότι η διάγνωση της ΚΜ (πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά το ΙΑΕΕ) ανέρχεται στο 20%-30% των ασθενών [44] και υποστηρίζουν την αναγκαιότητα περαιτέρω διερεύνησης με συσκευές παρατεταμένης καταγραφής του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ.

Οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες CRYSTAL-AF και EMBRACE, χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεθόδους ΗΚΓ/φικής παρακολούθησης, κατέγραψαν ΠΚΜ στο 15%-30% των ασθενών με κρυπτογενές ΙΑΕΕ [51, 52]. Αναλυτικότερα, η μελέτη CRYSTAL AF ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 441 συνολικά ασθενών με ιστορικό κρυπτογενούς ΙΑΕΕ [51]. Ως πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης τέθηκε η ανίχνευση ΠΚΜ. Στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης τοποθετήθηκε εμφυτεύσιμος καταγραφέας, ενώ η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκε μόνο στις συμβατικές μεθόδους ανίχνευσης αρρυθμιών, ανάλογα με το πρωτόκολλο μελέτης του κάθε ερευνητικού κέντρου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σαφώς την ανωτερότητα του εμφυτεύσιμου καταγραφέα

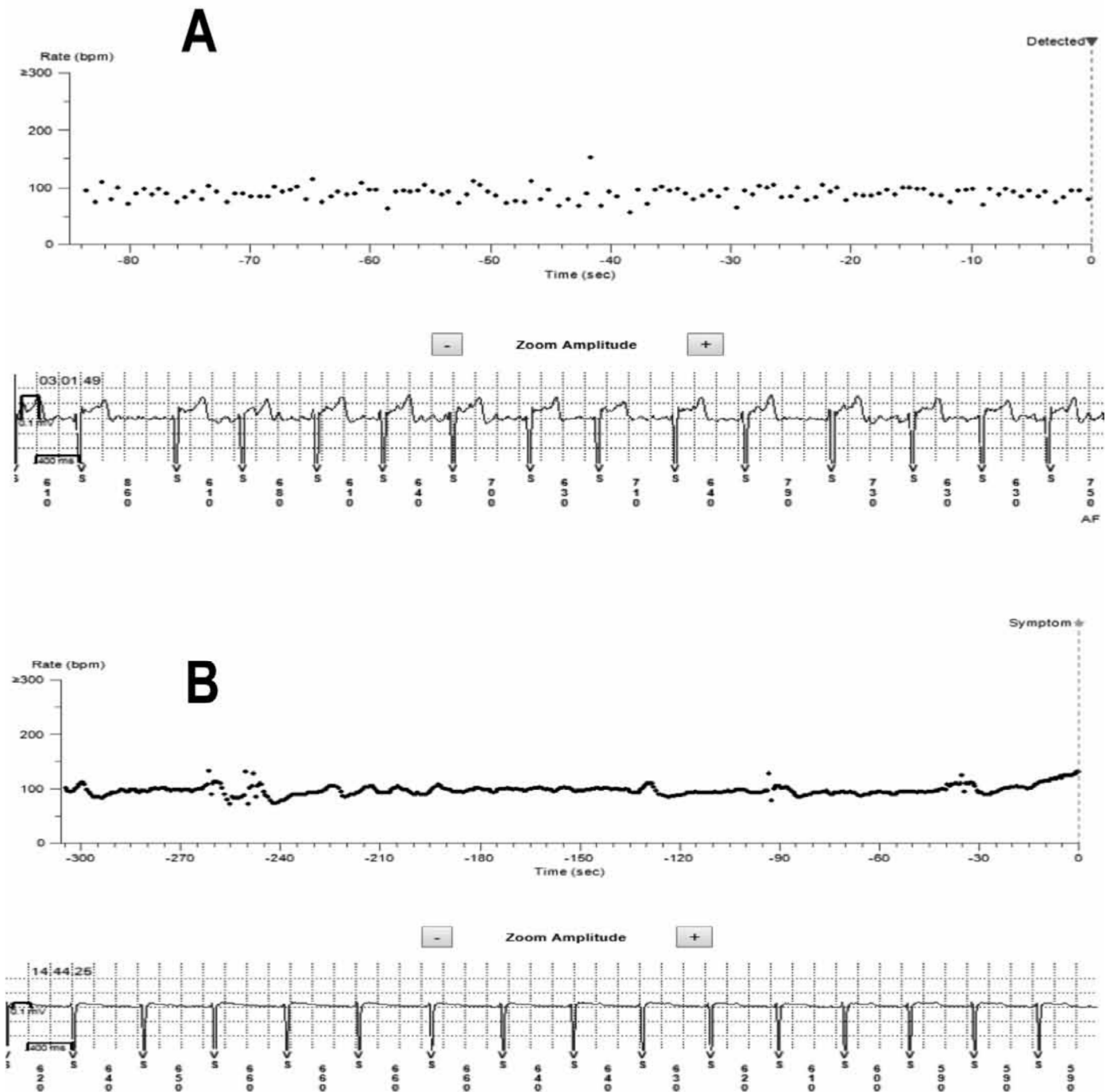
(ICM) στην ανίχνευση ΠΚΜ (κριτήριο ανίχνευσης > 30 δευτερόλεπτα) με ποσοστά 8.9% με ICM έναντι 1.4% με συμβατική παρακολούθηση στους 6 μήνες, 12.4% με ICM έναντι 2.0% με συμβατική παρακολούθηση στους 12 μήνες και 30.0% με ICM έναντι 3.0% με συμβατική παρακολούθηση στους 36 μήνες. Μάλιστα η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (92.3%) παρουσίασε τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΚΜ με διάρκεια μεγαλύτερη των 6 λεπτών [51]. Τέλος, ο αριθμός των ασθενών που χρειάστηκε να εμφυτευθούν ICM ώστε να ανιχνευθεί ένας περισσότερος ασθενής με ΚΜ μέσα σε ένα έτος παρακολούθησης (Number Needed to Screen) ήταν 17 για πάσχοντες ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 65 ετών και 5 για πάσχοντες ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Στην τυχαίοποιημένη, κλινική μελέτη EMBRACE συμπεριλήφθηκαν 572 ασθενείς με ιστορικό κρυπτογενούς ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ, κατά το τελευταίο εξάμηνο. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ως εξής: α) στην ομάδα παρέμβασης η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού έγινε με φορητή MCOT, που είχε τη δυνατότητα αυτόματης καταγραφής επεισοδίων αρρυθμίας (διάρκειας άνω των 30 sec) για 30 ημέρες (μέγιστη διάρκεια καταγραφής κάθε επεισοδίου αρρυθμίας 2.5 min μέγιστη χωρητικότητα μνήμης για καταγραφή επεισοδίων αρρυθμίας 30 min) και β) στην ομάδα ελέγχου, η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού έγινε με 24ωρη Holter καταγραφή. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ανίχνευση επεισοδίων ΚΜ διάρκειας μεγαλύτερης των 30 sec εντός 90 ημερών. Ειδικότερα, καταγράφηκαν επεισόδια ΚΜ στο 16.1% των ασθενών που ελέγχθηκαν μέσω καρδιακής τηλεμετρίας και μόλις στο 3.2% των ασθενών στους οποίους τοποθετήθηκε 24ωρο Holter ρυθμού, αναδεικνύοντας για άλλη μια φορά την διαγνωστική υπεροχή της παρατεταμένης καταγραφής καρδιακού ρυθμού. Επίσης, στην ίδια μελέτη ορίστηκε ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο η ανίχνευση επεισοδίων ΠΚΜ με διάρκεια μεγαλύτερη των 2.5 min. Καταγράφηκαν τέτοιας διάρκειας επεισόδια στο 9.9% των ασθενών της ομάδας της καρδιακής τηλεμετρίας και στο 2.5% των ασθενών της ομάδας ελέγχου [52]. Πρέπει να σημειωθεί, ότι λόγω του διαφορετικού σχεδιασμού των δύο μελετών, αυτές δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμες. Ο πληθυσμός στην EMBRACE (73 έτη) ήταν σαφώς γηραιότερος σε σχέση με αυτόν της CRYSTAL-AF (61.5 έτη). Ο διαγνωστικός έλεγχος για το αρχικό ΙΑΕΕ στην CRYSTAL-AF ήταν πιο ενδελεχής (100% των ασθενών ελέγχθηκαν με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία στην CRYSTAL-AF έναντι 7.7% στην EMBRACE).

Όσον αφορά τις μελέτες παρατήρησης, μια γερμανική μελέτη διενεργήθηκε σε 60 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ και αρνητικό έλεγχο για ΚΜ μετά από τριήμερη παρακολούθηση σε μονάδα αυξημένης φροντίδας και τοποθέτηση 24ωρου Holter ρυθμού. Στους ανωτέρω ασθενείς εμφυτεύτηκε καταγραφέας

μακροχρόνιας καταγραφής (για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών), ενώ διενεργήθηκε ταυτόχρονα Holter ρυθμού παρατεταμένης διάρκειας (7 ημέρες) προκειμένου να συγκριθούν οι δύο μέθοδοι. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ανιχνεύτηκε ΚΜ μέσω του εμφυτεύσιμου καταγραφέα σε συνολικά 10 (17%) ασθενείς με μέσο χρονικό διάστημα ανάμεσα στην εμφύτευση και την ανίχνευση της ΚΜ τις 64 ημέρες (εύρος 1-556 ημέρες), ενώ το παρατεταμένος διάρκειας Holter ρυθμού ανίχνευσε ΚΜ μόλις σε έναν ασθενή (1.7%) [53]. Παρόμοια μελέτη με αντίστοιχο σχεδιασμό διενεργήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο. Πιο συγκεκριμένα, εμφυτεύτηκε μακροχρόνιος καταγραφέας σε 51 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ στους οποίους είχε προηγηθεί αρνητικός έλεγχος με τουλάχιστον ένα 24ωρο Holter ρυθμού. Και εδώ καταγράφηκαν επεισόδια ΚΜ στο 25.5% των ασθενών. Η μέση διάρκεια των επεισοδίων ήταν τα 6 min, ενώ το μέσο χρονικό διάστημα που μεσοληβούσε ανάμεσα στην εμφύτευση του καταγραφέα και την ανίχνευση της ΚΜ ήταν οι 48 ημέρες [54]. Επίσης, μια άλλη μελέτη από ΗΠΑ συμπεριέλαβε 56 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ με σκοπό να αξιολογήσει τη διαγνωστική αξία της φορητής καρδιακής τηλεμετρίας με δυνατότητα παρατεταμένης παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού για 21 ημέρες. Στους ασθενείς αυτούς πριν από την τοποθέτηση τηλεμετρίας είχε προηγηθεί αρνητικός έλεγχος με τουλάχιστον ένα 24ωρο Holter ρυθμού. Εδώ παρατηρήθηκε ΚΜ σε 13 ασθενείς (23%) με μέσο διάστημα ανίχνευσης τις 7 ημέρες και μάλιστα με το 85% των επεισοδίων να αφορά επεισόδια ΚΜ βραχύτερα των 30 δευτερολέπτων [55]. Επιπρόσθετα, μια ενδιαφέρουσα αμερικάνικη μελέτη δημοσιεύθηκε το 2013 από τους Miller και συνεργάτες [56]. Οι ερευνητές μελέτησαν αναδρομικά τους ιατρικούς φάκελους 156 ασθενών με κρυπτογενή ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού με MCOT για 30 ημέρες. Στους ασθενείς αυτούς πριν από την τοποθέτηση της καρδιακής τηλεμετρίας είχε προηγηθεί αρνητικός έλεγχος με συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού (monitoring) στη Μονάδα ΑΕΕ. Στο 17.3% των ασθενών διαπιστώθηκε ΚΜ με προοδευτική αύξηση των ποσοστών ανίχνευσης από 3.9% κατά τις πρώτες 48 ώρες σε 19.5% εντός 21 ημερών, επαληθεύοντας τον καθοριστικό ρόλο της καρδιακής τηλεμετρίας στην ανίχνευση ΠΚΜ [54]. Τέλος, πολλές μελέτες έχουν επίσης ανιχνεύσει ΠΚΜ σε ασθενείς στους οποίους αναγνωρίστηκε κλινικά και ένας άλλος πιθανός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός εκδήλωσης ΙΑΕΕ (κενοχωριώδης ή αθηροθρομβωτικός) [57, 58]. Αξίζει στο σημείο αυτό να τονισθεί ότι η ΚΜ σε ασθενείς με ΙΑΕΕ θέτει την ένδειξη θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή ανεξαρτήτως τυχόν υποκείμενου εναλλακτικού αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού εκδήλωσης ΑΕΕ.

Εικόνα 9. Αυτόματη διάκριση μεταξύ επεισοδίου κοιλιακής μαρμαρυγής (A) και φλεβοκομβικού ρυθμού με συχνές υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές (B) από τον εμφυτεύσιμο καταγραφέα ρυθμού (από το προσωπικό αρχείο του Π. Δηλαβέρη).

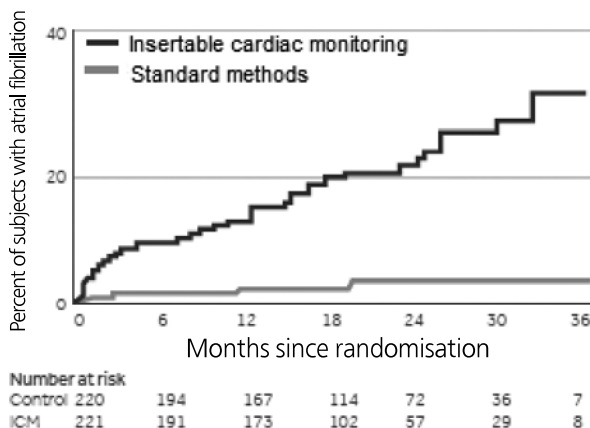


Ο ρόλος των εμφυτεύσιμων καρδιακών καταγραφών στην ανίχνευση ΚΜ σε ασθενείς με κρυπογενές ΙΑΕΕ

Οι εμφυτεύσιμοι καρδιακοί καταγραφείς έχουν τη δυνατότητα παρακολούθησης του ρυθμού ως και 3 έτη και παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία για την ανίχνευση ΠΚΜ (Εικόνα 9). Στη μελέτη CRYSTAL-AF καταγράφηκαν τα μεγαλύτερα ποσοστά ανίχνευσης ΚΜ σε ασθενείς με κρυπογενές ΙΑΕΕ που έφθαναν στο 30% στη τριετία έναντι 3%

χρησιμοποιώντας τις τυποποιημένες μεθόδους παρακολούθησης (Εικόνα 10) [51]. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τον εμφυτεύσιμο καταγραφέα στην CRYSTAL-AF έχουν χρησιμοποιηθεί σε μια υπο-ανάλυση, ώστε να εκτιμηθεί η πιθανότητα ανίχνευσης ΚΜ με διάφορες μεθόδους παρακολούθησης και διάρκειας. Επιλέγοντας δεδομένα μόνο σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία, η υπο-ανάλυση μπόρεσε να μιμηθεί την απόδοση άλλων συστημάτων παρακολούθησης, όπως είναι οι εξωτερικοί καταγραφείς. Στη

Εικόνα 10. Ποσοστό ασθενών με κρυπτογενές ΙΑΕΕ στους οποίους ανιχνεύθηκε ΚΜ είτε με εμφυτεύσιμο καταγραφέα καρδιακού ρυθμού είτε με μη-επεμβατικές τυποποιημένες μεθόδους παρακολούθησης με βάση τη μελέτη CRYSTAL-AF (τροποποιημένη εικόνα με βάση τη βιβλιογραφική αναφορά 51)

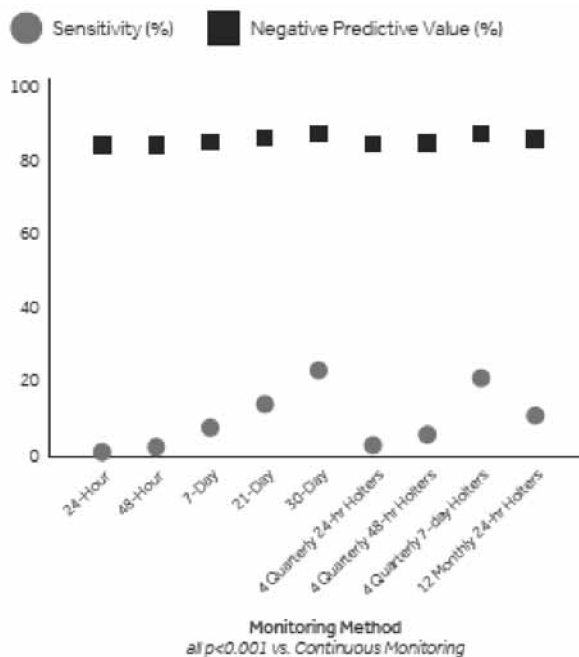


προσομοίωση, η οποία μοντελοποίησε τα ποσοστά ανίχνευσης για μια ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 345 ημερών, το απλό Holter 24ώρου ανίχνευσε μόλις 1,3% των περιπτώσεων της ΚΜ σε σχέση με τον εμφυτεύσιμο καταγραφέα [59]. Ακόμη και η πιο επιτυχημένη εναλλακτική λύση, η παρακολούθηση 30 ημερών, ανίχνευσε μόνο το 23% των επεισοδίων ΠΚΜ από ότι ο εμφυτεύσιμος καταγραφέας, που ισοδυναμεί με τέσσερις τριμηνιαίες παρακολουθήσεις μέσω 7ήμερου Holter. Τα δεδομένα της μελέτης CRYSTAL-AF επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα και από μια μελέτη παρατήρησης από τις ΗΠΑ, στην οποία βρέθηκε ότι περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με κρυπτογενές ΙΑΕΕ και αρνητικό αρχικό έλεγχο ανιχνεύθηκε ΚΜ μετά από χρήση εμφυτεύσιμου καταγραφέα για περίπου ένα έτος [60]. Τέλος, ο εμφυτεύσιμος καταγραφέας βρέθηκε να υπερτερεί θεωρητικά σε σύγκριση με την παρακολούθηση ανά 12 μήνες με Holter 24ώρου (Εικόνα 11). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι ποσοστό > 75% των ασθενών με ΚΜ μπορεί να χαθεί με εξωτερική παρακολούθηση < 30 ημερών. Επειδή κατά την διάρκεια της προσομοίωσης υποτίθεται ότι οι ασθενείς φορούσαν τα εξωτερικά τους μόνιτορ παρακολούθησης με 100 % συμμόρφωση, οι εκτιμήσεις αυτές είναι πιθανώς συντηρητικές σε σχέση με την κλινική πράξη.

Επιλογή ασθενών με κρυπτογενές ΙΑΕΕ για παρατεταμένη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού

Στην καθημερινή κλινική πράξη, οι οικονομικοί προβληματισμοί οδηγούν στην χρήση εμφυτεύσιμων καταγραφέων σε περιορισμένη ομάδα ασθενών με κρυπτογενές ΙΑΕΕ που θεωρητικά φέρουν την μεγαλύτερη πιθανότητα ανίχνευσης υποκείμενης

Εικόνα 11. Προσομοιωμένη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία των διαφόρων επιλογών μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού για την ανίχνευση ΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ. Η ευαισθησία του εμφυτεύσιμου καταγραφέα καρδιακού ρυθμού ορίστηκε σε 100% και όλα τα θεωρητικά μοντέλα υπολογίσθηκαν με βάση μια διάρκεια παρακολούθησης 345 ημερών (τροποποιημένη εικόνα με βάση τη βιβλιογραφική αναφορά 59)



ΠΚΜ. Το ζήτημα του καταλληλότερου πληθυσμού για παρακολούθηση δεν έχει ακόμη επιλυθεί επαρκώς, αλλά συνηθίζεται να ακολουθούνται ορισμένες γενικές κατευθυντήριες συστάσεις με βάση τη γνώμη των ειδικών (expert opinion), που συμπεριλαμβάνουν τους ηλικιωμένους ασθενείς και τους ασθενείς με έμφρακτα φλοιώδους και παρεγκεφαλιδικής εντόπισης (εμβολικής αιτιολογίας) [61, 62]. Ωστόσο, οι νεότεροι ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ δεν διατρέχουν αμελητέο κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ. Επιπροσθέτως, μια πρόσφατη ανάλυση κόστους-οφέλους των εμφυτεύσιμων καταγραφέων για την ανίχνευση της ΚΜ στους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ κατέδειξε, ότι η χρήση αυτών των συσκευών μπορεί να είναι περισσότερο αποδοτική σε νεότερους ασθενείς, λόγω του μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής και της δυνητικής αύξησης των προσδοκώμενων σταθμισμένων ετών ποιότητας ζωής (QALYs) [63]. Μεταξύ των καρδιολογικών παραγόντων, η σημαντική διάταση του αριστερού κόλπου (> 45mm ή 34ml/m²) φαίνεται να συνδέεται με κίνδυνο νεοεμφανιζόμενων κοιλιακών αρρυθμιών και ΠΚΜ [64-67]. Επίσης, οι συχνές (≥ 500/24ωρο) πρώιμες κοιλιακές συστολές ή βραχείς ριπές κοιλιακής ταχυκαρδίας υποδεικνύουν επίσης μια προδιάθεση για ΚΜ [68, 69].

Πίνακας 5. Διαστρωμάτωση κινδύνου για εκδήλωση Ισχαιμικών Συμβαμάτων σε ασθενείς με ΚΜ (CHA₂DS₂-VASC σκορ) [5]

CHA ₂ DS ₂ -VASC ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	1
Υπέρταση	1
Ηλικία ≥75 ετών	2
Σακχαρώδης διαβήτης	1
Προγενέστερο ΙΑΕΕ, ΠΙΕ ή θρομβοεμβολή	2
Αγγειακές παθήσεις (έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσος, αορτική πλάκα)	1
Ηλικία 65-74	1
Γυναικείο Φύλλο	1

ΠΙΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.

Πίνακας 6. Σκορ διαστρωμάτωσης για την πιθανότητα ανεύρεσης κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από ΙΑΕΕ (HAVOC score) [70]

HAVOC score	
Υπέρταση	2
Ηλικία ≥75 ετών	2
Βαλβιδική νόσος	2
Περιφερική αγγειακή πάθηση	1
Παχυσαρκία	1
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	4
Στεφανιαία νόσος	2

Η χρήση της διαστρωμάτωσης κινδύνου για την εκδήλωση ισχαιμικών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΚΜ με βάση το σκορ CHA₂DS₂-VASC συνιστάται από όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [4]. Η ομάδα που είναι πιθανότερο να ωφεληθεί από την αναγνώριση και την παρουσία της ΚΜ είναι εκείνη με ενδιάμεσο ή μεγάλο κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ. Πολλοί ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία, καθώς το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή το ΠΙΕ είναι μεταξύ των σημαντικότερων παραμέτρων στη βαθμολογία CHA₂DS₂-VASC (Πίνακας 5). Πρόσφατα προτάθηκε το σκορ HAVOC, το οποίο πιθανολογεί την ανεύρεση ΚΜ μετά από ένα κρυπτογενές ΙΑΕΕ (Πίνακας 6) [70]. Σύμφωνα με το HAVOC σκορ, οι ασθενείς χωρίζονται σε 3 επίπεδα κινδύνου ως προς την πιθανότητα ανίχνευσης κοιλιακής μαρμαρυγής: μικρού κινδύνου (σκορ 0-4, ποσοστό ανίχνευσης ΚΜ: 2.5%), μεσαίου κινδύνου (σκορ 5-9, ποσοστό ανίχνευσης ΚΜ: 11.8%) και υψηλού κινδύνου (σκορ 10-14, ποσοστό ανίχνευσης ΚΜ: 24.9%) [70]. Η διαγνωστική ευαισθησία του HAVOC σκορ για την ανίχνευση ΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ φαίνεται να πλεονεκτεί από την αντίστοιχη του σκορ CHA₂DS₂-VASC.

Με βάση τα παραπάνω προτείνονται τα παρακάτω κλινικά, απεικονιστικά, υπερηχοκαρδιογραφικά και ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια για την επιλογή ασθενέ-

ών με κρυπτογενές ΙΑΕΕ που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με εμφυτεύσιμο καρδιακό καταγραφέα:

- HAVOC σκορ >4 (κλινική παράμετρος)
- συχνές (≥500/24ωρο) πρώιμες κοιλιακές συστολές (ηλεκτροφυσιολογική παράμετρος)
- σημαντική (>45mm ή 34ml/m²) διάταση του αριστερού κόλπου (υπερηχοκαρδιογραφική παράμετρος)
- φλοιώδης ή παρεγκεφαλιδικής εντόπισης ισχαιμικά έμφρακτα (απεικονιστική παράμετρος)

Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Παρατεταμένη Καταγραφή Καρδιακού Ρυθμού σε ασθενείς με ΑΕΕ

Επιβεβαιώνοντας τα υψηλά ποσοστά ΠΚΜ και τη σπουδαιότητά της ως μείζονα παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΙΑΕΕ, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (European Society of Cardiology, ESC) και Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association, AHA) συνιστούν την παρατεταμένη παρακολούθηση του ρυθμού (30 ημερών) εντός του πρώτου 6μήνου από το πρώτο συμβάν [4,5] ή «για 72 ώρες μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο ή ακόμη και για μεγαλύτερες περιόδους» [4,5]. Η άποψη των ειδικών συνοψίζεται στο ότι «όσο περισσότερα ψάχνεις για

Πίνακας 7. Μοντέλο συνεχούς καρδιακής παρακολούθησης και διαγνωστική απόδοση σε κάθε φάση με βάση τη μετα-ανάλυση των Sposato και συν (50 μελέτες που περιλαμβάνουν 11.658 ασθενείς με ΑΕΕ) [73]

1 ^η ΦΑΣΗ ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ	2 ^η ΦΑΣΗ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΑΡΑΜΟΝΗ	3 ^η ΦΑΣΗ 1 ^η ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ	4 ^η ΦΑΣΗ 2 ^η ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ
• ΗΚΓ εισαγωγής (χωρίς ιστορικό ΚΜ)	• Διαδοχικά ΗΚΓ • Νοσοκομειακή ΗΚΓ/κή παρακολούθηση • Μη φορητή καρδιακή τηλεμετρία • Ενδοноσοκομειακή παρακολούθηση με Holter 24ωρου	• Περιπατητική παρακολούθηση μέσω διαδοχικών Holter 24ωρου	• Φορητή καρδιακή τηλεμετρία (MCOT) • Εμφυτεύσιμος καταγραφέας καρδιακού ρυθμού (ICM)
Διάγνωση ΚΜ μετά το ΑΕΕ: 7.7%	Διάγνωση ΚΜ μετά το ΑΕΕ: 5.1%	Διάγνωση ΚΜ μετά το ΑΕΕ: 10.7%	Διάγνωση ΚΜ μετά το ΑΕΕ: 16.9%

ΚΜ, τόσο περισσότερο βρίσκεις». Με τα επαναλαμβανόμενα Holter 24-ώρου αυξάνεται η πιθανότητα ανεύρεσης ΚΜ, αλλά παρόλα αυτά η ευαισθησία είναι χαμηλή. Η παρατεταμένη ΗΚΓ/φική παρακολούθηση για 30 ημέρες έχει πολύ μεγαλύτερη ικανότητα ανίχνευσης ΚΜ [69], ενώ οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς [Implantable Cardiac Monitors (ICMs)/Implantable Loop Recorders (ILRs)] έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία [55] και είναι η μέθοδος επιλογής σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ (γνώμη ειδικών). Επιπρόσθετα, η παρακολούθηση για 30 ημέρες με Holter ρυθμού παρατεταμένης διάρκειας ή MCOT δεν κρίνεται επαρκής για να αποφασιστεί αν ένας ασθενής με κρυπτογενές ΙΑΕΕ έχει υποκείμενη ΠΚΜ. Πρόσφατες δημοσιεύσεις που αφορούν την αξιολόγηση αλγορίθμων ανίχνευσης ΠΚΜ μέσω «έξυπνων ρολογιών», δείχνουν ότι η τεχνολογία αυτή μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση της ΠΚΜ, αν και χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για την τεκμηρίωση και σύσταση χρήσης τους σε ευρεία κλίμακα [71, 72]. Συνοψίζοντας τα ανωτέρω, οι τρέχουσες οδηγίες της ESC αναφέρουν ότι στους επιζώντες ΙΑΕΕ πρέπει να υπάρχει «επιπρόσθετη ΗΚΓική παρακολούθηση μέσω μακροχρόνιων μη επεμβατικών μόνιτορ ΗΚΓικής παρακολούθησης ή εμφυτεύσιμων καταγραφών, προκειμένου να τεκμηριώσουν την παρουσία ασυμπτωματικής ΠΚΜ» (ένδειξη ΙΙα, επίπεδο τεκμηρίωσης Β) [5].

Οργάνωση διαχείρισης και ερμηνείας των δεδομένων της μακροχρόνιας καταγραφής καρδιακού ρυθμού

Η ιεράρχηση των προτεραιοτήτων και η κατάλληλη διαχείριση των ασθενών και των ευρημάτων από την ανάλυση των καταγραφών, είναι σημαντικοί παράμετροι που θα απασχολήσουν τους ιατρούς και τους υπόλοιπους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Ο όγκος των δεδομένων θα αυξηθεί στο μέλλον με την αύξηση του αριθμού των συσκευών που θα αποθηκεύουν και θα μεταδίδουν διαγνωστικά δεδομένα.

Για να αξιοποιηθούν στο έπακρο αυτές οι πληροφορίες, είναι κρίσιμη μια δομημένη ιεράρχηση και ανάλυση των δεδομένων (Πίνακας 7) [73]. Οι επιτυχίες και τρέχουσες λύσεις στο πρόβλημα αφορούν στη δημιουργία ενός κεντρικού αρχικού σημείου για την διαχείριση της ροής των διαγνωστικών δεδομένων των ασθενών που παρακολουθούνται για ΚΜ με εμφύτεσιμο καταγράφεα.

Οι καρδιολόγοι πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στο στάδιο της ερμηνείας, έτσι ώστε να εξασφαλίσουν τον εντοπισμό όλων των πιθανών αρρυθμιών καθώς και το ότι δεν υπάρχουν αντικείμενα παρερμηνείας. Η διεπιστημονική συνεργασία είναι απαραίτητη, ώστε οι ειδικοί να μετατρέπουν τα διαγνωστικά δεδομένα σε κλινική δράση. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΚΜ μέσω εμφυτεύσιμου καταγραφέα, η απόφαση έναρξης από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να λαμβάνεται από κοινού από νευρολόγους και καρδιολόγους.

Ανεξάρτητα από την ειδικότητα, είναι σημαντικό να υπάρξει συναίνεση, ότι οι ιατροί χρειάζονται ειδοποιήσεις μόνο όταν ανιχνεύεται ΚΜ, χωρίς να υπάρχει η ανάγκη τακτικών αναφορών που θα επιβεβαιώνουν την απουσία αρρυθμιών. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνονται άμεσες αποφάσεις και ενέργειες. Η στενή συνεργασία των νευρολόγων και των καρδιολόγων θα πρέπει να διασφαλίζει την άμεση (εντός 24ώρου) ενημέρωση των ιατρών που παρακολουθούν τους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ για την τυχόν ανίχνευση ΠΚΜ με τις συσκευές μακροχρόνιας καταγραφής του ΚΜ, με στόχο τη λήψη περαιτέρω θεραπευτικών αποφάσεων. Σημαντική κρίνεται και η εμπειριστρωμένη ενημέρωση των ασθενών και από τις δυο ειδικότητες, ώστε οι ασθενείς να μπορέσουν να κατανοήσουν την διαδικασία εμφύτευσης του καταγραφέα, καθώς και την έννοια της απομακρυσμένης παρακολούθησης των διαγνωστικών δεδομένων της συσκευής τους. Σημαντικός είναι επίσης ο έλεγχος του ενδογενούς καρδιακού ρυθμού (native cardiac rhythm) από εξειδικευμένους αρρυθμιολόγους σε ασθενείς με κρυπτογενή ΙΑΕΕ που

φέρουν απινιδωτές ή βηματοδότες πριν την εκδήλωση του ΙΑΕΕ, διότι μπορεί να ανιχνεύσει ασυμπτωματική ΚΜ σε ένα σημαντικό ποσοστό (28%) των ασθενών με ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου [74], στους οποίους η διάγνωση της ΚΜ με το ΗΚΓ καθίσταται αδύνατη.

Έχει αποδειχθεί, ότι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μειώνει το κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΚΜ [75]. Αυτό που παραμένει άγνωστο είναι η ελάχιστη χρονική διάρκεια της ΚΜ που θα πρέπει να ενεργοποιήσει τη θεραπεία και τι μπορεί να θεωρηθεί ως ένα «ασφαλές» επίπεδο. Μπορεί να υπάρχουν μικρής διάρκειας επεισόδια ΚΜ όπου η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να μην είναι προστατευτική και μπορεί να δημιουργήσει άλλους κινδύνους για τους ασθενείς. Πρόκειται για ένα σημαντικό ζήτημα, ιδιαίτερα όταν η ΚΜ ανιχνεύεται μέσω πολύ ευαίσθητων μεθόδων όπως είναι οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς, για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μελέτες σε ασθενείς με πρωτογενή πρόληψη έχουν δείξει ότι τα επεισόδια ΚΜ που διαρκούν 5-6 min ή περισσότερο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ [76, 77]. Μεγάλη πλειοψηφία των ειδικών συμφωνεί ότι οι ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ με επεισόδια ΚΜ που διαρκούν τουλάχιστον 5 min θα πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή με βάση αυτά τα ευρήματα. Το αν η μικρότερη διάρκεια των επεισοδίων ΚΜ πρέπει να υποδηλώνει την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής δεν μπορεί να αποφασισθεί χωρίς περαιτέρω δεδομένα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να αποδειχθεί αν η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με επεισόδια ΚΜ < 5 min. Επιπροσθέτως δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για το αν θα πρέπει να παρέχεται αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με επεισόδια ΚΜ έως 30 sec. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης από την Ελλάδα, που κατέδειξε ότι η βαρύτητα των ΙΑΕΕ και ο κίνδυνος υποτροπής είναι παρόμοιοι στους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ στους οποίους ανιχνεύεται ΚΜ με διάρκεια ≤30 sec και σε εκείνους στους οποίους η διάρκεια της ΚΜ υπερβαίνει τα 30 sec [78].

Τέλος, η ανίχνευση ΚΜ μετά από διάστημα αρκετών μηνών ή ετών από την εκδήλωση του ΙΑΕΕ, δε συνεπάγεται πάντα ότι η ΚΜ ήταν ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός του κρυπτογενούς ΙΑΕΕ, αφού η παρουσία της ΚΜ μπορεί να επακολούθησε την εμφάνιση του ΙΑΕΕ λόγω της αύξησης της ηλικίας του ασθενούς. Σε κάθε περίπτωση, ο έλεγχος των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, καπνίσματος, κ.ά.) θα πρέπει να διενεργείται παράλληλα με την εμφύτευση του ICM στους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ.

Μελλοντικοί Ερευνητικοί Ορίζοντες

Τα παρακάτω κλινικά ερωτήματα χρήζουν περαιτέρω

διερεύνησης μέσω προοπτικών μελετών συνεργασίας καρδιολόγων-νευρολόγων:

Α) Ποια είναι η ελάχιστη χρονική διάρκεια των επεισοδίων της ΠΚΜ που συνδέονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο θρομβο-εμβολικών συμβαμάτων

Β) Ποια είναι η συγκριτική διαγνωστική ευαισθησία και το συγκριτικό κόστος-όφελος των συσκευών καρδιακής τηλεμετρίας με τους εμφυτεύσιμους καταγραφείς καρδιακού ρυθμού μέσα από μελέτες απευθείας σύγκρισης (head-to-head comparison studies)

Γ) Ποιος είναι ο συγκριτικός κίνδυνος εκδήλωσης ΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενή ΙΑΕΕ εμβολικής αιτιολογίας (ESUS) σε σχέση με τα κρυπτογενή ΙΑΕΕ μη-εμβολικής αιτιολογίας (non-ESUS).

Δ) Ποια είναι η πιθανότητα ανίχνευσης υποκλινικής (occult) ΚΜ σε ασθενείς με ΙΑΕΕ αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας ή σε έδαφος νόσου των μικρών αγγείων, με συσκευές παρατεταμένης καταγραφής του καρδιακού ρυθμού ή ICM.

Ε) Ποια θα είναι τελικά η συμβολή της σύγχρονης τεχνολογίας, όπως τα σύγχρονα κινητά τηλέφωνα (smartphones), στην διάγνωση και ανίχνευση κοιλιακής μαρμαρυγής. Σύγχρονες συσκευές, εύκολα προσαρμόσιμες στα smartphones, μικρές σε μέγεθος και κόστος, δοκιμάζονται εντατικά σε κλινικές μελέτες προκειμένου να ελεγχθεί η χρησιμότητα των φορητών αυτών μικροσυσκευών και των αντίστοιχων προγραμμάτων ανάλυσης, με σκοπό την καταγραφή και την ακριβή διάγνωση επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής (π.χ AliveCor™ heart monitor, iWatch Gen 1/4, Apple Heart Study – Stanford Medicine) [79, 80].

Συμπεράσματα

Η ΚΜ αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση ΙΑΕΕ, που σχετίζονται με μεγάλη νευρολογική βαρύτητα και μεγάλη θνησιμότητα. Η έγκαιρη ανίχνευση της ΚΜ είναι σημαντική για την δευτερογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων και κατά συνέπεια για την συνολική πρόγνωση του ασθενούς. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα, η παρατεταμένη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού είναι απολύτως ενδεδειγμένη σε ασθενείς με κρυπτογενή ΙΑΕΕ και αρνητικό τον πλήρη διαγνωστικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Σύγχρονες μελέτες καταδεικνύουν, ότι η πιθανότητα ανίχνευσης ΚΜ μετά από επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ και τοποθέτηση 24ωρου Holter ρυθμού κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ αγγίζει το 5%-10% [81] και αυξάνεται προοδευτικά όσο περισσότερο διαρκεί η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού [53]. Στη διαγνωστική φαρέτρα είναι διαθέσιμες πλέον συσκευές μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού (Πίνακας 8), οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τα ποσοστά ανίχνευσης ΠΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ, οδηγώντας στην έγκαιρη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης, καθώς η αδιάκριτη χορήγηση αντιπηκτικών

Πίνακας 8. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα συσκευών μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού.

Συσκευή μακροχρόνιας παρακολούθησης καρδιακού ρυθμού	Επεμβατική	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
24ωρο Holter ρυθμού	Όχι	- Φορητός ΗΚΓ/φος - Συνεχής καταγραφή (24 έως 48 ώρες) - Είναι εφικτή η πιο λεπτομερής ανάγνωση της εξέτασης από τον καρδιολόγο - Σε κάποιες συσκευές ο ασθενής μπορεί να αποθηκεύσει στην μνήμη της συσκευής την χρονική περίοδο των συμπτωμάτων	- Περιορισμένος χρόνος καταγραφής - Απαιτείται η συνεργασία του ασθενούς
Καρδιακή Τηλεμετρία με φορητό μόνιτορ και χρήση κινητού τηλεφώνου (MCOT)	Όχι	- Παρατεταμένη παρακολούθηση έως και 21-30 ημέρες - Ανιχνεύει με ειδικό αλγόριθμο (που βασίζεται στο διάστημα RR και την μορφολογία του QRS) επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής και τα δεδομένα μεταφέρονται σε κεντρική μονάδα - Δυνατότητα να ενεργοποιήσει ο ασθενής το μόνιτορ επί συμπτωμάτων	- Η ανίχνευση των επεισοδίων ΚΜ εξαρτάται από το λογισμικό της συσκευής - Απαιτείται η συνεργασία του ασθενούς
Εμφυτεύσιμος καταγραφέας καρδιακού ρυθμού (ICM)	Ναι	- Η εμφύτευση της συσκευής μπορεί να γίνει με ελάχιστο πλάτος τομής ακόμα και στα εξωτερικά ιατρεία - Παρατεταμένη καταγραφή έως και 3 χρόνια - Χρήση Τηλεμετρίας για αυτόματη και χειροκίνητη μεταφορά δεδομένων - Δυνατότητα να ενεργοποιήσει ο ασθενής την καταγραφή επί συμπτωμάτων - Συμβατότητα με MRI (1.5 & 3.0 Tesla)	- Τοποθέτηση του καταγραφέα υπό τοπική αναισθησία - Ο ασθενής φέρει ξένο σώμα - Η ανίχνευση των επεισοδίων εξαρτάται από το λογισμικό της συσκευής - Καταγραφή επεισοδίων διάρκειας > 2 λεπτών - Ελάχιστη επεμβατική διαδικασία - Αυξημένο Κόστος

σε όλους τους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών συμβαμάτων, χωρίς κλινικό όφελος, και ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρά την έλλειψη σαφών κατευθυντήριων οδηγιών για το διαγνωστικό αλγόριθμο που θα πρέπει να ακολουθείται για την ανίχνευση της ΚΜ, οι παρατεταμένης διάρκειας συσκευές παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε όλους τους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ και αρνητικό αρχικά έλεγχο, με ένα ή περισσότερα 24ωρα Holter ρυθμού.

Συνεπώς, οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς παρατεταμένης διάρκειας αποτελούν την βέλτιστη διαγνωστική εξέταση, η οποία θα πρέπει να διενεργείται σε εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης ασθενών με ΑΕΕ σε στενή συνεργασία με τα αντίστοιχα ειδικά Καρδιολογικά Αρρυθμιολογικά Κέντρα. Το υψηλό HAVOC σκορ (> 4), η φθιιώδης και παρεγκεφαλιδική εντόπιση των ισχαιμικών εμφράκτων, οι συχνές (>500/24ωρο) πρώιμες κοιλιακές συστολές και η σημαντική διάταση (> 45 mm ή 34 ml/m²) του αριστερού κόλπου σχε-

τίζονται με αυξημένη διαγνωστική ευαισθησία των εμφυτεύσιμων καρδιακών καταγραφών στην ανίχνευση ΠΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ. Η χρήση των εμφυτεύσιμων καταγραφών καρδιακού ρυθμού απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση και-συνεργασία καρδιολόγων-νευρολόγων στην διαχείριση ασθενών με ΙΑΕΕ, με δεδομένο ότι οι αποφάσεις που θα βασίζονται στα ευρήματά των συσκευών μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού θα πρέπει να λαμβάνονται από ιατρούς των δύο ειδικοτήτων.

Βιβλιογραφία

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;9859:2095-2128.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical clas-

- sification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;22:2864-2870.
3. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110:270-6.
 4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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;7:2160-2236.
 5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson, A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18: 1609-1678.
 6. Dangayach NS, Kane K, Moonis M. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:33-37.
 7. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack *Stroke* 2008;39:1647-1652.
 8. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol.* 1989;25:382-390.
 9. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke.* 1999;30:2513-2516.
 10. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001;32:2735-2740.
 11. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke.* 2003;34:2050-2059.
 12. Schneider AT, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Miller R, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke.* 2004;35:1552-1556.
 13. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI, Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12:145-151.
 14. Tsigoulis G, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Katsanos AH, Mantas M, et al. Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry. *Stroke.* 2018;49:288-295.
 15. Amarenco P. Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma, patent foramen ovale, and the risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:68-74.
 16. Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J, Camm J, Easton JD, Fromm P, et al. Heart rhythm monitoring strategies for cryptogenic stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. *J Am Heart Assoc.* 5, e002944.
 17. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 2015;14:903-913.
 18. Williams BA, Honushefsky AM, Berger PB. Temporal Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival of Patients With Atrial Fibrillation From 2004 to 2016. *Am J Cardiol.* 2017;120:1961-1965.
 19. Goudevenos JA, Vakalis JN, Giogiakas V, Lathridou P, Katsouras C, Michalis LK, Sideris DA. An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in northwest Greece. *Europace.* 1999;1:226-33.
 20. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, 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: e257-e354.
 21. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-2429.
 22. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurology* 2014;4:429-438.
 23. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;1:35-41.
 24. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent

- Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
25. RESPECT-ESUS. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239120>.
 26. Hart RG, Sharma M, Mundl H1, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 [Epub ahead of print].
 27. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, O'Fallon WM, Bailey KR, Wiebers DO, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:93-100.
 28. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-998.
 29. Banerjee A, Marvn F, Lip GY. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke*. 2011;42: 3316-3322.
 30. Dion F, Saudeau D, Bonnaud I, Friocourt P, Bonneau A, Poret P, et al. Unexpected low prevalence of atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke: a prospective study. *J Interv CardElectrophysiol* 2010;28:101-107.
 31. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society Of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
 32. Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Burns JD, Seet RC, Dupont SA, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1405-1411.
 33. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2004;35:1647-1651.
 34. Otite FO, Khandelwal P, Chaturvedi S, Romano JG, Sacco RL, Malik AM. Increasing atrial fibrillation prevalence in acute ischemic stroke and TIA. *Neurology*. 2016;87:2034-2042.
 35. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;5:679-683.
 36. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, O'Fallon WM, Bailey KR, Wiebers DO, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:93-100.
 37. Dobreanu D, Svendsen JH, Lewalter T, Hernández-Madrid A, Lip GY, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiatives Committee, European Heart Rhythm Association. Current practice for diagnosis and management of silent atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013 Aug;15(8):1223-5.
 38. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*. 2017 Jun;40(6):413-418.
 39. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983-988.
 40. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:1407-1415.
 41. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492-501.
 42. Jakobsen M, Kolodziejczyk C, Fredslund EK, Poulsen PB, Dybro L, Johnsen SP. Societal Costs of First-Incident Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation-A Danish Nationwide Registry Study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2016;4:413-418.
 43. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Bøtker HE, Nielsen JC, Sørensen HT. 30-year nationwide trends in incidence of atrial fibrillation in Denmark and associated 5-year risk of heart failure, stroke, and death. *Int J Cardiol* 2016;225:30-36.
 44. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;2:520-526.
 45. Yaghi S, Elkind MSV. Cryptogenic stroke. *Neurol Clin Pract* 2014;5:386-393.
 46. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J*. 2010; 160:36-41.
 47. Bhatt A, Majid A, Razak A, Kassab M, Hussain S, Safdar A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:172074.
 48. Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Cur-*

- rCardiol Rev. 2012;8:54-67.
49. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients with Ischemic Stroke: A Prospective Multi-center Cohort Study. *Stroke* 2013;44:3357-3364.
 50. Khan M, Miller D. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in stroke/tia patients. *Stroke Res Treat*. 2013;2013:840265.
 51. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;26:2478-2486.
 52. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;26:2467-2477.
 53. Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke*. 2013;44:1449-1452.
 54. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh P. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013;80:1546-50.
 55. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008;71:1696-701.
 56. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Karamados AM, Russman AN, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci*. 2013; 324:57-61.
 57. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multi-center cohort study. *Stroke*. 2013;12:3357-3364.
 58. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;10:2689-2694.
 59. Choe WC, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, et al. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol* 2015; 6:889-893.
 60. Asaithambi G, Monita JE, Annamalai MR, Ho BM, Marino EH, Hanson SK. Prevalence of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in cryptogenic stroke: A single-center experience. *J Electrocardiol*. 2018;51:973-976.
 61. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, et al. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:1-2.
 62. Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke* 2015;5:1210-1215.
 63. Qureshi W, Soliman EZ, Solomon SD, Alonso A, Arking DE, Shah A, et al. Risk factors for atrial fibrillation in patients with normal versus dilated left atrium (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol* 2014;9:1368-1372.
 64. Poli S, Diedler J, Härtig F, Götz N, Bauer A, Sachse T, Müller K, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke—a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016;23:375-381.
 65. Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, Dakay K, Cutting S, Burton T, et al. A Simple Score That Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation on Outpatient Cardiac Monitoring after Embolic Stroke of Unknown Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1692-1696.
 66. Calenda BW, Fuster V, Halperin JL, Granger CB. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy. *Nat Rev Cardiol* 2016;9:549-559.
 67. Chong B-H, Pong V, Lam K-F, Liu S, Zuo M-L, Lau Y-F, et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2012;7:942-947.
 68. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, Stein PK, et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;11:721-728.
 69. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke* 2015; 4:936-941.
 70. Kwong C, Ling AY, Crawford MH, Zhao SX, Shah NH. A Clinical Score for Predicting Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Cardiology*. 2017;138:133-140.
 71. Rozen G, Vaid J, Hosseini SM, Kaadan MI, Rafael A, Roka A et al. Diagnostic Accuracy of a Novel Mobile Phone Application for the Detection and Monitoring of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018;121:1187-1191
 72. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch

- Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2381-2388
73. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;4:377-387.
74. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, et al. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke*. 2010;41:256-260.
75. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;9921:955-962.
76. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;2:120-129.
77. Glotzer TV. Atrial High Rate Episodes Detected by Pacemaker Diagnostics Predict Death and Stroke: Report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the M-Mode Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;12:1614-1619.
78. Liantinioti C, Tympas K, Katsanos AH, Parissis J, Chondrogianni M, Zompola C, et al. Duration of paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke is not associated with stroke severity and early outcomes. *J Neurol Sci*. 2017;376:191-195.
79. Tu HT, Chen Z, Swift C, Churilov L, Guo R, Liu X, et al. Smartphone electrographic monitoring for atrial fibrillation in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Int J Stroke*. 2017;12:786-789.
80. <https://med.stanford.edu/appleheartstudy.html>.
81. Douen AG, Pageau N, Medic S. Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
82. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224-227.
83. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2:125-131.
84. Quirino G, Giammaria M, Corbucci G, Pistelli P, Turri E, Mazza A, et al. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:91-98
85. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M., Sherfese L, Sahr D, Hettrick DA, et al. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:404-411.
86. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:149-156.
87. Rojo-Martinez E, Sandín-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, Cortijo-García E, García-Bermejo P, Ruiz-Piñero M, et al. High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism. *Revista de neurologia*. 2013;57, 251-257.
88. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Richards M, Koehler JL, et al. Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *Int J Cardiol*, 2017;244:175-179
89. Jorfida M¹, Antolini M, Cerrato E, Caprioli MG, Castagno D, Garrone P. Cryptogenic ischemic stroke and prevalence of asymptomatic atrial fibrillation: a prospective study. *J Cardiovasc Med*. 2016 ;17:863-869.
90. Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, Pedersen OD, Karlsen FM, Jacobsen MD, et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *Eur J Neurol*. 2014;21:884-89.
91. Etgen T, Hochreiter M, Mundel M, Freudenberger T. Insertable cardiac event recorder in detection of atrial fibrillation after cryptogenic stroke: an audit report. *Stroke*. 2013;44:2007-2009.
92. Ritter MA, Kochhüser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 2013;44:1449-1452.
93. Müller P, Ivanov V, Kara K, Klein-Wiele O, Forkmann M, Piorkowski C et al. Total atrial conduction time to predict occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Clin Res Cardiol*. 2017 Feb;106:113-119.