

Ischemic Stroke Phenotype in Patients With Nonsustained Atrial Fibrillation

Ethem M. Arsava, MD; Demet F. Bas, MD; Enver Atalar, MD; Arzu C. Has, BSc;
Kader K. Oguz, MD; Mehmet A. Topcuoglu, MD

Background and Purpose—The widespread use of ambulatory cardiac monitoring has not only increased the detection of high-risk arrhythmias like persistent and paroxysmal atrial fibrillation (AF), but also made it possible to identify other aberrations such as short-lasting (<30 seconds) irregular runs of supraventricular tachycardia. Ischemic stroke phenotype might be helpful in understanding whether these nonsustained episodes play a similar role in stroke pathophysiology like their persistent and paroxysmal counterparts.

Methods—In a consecutive series of patients with ischemic stroke, we retrospectively determined clinical and imaging features associated with nonsustained AF (n=126), defined as <30-second-lasting supraventricular tachyarrhythmias with irregular RR interval on 24-hour Holter monitoring, and compared them to patients with persistent/paroxysmal AF (n=239) and no AF (n=246).

Results—Patients with persistent/paroxysmal AF significantly differed from patients with nonsustained AF by a higher prevalence of female sex (odds ratio [95% confidence interval], 1.8 [1.1–2.9]), coronary artery disease (1.9 [1.1–3.0]), and embolic imaging features (2.7 [1.1–6.5]), and lower frequency of smoking (0.4 [0.2–0.8]) and hyperlipidemia (0.5 [0.3–0.8]). In contrast, patients with no AF were younger (0.5 [0.4–0.6] per decade) and more likely to be male (1.7 [1.0–2.8]) in comparison with nonsustained AF population. The prevalence of nonsustained AF was similar among cryptogenic and noncryptogenic stroke patients (32% versus 29%). Voxel-wise comparison of lesion probability maps revealed no significant difference between cryptogenic stroke patients with and without nonsustained AF.

Conclusions—Clinical features of patients with nonsustained AF exhibited an intermediary phenotype in between patients with persistent/paroxysmal AF and no AF. Furthermore, imaging features did not entirely resemble patterns observed in patients with longer durations of AF. (*Stroke*. 2015;46:634-640. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006396.)

Key Words: atrial fibrillation ■ electrocardiography, ambulatory ■ magnetic resonance imaging

See related article, p 605.

Paroxysmal atrial fibrillation (AF) is considered to carry a similar risk of ischemic stroke compared with persistent AF,^{1,2} and the management algorithm in terms of choosing the appropriate antithrombotic regimen is not different for both these types of AF.³ The widespread use of ambulatory cardiac monitoring,⁴⁻⁶ together with advances in implantable devices⁷⁻⁹ and arrhythmia recognition algorithms, has not only increased the detection rate of high-risk atrial tachyarrhythmias like persistent and paroxysmal AF but also made it possible to identify other aberrations such as short-lasting (<30 seconds) irregular runs of nonsustained supraventricular tachycardia in patients with ischemic stroke.¹⁰ Despite their resemblance to AF, these rhythms cannot be formally classified as paroxysmal AF because of their nonsustained nature.¹¹ More importantly, although shown to be predictive of future conversion to chronic AF,^{12,13} it is currently

unknown whether nonsustained AF episodes play a similar role in stroke pathophysiology like their persistent and paroxysmal counterparts. Previous studies have revealed a close relationship between total AF burden and embolic complications; data obtained from recordings in patients with implanted pacemakers show an increase in the incidence of embolic events when the duration of AF is >5 minutes, and this risk further escalates when the episodes last >24 hours.¹³⁻¹⁶ This information, however, does not answer the question of whether more brief episodes are enough to trigger the formation of intracardiac thrombi and thereby result in further embolic complications.

The ideal approach to understand the pathophysiologic role of nonsustained AF in stroke would be to perform prospective population-based studies in which the risk of ischemic stroke is compared between cohorts with and without such an arrhythmia. Until this information becomes available

Received June 7, 2014; final revision received September 22, 2014; accepted October 14, 2014.

From the Department of Neurology, Faculty of Medicine (E.M.A., D.F.B., M.A.T.), Department of Cardiology, Faculty of Medicine (E.A.), and Department of Radiology, Faculty of Medicine (K.K.O.), Hacettepe University, Ankara, Turkey; and National Magnetic Resonance Research Center, Bilkent University, Ankara, Turkey (A.C.H.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.114.006396/-DC1>.

Correspondence to Ethem Murat Arsava, MD, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey. E-mail arsavaem@hotmail.com

© 2015 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006396

in the literature, some clues obtained by looking into the stroke phenotype might be helpful in providing preliminary answers to the question. If indeed nonsustained AF exhibits a similar behavior like persistent or paroxysmal AF in terms of stroke risk, then it would be reasonable to hypothesize that phenotypic features like stroke risk factors, stroke pathogenesis, and lesion patterns would not differ significantly among patients with nonsustained and longer durations of AF. In this study, we therefore determined clinical and imaging features of patients with ischemic stroke harboring nonsustained AF on 24-hour Holter monitoring and compared them to those patients with persistent/paroxysmal AF and no AF to obtain some insight into the pathophysiologic role of nonsustained AF in ischemic stroke.

Methods

This was a retrospective analysis of patients with ischemic stroke consecutively admitted to a tertiary care center over a period of 3 years. The analyses were restricted to patients who had undergone 24-hour Holter ECG monitoring for determination of stroke pathogenesis. In addition, patients with stroke with either a history of persistent or paroxysmal AF or newly documented AF on ECG strips or during inpatient heart rhythm monitoring were also included into the study. To be included into the imaging analyses, patients had to have undergone an MRI study within 72 hours after symptom onset. The flowchart of patients included to and excluded from the study is shown in Figure I in the online-only Data Supplement. The study was approved by the local institutional review board.

A 24-hour Holter monitoring was performed with a 3-electrode recorder with standard and identical settings in all patients (Lifecard CF, Spacelabs Healthcare, Washington, USA). The presence of supraventricular runs with >3 beats and lasting <30 seconds, where RR interval was irregular and no evident p-waves detectable, was considered as nonsustained AF. Longer, self-terminating runs of fibrillation were considered as paroxysmal AF. The evaluation of Holter recordings primarily relied on the original clinical reports and the readjudication of ECG strips present on the enclosed report summaries. MRI, performed by a 1.5-T scanner (Magnetom TIM, Siemens, Erlangen, Germany), included axial T2-weighted (W) turbo spin echo (TR/TE; 3900/100 ms), FLAIR (TR/TE/TI; 8900/100/2000 ms) imaging, and diffusion-weighted imaging (DWI) (single-shot echo planar, TR/TE; 5100/137 ms; with a maximum of 1,000 s/mm²) together with isotropic diffusion images and apparent diffusion coefficient maps calculated online immediately after completion of the scan.

Comparison of Clinical Stroke Features

The purpose of this analysis was to compare clinical stroke features among 3 groups of patients: (1) patients with chronic or persistent/paroxysmal AF determined either by history, conventional ECG, inpatient cardiac monitoring, or 24-hour Holter ECG; (2) patients without evidence of AF lasting ≥ 30 seconds but with nonsustained AF on 24-hour Holter ECG; and (3) patients without any duration of AF by ECG, cardiac monitoring, and 24-hour Holter ECG. For this purpose, age, sex, stroke risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, coronary artery disease, prior history of transient ischemic attack and stroke, current smoking), admission National Institute of Health Stroke Scale score, and stroke pathogenesis were determined in all patients. All patients underwent a thorough evaluation regarding the intracranial and extracranial vasculature (either by magnetic resonance angiography, computed tomography angiography, or carotid/vertebral/transcranial Doppler studies) as part of the standard of care in our institution. The Causative Classification of Stroke system was used for etiologic subtyping¹⁷; as per the purposes of the study, which basically aims to determine whether nonsustained AF is equivalent to paroxysmal or persistent AF, the

presence or absence of AF episodes <30 seconds was not included into the classification algorithm. In addition, where available, we collected information regarding left ventricular ejection fraction, left atrial diameter, and admission brain natriuretic peptide levels from patient charts. If the null hypothesis tested in the study (nonsustained AF~persistent/paroxysmal AF) is correct, one would expect no significant differences in clinical and laboratory features between nonsustained AF and persistent/paroxysmal AF groups, while both these groups would differ greatly from the group of patients with no AF. Concordantly, the prevalence of nonsustained AF would be higher among the otherwise cryptogenic patients, in comparison with patients with apparent causes of stroke.

Comparison of Imaging Stroke Features

These analyses were restricted to patients with MRI obtained within 72 hours of symptom onset. The purpose of this analysis was to compare imaging stroke features across 3 groups of patients: (1) patients with persistent/paroxysmal AF determined either by history, conventional ECG, inpatient cardiac monitoring, or 24-hour Holter ECG; (2) patients with cryptogenic stroke and nonsustained AF on 24-hour Holter ECG; and (3) patients with cryptogenic stroke and no evidence of any duration of AF on 24-hour Holter ECG. Patients with persistent/paroxysmal AF and a concomitant stroke pathogenesis (like large artery atherosclerosis, small artery occlusion) or cardiac pathology (like prosthetic valve disease, rheumatic valve disease) were left out of these analyses as these additional pathologies might potentially interfere with lesion patterns on MRI. The initial set of comparisons among these 3 groups focused on the prevalence of imaging and angiographic features suggestive of cerebral embolism. These features included the number of acute ischemic lesions, presence of isolated acute cortical lesions, and simultaneous acute ischemic lesions in multiple arterial territories on admission DWI, angiographic evidence of cutoff or recanalization on magnetic resonance angiography or computed tomographic angiography studies, and chronic territorial infarcts (excluding deep infarcts suggestive of small vessel disease) on T2W or FLAIR images, and were determined by consensus agreement between an experienced neuroradiologist and stroke neurologist. In the second stage, admission DWI of all patients were coregistered to MNI152 T1 template using the FSL-FLIRT (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software [FSL, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl] Linear Image Registration Tool).^{18,19} After coregistration, acute ischemic lesions on DWI were outlined using a semiautomated segmentation algorithm (MRICro software; University of Nottingham, UK, www.mricro.com) to create a region of interest masks. In addition to calculation of admission DWI lesion volumes, these region of interests in each group were used to calculate group-wise lesion distribution probability maps by the add and divide commands in FSL. The randomize command was then used to perform voxel-wise comparisons of lesion distributions among these 3 groups of patients.¹⁹ All image analyses were performed while blinded to clinical information of patients. Similar to the analyses mentioned above focusing on clinical stroke features, the null hypothesis of the study would be rejected if imaging features differed significantly between patients with nonsustained AF and persistent/paroxysmal AF.

Numeric variables are expressed as median (interquartile range) and categorical variables as n (%). Kruskal-Wallis and Mann-Whitney *U* tests were used to assess the difference between numeric variables, and χ^2 test to assess differences with respect to categorical variables among study groups. A multinomial regression model was performed to assess clinical characteristics independently associated with the 3 study groups (no AF, nonsustained AF, and persistent/paroxysmal AF) which constituted the dependent variable in this multivariate model; baseline demographic and clinical characteristics (age, sex, history of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, coronary artery disease, prior stroke and transient ischemic attack, current smoking) were included in the model as independent variables. Nonsustained AF group comprised the reference category in the model. A *P*<0.05 was considered statistically significant. SPSS version 16.0 was used for statistical analyses.

Results

The study population consisted of 611 patients; 239 (39%) of these patients had evidence of persistent or paroxysmal AF (≥ 30 seconds) detected either by ECG, inpatient routine cardiac monitoring, or 24-hour Holter ECG. On the other hand, 126 (21%) patients had no arrhythmia on ECG or cardiac monitoring, while episodes of AF lasting < 30 seconds were present on 24-hour Holter monitoring. The remaining 246 (40%) patients had no documented episode of AF, regardless of duration, on ECG, cardiac monitoring, and 24-hour Holter monitoring. Holter monitoring was performed after a median (interquartile range) delay of 12 (7–18) days after the onset of stroke symptoms.

Table 1 summarizes the clinical and laboratory features of the study cohort. Overall, patients with nonsustained AF exhibited an intermediary phenotype between patients with persistent/paroxysmal AF and without AF. The mean patient age, prevalence of female sex, hypertension, coronary artery disease, and prior history of stroke demonstrated a sequential stepwise increase from no-AF group to nonsustained AF group and finally to persistent/paroxysmal AF group ($P=0.023$ for history of stroke and $P<0.001$ for the remaining). A similar but inverse relationship was present with respect to hyperlipidemia ($P=0.002$) and current smoking ($P<0.001$).

In multivariate analysis, younger (odds ratio [OR] 0.5 per decade, 95% confidence interval [CI], 0.4–0.6; $P<0.001$) and male (OR, 1.7; 95% CI, 1.0–2.8; $P=0.038$) patients were more likely to exhibit no-AF phenotype in comparison to nonsustained AF. On the other hand, female patients (OR, 1.8; 95% CI, 1.1–2.9; $P=0.013$) and those with coronary artery disease (OR, 1.9; 95% CI, 1.1–3.0; $P=0.013$) were more likely to have persistent/paroxysmal AF. In addition, current smoking (OR, 0.4; 95% CI, 0.2–0.8; $P=0.013$) and hyperlipidemia (OR, 0.5; 95% CI, 0.3–0.8; $P=0.007$) were factors significantly and negatively associated with persistent/paroxysmal AF in comparison to nonsustained AF (Figure 1). Patients with persistent/paroxysmal AF had more severe strokes when compared with patients with nonsustained AF or no AF ($P<0.001$). The median (interquartile range) left ventricular ejection fraction and left atrial diameter were 60% (50–64) and 43 mm (38–49), 61% (55–65) and 37 mm (35–40), and 64% (60–67) and 35 mm (32–38) in patients with persistent/paroxysmal AF, nonsustained AF, and no AF, respectively ($P<0.001$). Among patients with an admission plasma brain natriuretic peptide level available, there was again a sequential distribution, with highest levels observed in persistent/paroxysmal AF patients and lowest levels in patients without any AF ($P<0.001$). The distribution of stroke subtypes differed significantly between

Table 1. Comparison of Clinical Stroke Features and Laboratory Findings Among Patients With Persistent/Paroxysmal AF, Nonsustained AF and No AF

	Group I: Persistent/ Paroxysmal AF (n=239)	Group II: Nonsustained AF (n=126)	Group III: No AF (n=246)	P Overall (Group I vs II vs III)	P Post Hoc1 (Group I vs II)	P Post Hoc2 (Group II vs III)
Age (median, IQR); years	75 (66–80)	71 (64–77)	60 (47–68)	<0.001	0.009	<0.001
Female sex	62%	46%	35%	<0.001	0.005	0.031
Hypertension	87%	80%	66%	<0.001	0.106	0.005
Diabetes mellitus	30%	30%	31%	0.983	0.929	0.948
Coronary artery disease	44%	33%	27%	<0.001	0.029	0.286
Hyperlipidemia	34%	47%	50%	0.002	0.020	0.613
Prior history of TIA	13%	16%	15%	0.576	0.380	0.915
Prior history of stroke	30%	27%	20%	0.023	0.530	0.100
Current smoking	8%	21%	37%	<0.001	<0.001	0.002
Admission NIHSS (median, IQR)	8 (2–16)	4 (1–9)	3 (1–7)	<0.001	<0.001	0.220
CCS stroke subtype						
Large artery atherosclerosis	8%	30%	27%			
Cardioaortic embolism	69%	6%	7%			
Small artery occlusion	1%	11%	9%	<0.001	<0.001	0.314
Other causes	2%	10%	17%			
Undetermined—cryptogenic	0%	32%	35%			
Undetermined—unclassified/ incomplete evaluation	10%	10%	6%			
Left ventricular ejection fraction (median, IQR)*; %	60% (50%–64%)	61% (55%–65%)	64% (60%–67%)	0.001	0.016	0.024
Left atrium diameter (median, IQR)*; mm	43 (38–49)	37 (35–40)	35 (32–38)	<0.001	<0.001	<0.001
Plasma brain natriuretic peptide (median, IQR)†; pg/mL	445 (239–911)	125 (85–275)	54 (26–146)	<0.001	<0.001	<0.001

Analyses limited to 532* and 241† patients. AF indicates atrial fibrillation; CCS, Causative Classification of Stroke; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; and TIA, transient ischemic attack.

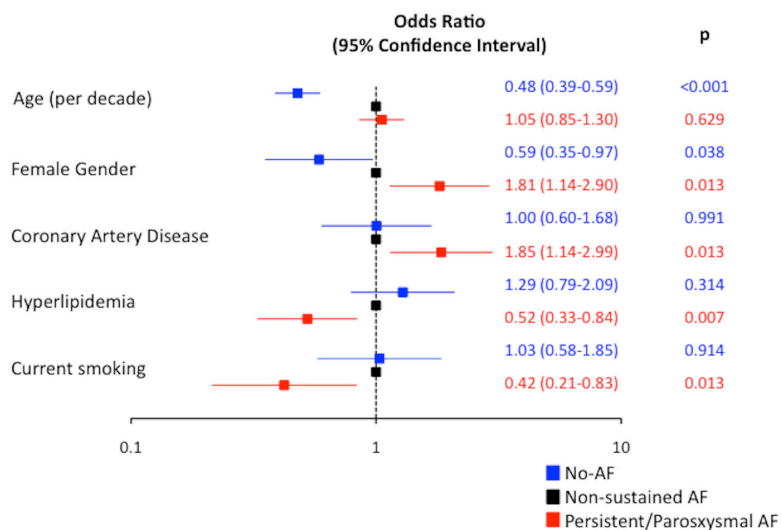


Figure 1. Results of the multivariate model with nonsustained atrial fibrillation (AF) group as the reference category, and persistent/paroxysmal AF and no-AF groups constituting the other dependent variables. Bars show the odds ratio and 95% confidence intervals.

persistent/paroxysmal AF patients and patients in the other 2 categories (Table 1). When the prevalence of nonsustained AF was evaluated among noncardioembolic stroke subtypes, no statistically significant difference was observed ($P=0.445$; Table 2). Specifically, nonsustained AF was not more common among cryptogenic stroke patients, compared with patients with other identified causes of stroke.

Table 3 summarizes the imaging features of patients with persistent/paroxysmal AF and patients with cryptogenic stroke with and without nonsustained AF. The 3 groups were not significantly different with respect to the number of acute ischemic lesions, presence of simultaneous acute lesions in multiple arterial territories, and isolated cortical lesions. On the other hand, patients with persistent/paroxysmal AF had larger acute ischemic lesions on DWI, had more chronic embolic infarcts, and were more likely to have angiographic features suggestive of embolism. In addition, when the presence or absence of any embolic imaging features was evaluated as a composite imaging signature, it was observed that these features were significantly more common among patients with persistent/paroxysmal AF (Table 3). The multivariate model, which took into account clinical features significantly related to type of AF (age, sex, coronary artery disease, hyperlipidemia, current smoking; per prior analyses), showed a significantly higher prevalence of any embolic feature among persistent/paroxysmal AF patients in comparison to nonsustained AF group (OR [95% CI], 2.7 [1.1–6.5]; $P=0.035$). The lesion distribution probability maps of acute ischemic lesions on DWI are shown in Figure 2. No significant difference was present in lesion distributions among cryptogenic stroke patients with

and without nonsustained AF. On the other hand, the distribution pattern was significantly different between patients with persistent/paroxysmal AF and cryptogenic stroke patients without nonsustained AF (Figure 3A), with a propensity for left striatal and insular lesions in the former group. There was also a higher likelihood of left insular lesions when persistent/paroxysmal AF patients were compared with cryptogenic stroke patients with nonsustained AF; however, the significance level was between 0.05 and 0.10 in all of the relevant voxels (Figure 3B).

Discussion

Our findings show that patients with nonsustained AF show an intermediary phenotype with respect to clinical, laboratory, and echocardiographic features in between patients with persistent/paroxysmal AF and no AF. We were not able to demonstrate a selective variability in the prevalence of <30 seconds-long AF episodes among various stroke subtypes. Furthermore, lesion patterns in cryptogenic stroke patients with nonsustained AF resembled to those patients without any AF, while patients with persistent/paroxysmal AF segregated significantly from both of these groups in terms of lesion volume, lesion distribution, and imaging features suggestive of embolism.

Studies performed by various long-term ECG monitoring tools like inpatient cardiac telemetry, Holter ECG, and external or implantable loop recorders have shown that a new diagnosis of AF can be established in up to 28% of patients presenting with ischemic stroke.^{4-9,20,21} Nonetheless, most of these studies, which show significant variation in terms of type, timing, and duration of monitoring; ECG analysis algorithm; and patient cohort characteristics, generally focus on the detection of AF episodes lasting ≥ 30 seconds, which is well known to alter the therapeutic management plan once if identified. On the other hand, knowledge is limited regarding the role of brief episodes of AF in the ischemic stroke setting. Outpatient cardiac monitoring studies performed in cryptogenic and noncryptogenic stroke cohorts have revealed that these shorter runs of AF are encountered much more commonly than the conventional, ≥ 30 -second-lasting AF episodes.^{10,22-24} The yield of 24-hour Holter ECG was 2% in terms of detecting ≥ 30 -second-lasting

Table 2. Prevalence of Nonsustained AF Among Noncardioembolic Stroke Subtypes

Large artery atherosclerosis (n=123)	31%
Small artery occlusion (n=37)	38%
Other causes (n=59)	22%
Cryptogenic causes (n=125)	32%
Unclassified causes (n=37)	24%

$P=0.445$. AF indicates atrial fibrillation.

Table 3. Comparison of Imaging Features Among Patients With Persistent/Paroxysmal AF and Cryptogenic Stroke

	Group I: Patients With Persistent/Paroxysmal AF (n=102)	Group II: Patients With Cryptogenic Stroke and With Nonsustained AF (n=38)	Group III: Patients With Cryptogenic Stroke and Without Nonsustained AF (n=80)	P Overall (Group I vs II vs III)	P Post Hoc1 (Group I vs II)	P Post Hoc2 (Group II vs III)
Number of acute ischemic lesions (median, IQR)	3 (1–6)	3 (1–8)	3 (1–6)	0.879	0.934	0.786
Simultaneous acute lesions in multiple arterial territories	21%	18%	18%	0.865	0.776	0.903
Isolated acute cortical lesions	20%	29%	20%	0.455	0.237	0.280
Angiographic evidence of cutoff or recanalization	42%	29%	20%	0.003	0.120	0.280
Chronic embolic infarcts	47%	32%	28%	0.019	0.100	0.648
Any embolic feature	85%	68%	61%	0.001	0.030	0.449
DWI lesion volume (median, IQR)	21.2 (5.2–66.9) mL	7.0 (2.5–35.3) mL	7.6 (1.2–30.5) mL	0.008	0.035	0.674

AF indicates atrial fibrillation; DWI, diffusion-weighted imaging; and IQR, interquartile range.

paroxysmal AF episodes in our cohort, while 31% of patients undergoing Holter monitoring had <30-second-lasting episodes (data not shown). In terms of clinical characteristics, prior studies that involved patients with nonsustained AF generally have not evaluated them as separate cohorts, but rather combined them with group of patients that had longer durations of AF; their findings highlight that patients with any duration of AF are more likely to be older^{10,24} and have a history of diabetes mellitus¹⁰ compared with patients devoid of AF. Our study, which not only includes the largest cohort of patients with brief durations of AF reported in the literature, but also analyzes them separately from patients with longer durations of AF, suggests that combining patients with short and long durations of AF might not be entirely a correct approach. Demographic, clinical, and laboratory features that are well known to be related to the interplay between ischemic stroke and AF are more commonly observed in patients with nonsustained AF with respect to patients with normal findings on Holter monitoring, but are still not as common as those observed in longer durations of AF.^{25–27} All these findings fit well into the recent observations that short supraventricular runs designate initial stages of left atrial remodeling and therefore are a predictor of future AF.^{12,13}

Leaving aside the prognostic value in predicting conversion into persistent AF, the more critical question is whether nonsustained AF plays a similar role in stroke pathophysiology like its persistent or paroxysmal equivalents. One way to answer this question might be to assess the presence of nonsustained AF in various stroke subtypes and look for a higher prevalence of this arrhythmia in cryptogenic strokes. In concordance with this hypothesis, the yield of long-term rhythm monitoring for conventionally defined AF episodes lasting ≥ 30 seconds is higher in patients with cryptogenic stroke, suggesting that ≥ 30 -second AF episodes are causally linked to the ischemic event and underlie the otherwise cryptogenic pathophysiology in a proportion of these patients.²¹ However, this is not the case for nonsustained AF; neither our findings, nor previous reports in the literature,²⁴ were able to identify a higher rate of nonsustained AF episodes in cryptogenic stroke patients. An alternative clue regarding the pathogenic role of nonsustained AF might come from analyses involving imaging features of patients with stroke; the identification of embolic stroke features and characteristic lesion patterns in these patients might provide the missing link between nonsustained AF and ischemic stroke pathophysiology. Some of

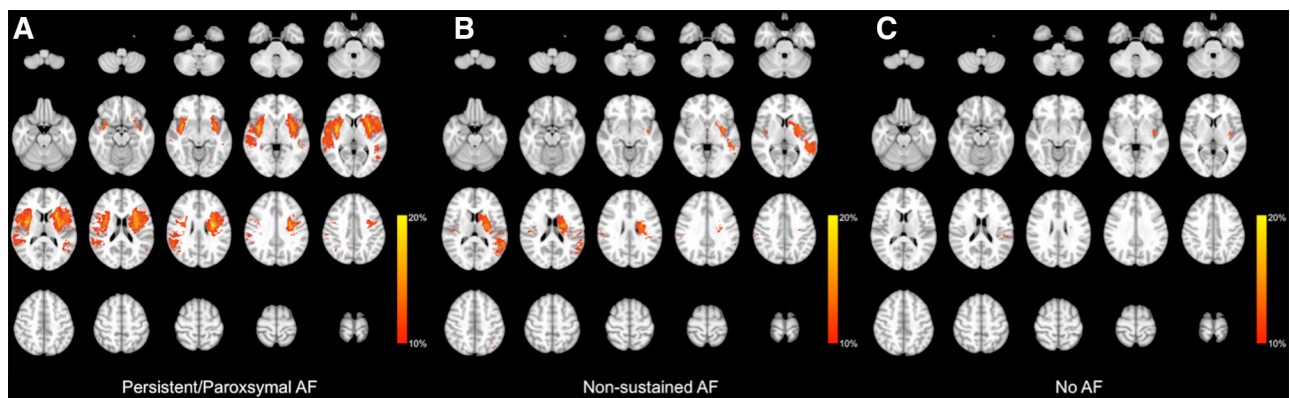


Figure 2. The lesion distribution probability maps of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in patients with persistent/paroxysmal atrial fibrillation (AF; **A**), cryptogenic stroke with nonsustained AF (**B**), and cryptogenic stroke without nonsustained AF (**C**). Highlighted regions signify voxels with acute ischemic lesions present in >10% of patients.

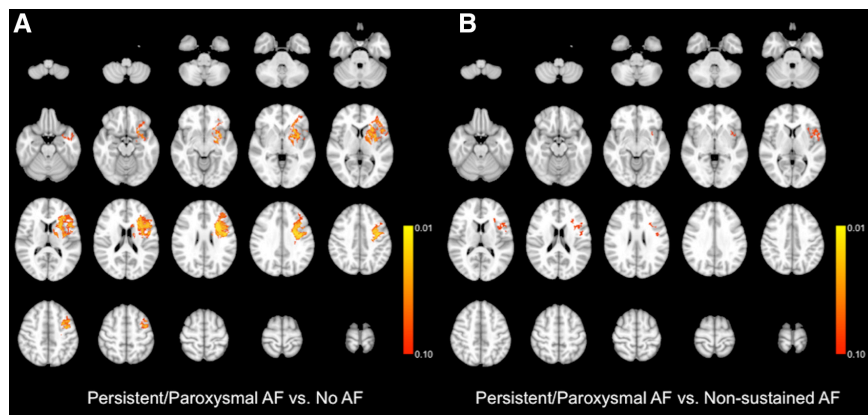


Figure 3. Voxel-wise comparison of lesion distribution probability maps among patients with persistent/paroxysmal atrial fibrillation (AF) vs cryptogenic stroke without nonsustained AF (A), and patients with persistent/paroxysmal AF vs cryptogenic stroke with nonsustained AF (B). Highlighted regions signify voxels that are more commonly involved in patients with persistent/paroxysmal AF with a $P < 0.10$.

the previous studies, not independently analyzing patients with <30 - and ≥ 30 -second-long AF, have suggested that a new diagnosis on AF on prolonged monitoring was related to anterior circulation infarcts,⁵ and acute cortical and chronic infarcts on computerized tomography or MRI,²³ while others were not able to identify any difference in terms of lesion topography.^{10,24} Our analyses which separately evaluated patients with nonsustained and persistent/paroxysmal AF have shown that lesion patterns in nonsustained AF did not resemble those patterns in patients with longer durations of AF. Presence of imaging and angiographic features suggestive of embolism and distribution of acute ischemic lesions were not significantly different between patients with and without nonsustained AF. Therefore, neither the analyses focusing on the distribution of nonsustained AF among various stroke subtypes nor the stroke-related imaging features were supportive of an exact similarity between nonsustained AF and persistent/paroxysmal AF in ischemic stroke. These findings can be considered as concordant with previous reports suggesting that left atrial stunning, the inciting event of atrial appendicular thrombus formation, is relatively uncommon before 15 to 20 minutes after the onset of AF episode.²⁸

Several limitations of our study merit consideration. An inherent selection bias is unavoidable because of the retrospective nature of the study; although it is a standard of care to perform Holter monitoring to all stroke patients with no apparent AF on ECG or inpatient rhythm monitoring (regardless of the presence or absence of alternative stroke pathogenesis), there were still patients that were not able to undergo Holter monitoring because of various reasons like early mortality, physician discretion, and early discharge with loss to follow-up. There were however no significant differences in terms of age and baseline cardiovascular risk factors among patients with and without Holter monitoring. Excluded patients primarily resembled those patients with no evidence of AF on Holter monitoring, except for a higher number of patients with cryptogenic stroke in the latter group. This variability might hinder the applicability of our analyses regarding the relationship between stroke pathogenesis and nonsustained AF to the general stroke population. Another source of selection bias arose from the restriction of imaging analyses to patients who had undergone MRI within 72 hours of symptom onset. Nonetheless, none of the demographic and clinical variables, including admission

stroke severity—which is closely related to lesion volume and location—differed substantially between patients with and without MRI. The presence or absence of nonsustained AF was defined per 24-hour Holter monitoring; it is highly probable that runs of AF lasting either <30 or ≥ 30 seconds would be detected in a certain amount of these patients if they were monitored for longer durations or by other tools. Still, 24-hour Holter monitoring is the most widely available ambulatory monitoring tool, and we therefore think that our approach reflects the everyday clinical practice. We only evaluated left atrial diameter and left ventricular ejection fraction as echocardiographic parameters in our study; however, many other measures of left atrium function determined either by transthoracic or transesophageal echocardiography are gaining importance in predicting AF and the associated stroke risk,^{29,30} and therefore should also be studied in this context. Finally, our analyses comparing lesion distribution probability maps have shown a borderline difference between persistent/paroxysmal AF and nonsustained AF patients, and no difference between nonsustained AF and no-AF patients; although the size of patient groups was considerably sufficient for voxel-wise analyses, future studies performed with larger number of patients might identify additional disparities in lesion patterns that could have been missed in our study.

In conclusion, our findings suggest that clinical and imaging characteristics observed in patients with nonsustained AF do not entirely resemble patterns observed in patients with longer durations of AF. Because of the retrospective nature of the study and absence of a control group, these findings should be considered as hypothesis generating at best, and not be used to refute the causative role of nonsustained AF in stroke. For now, these findings, together with the already published literature, can be interpreted such that patients with ischemic stroke and nonsustained AF should be followed up closely for conversion to persistent AF, but may not necessarily need to be treated as patients with persistent/paroxysmal AF in terms of stroke prophylaxis. Considering the possible rise in recognition of these arrhythmias in the near future by advances in heart rhythm monitoring technologies and their ease of accessibility, we definitely need further studies to clarify the causative role of nonsustained AF during ischemic stroke and how they should be handled regarding secondary stroke prevention.

Sources of Funding

Dr Arsava received financial support from Turkish Academy of Sciences as part of Young Scientists Award Program (GEBIP).

Disclosures

None.

References

- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115–1119. doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183–187.
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2156–2161. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.076.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467–2477. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
- 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. doi: 10.1161/01.STR.0000131269.69502.d9.
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2935–2940. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478685.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478–2486. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
- Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology*. 2013;80:1546–1550. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
- 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;71:1696–1701. doi: 10.1212/01.wnl.0000325059.86313.31.
- Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; European Cardiac Arrhythmia Society; American College of Cardiology; American Heart Association; Society of Thoracic Surgeons. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2007;9:335–379. doi: 10.1093/europace/eum120.
- Kochhäuser S, Dechering DG, Dittrich R, Reinke F, Ritter MA, Ramtin S, et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke*. 2014;45:884–886. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003788.
- Glutzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al; MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107:1614–1619. doi: 10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45.
- Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:241–248. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x.
- Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, et al; Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1913–1920. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.044.
- Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, et al; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011;42:1768–1770. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609297.
- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38:2979–2984. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002;17:825–841.
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012;62:782–790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- 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 multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357–3364. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
- Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation*. 2011;124:477–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029801.
- Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke*. 2012;43:2788–2790. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665844.
- Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2010;41:2596–2600. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570382.
- 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. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.013.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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.
- Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihos CC, Markou V, Alexanian IP, et al. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2009;98:101–106. doi: 10.1007/s00392-008-0728-8.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–2870.
- Sparks PB, Jayaprakash S, Mond HG, Vohra JK, Grigg LE, Kalman JM. Left atrial mechanical function after brief duration atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:342–349.
- Warraich HJ, Gandhavadi M, Manning WJ. Mechanical discordance of the left atrium and appendage: a novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45:1481–1484. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004800.
- Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9:1045–1051. doi: 10.1111/ijs.12268. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijs.12268/pdf>. Accessed September 22, 2014.

Ischemic Stroke Phenotype in Patients With Nonsustained Atrial Fibrillation

Ethem M. Arsava, Demet F. Bas, Enver Atalar, Arzu C. Has, Kader K. Oguz and Mehmet A. Topcuoglu

Stroke. 2015;46:634-640; originally published online January 29, 2015;
doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006396

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/46/3/634>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2015/01/29/STROKEAHA.114.006396.DC1>
<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2016/04/06/STROKEAHA.114.006396.DC2>
<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2016/04/06/STROKEAHA.114.006396.DC3>
<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2016/04/10/STROKEAHA.114.006396.DC4>

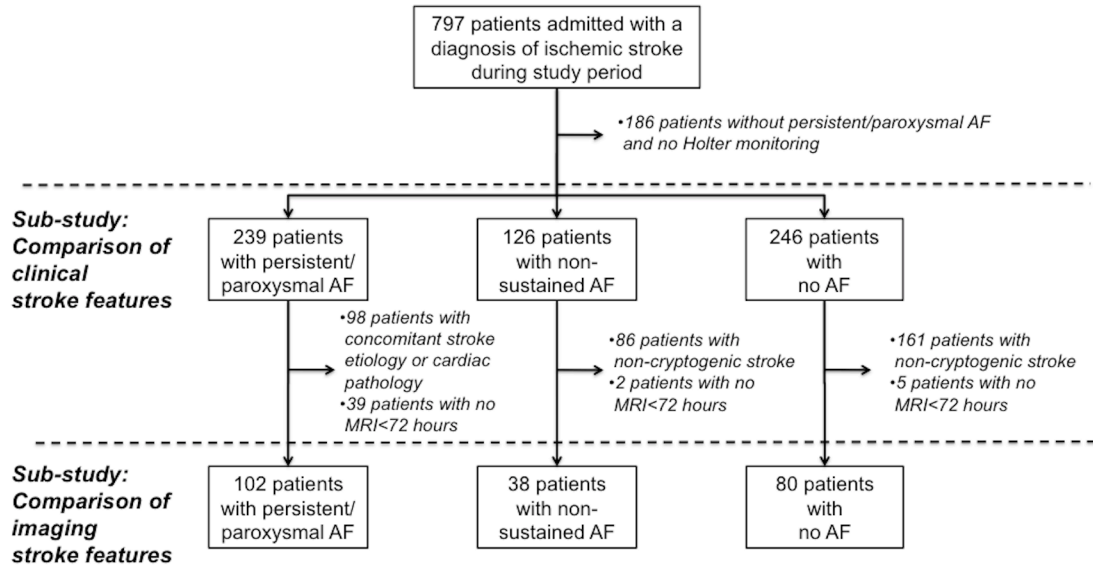
Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental figure I:



Supplemental Figure Legends:

Supplemental figure 1: Study inclusion and exclusion flowchart.

Abstract

非持続性心房細動患者における虚血性脳卒中の表現型

Ischemic Stroke Phenotype in Patients With Nonsustained Atrial Fibrillation

Ethem M. Arsava, MD¹; Demet F. Bas, MD¹; Enver Atalar, MD, et al.¹ Department of Neurology; and ² Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey.

背景および目的：携帯型心電計が広く使用されるようになり、持続性および発作性心房細動 (AF) などの高リスクの不整脈の検出率が高くなっただけでなく、短時間持続する (< 30 秒) 不規則な上室性頻拍などの異常を同定することも可能になった。虚血性脳卒中の表現型を知ることは、このような非持続性のエピソードが持続性および発作性のエピソードと同様に脳卒中の病態生理に関与するかどうかを解明するのに有益と考える。

方法：虚血性脳卒中患者の連続症例で非持続性 AF 患者 (n = 126) の臨床的特性と画像的特性を後ろ向きに検討した。非持続性 AF は上室性頻拍性不整脈が < 30 秒間持続し、24 時間ホルター心電図で RR 間隔が不規則なものと定義し、持続性・発作性 AF 患者 (n = 239) および非 AF 患者 (n = 246) と比較した。

結果：持続性・発作性 AF 患者と非持続性 AF 患者は、女性の患者数が多い [オッズ比 (95% 信頼区間) : 1.8 (1.1

~ 2.9)], 冠動脈疾患 [1.9 (1.1 ~ 3.0)] と塞栓像の有病率が高い [2.7 (1.1 ~ 6.5)] こと、および喫煙 [0.4 (0.2 ~ 0.8)] と高脂血症 [0.5 (0.3 ~ 0.8)] の頻度が低いことで有意に異なっていた。一方、非 AF 患者は非持続性 AF 患者と比べて若年で [年代毎に 0.5 (0.4 ~ 0.6)], 男性の方が多かった [1.7 (1.0 ~ 2.8)]。非持続性 AF の有病率は原因不明か否かにかかわらず脳卒中患者では同様であった (32% 対 29%)。ボクセル解析による病巣分布確率マップ (lesion probability maps) の比較では、非持続性 AF を有する原因不明の脳卒中患者と非持続性 AF が原因不明の脳卒中患者に有意差は認められなかった。

結論：非持続性 AF 患者の臨床特性は、持続性・発作性 AF 患者と非 AF 患者の中間の表現型であった。また、画像的特性は長期間 AF を有する患者で認められたパターンとは全く異なっていた。

Stroke 2015; 46: 634-640. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006396.

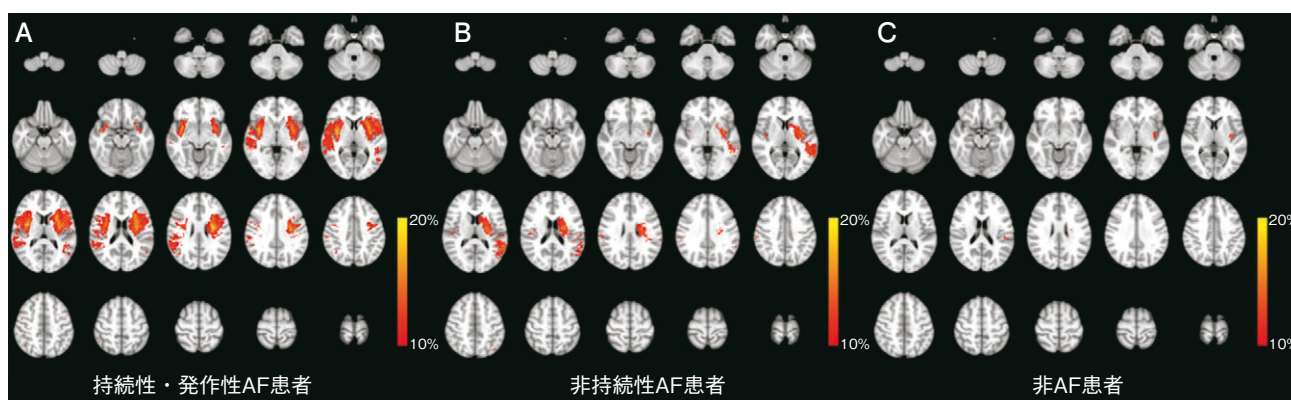


図 2 持続性・発作性心房細動 (AF) 患者 (A), 非持続性 AF のある原因不明の脳卒中患者 (B), および非持続性 AF が原因不明の脳卒中患者 (C) の拡散強調画像上で認められた急性虚血性病変の病巣分布確率マップ。強調表示した範囲は > 10% の患者に認められた急性虚血性病変のボクセルを示す。

Abstract 14

비지속성 심방세동 환자의 허혈뇌졸중의 임상양상

Ischemic Stroke Phenotype in Patients With Nonsustained Atrial Fibrillation

Ethem M. Arsava, MD; Demet F. Bas, MD; Enver Atalar, MD; Arzu C. Has, BSc; Kader K. Oguz, MD; Mehmet A. Topcuoglu, MD

(Stroke. 2015;46:634-640.)

Key Words: atrial fibrillation ■ electrocardiography, ambulatory ■ magnetic resonance imaging

배경과 목적

활동 심장 모니터링의 광범위한 사용은 지속성 또는 발작성 심방세동(atrial fibrillation, AF)과 같은 고위험 부정맥의 발견을 증가시킬 뿐 아니라, 30초 미만으로 짧게 지나가는 불규칙 심실상빈맥과 같은 이상의 발견도 가능하게 한다. 허혈뇌졸중의 표현형이, 아마도 이들 비지속성(nonsustained) 사건이 지속성 또는 발작성 심방세동과 같이 뇌졸중의 병태생리학에 비슷한 역할을 하는지 여부를 이해하는데 도움이 될 것이다.

방법

허혈뇌졸중 환자를 연속적으로 포함시킨 시리즈에서, 후향적으로 비지속성 AF (n=126)와 관련된 임상, 영상 특성을 분석하였다. 비지속성 AF는 24시간 홀터 모니터링에서 RR 간격이 불규칙한 심실상성 부정빈맥이 30초 미만으로 지속되는 경우로 정의하였다. 이들 환자를 지속성/발작성 AF 환자(n=239)와 AF가 없는 환자(n=246)와 비교하였다.

결과

지속성/발작성 AF 환자는 비지속성 환자보다 여성이 많았

고(OR [95% CI], 1.8 [1.1-2.9]), 관상동맥질환이 많았으며(1.9 [1.1-3.0]), 영상의 색전성 병변이 많았다(2.7 [1.1-6.5]). 또한 흡연비율은 낮았고(0.4 [0.2-0.8]), 고지질혈증이 적었다(0.5[0.3-0.8]). 반대로 AF가 없는 환자가 비지속성 AF 환자보다 더 젊었고(0.5 [0.4-0.6] per decade), 남성이 더 많았다(1.7 [1.0-2.8]). 비지속성 AF의 유병률은 원인불명(cryptogenic)이나 비특발성 뇌졸중에서 비슷했다(32% versus 29%). 원인불명 뇌졸중 환자에 비지속성 AF의 유무를 Voxel-wise comparison of lesion probability maps를 이용해서 비교했을 때 유의한 차이가 없었다.

결론

비지속성 AF 환자의 임상 특성은 지속성/발작성 AF 환자와 AF가 없는 환자의 중간 표현형으로 보였다. 더구나, 영상적 특성은 좀더 긴 시간 동안 지속되는 AF 환자에서 관찰되는 양상과 전혀 비슷하지 않았다.

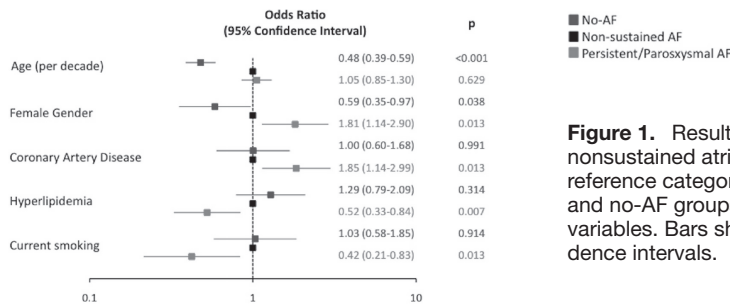


Figure 1. Results of the multivariate model with nonsustained atrial fibrillation (AF) group as the reference category, and persistent/paroxysmal AF and no-AF groups constituting the other dependent variables. Bars show the odds ratio and 95% confidence intervals.

Table 3. Comparison of Imaging Features Among Patients With Persistent/Paroxysmal AF and Cryptogenic Stroke

	Group I: Patients With Persistent/Paroxysmal AF (n=102)	Group II: Patients With Cryptogenic Stroke and With Nonsustained AF (n=38)	Group III: Patients With Cryptogenic Stroke and Without Nonsustained AF (n=80)	P Overall (Group I vs II vs III)	P Post Hoc1 (Group I vs II)	P Post Hoc2 (Group II vs III)
Number of acute ischemic lesions (median, IQR)	3 (1-6)	3 (1-8)	3 (1-6)	0.879	0.934	0.786
Simultaneous acute lesions in multiple arterial territories	21%	18%	18%	0.865	0.776	0.903
Isolated acute cortical lesions	20%	29%	20%	0.455	0.237	0.280
Angiographic evidence of cutoff or recanalization	42%	29%	20%	0.003	0.120	0.280
Chronic embolic infarcts	47%	32%	28%	0.019	0.100	0.648
Any embolic feature	85%	68%	61%	0.001	0.030	0.449
DWI lesion volume (median, IQR)	21.2 (5.2-66.9) mL	7.0 (2.5-35.3) mL	7.6 (1.2-30.5) mL	0.008	0.035	0.674

AF indicates atrial fibrillation; DWI, diffusion-weighted imaging; and IQR, interquartile range.

Фенотип ишемического инсульта у пациентов с неустойчивой фибрилляцией предсердий

Источник: E.M. Arsava, D.F. Bas, E. Atalar, A.C. Has, K.K. Oguz, M.A. Topcuoglu. Ischemic stroke phenotype in patients with nonsustained atrial fibrillation. Stroke 2015;46:3:634–640.

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, and Department of Radiology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey and National Magnetic Resonance Research Center, Bilkent University, Ankara, Turkey.

Дополнительные данные доступны on-line по адресу: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.114.006396/-/DC1>

Предпосылки и цель исследования. Широкое использование кардиомониторинга в амбулаторных условиях привело не только к повышению уровня диагностики аритмий с высокой степенью риска, таких как постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (ФП), но также способствовало обнаружению других аберраций, таких как кратковременные (<30 секунд) нерегулярные пробежки суправентрикулярной тахикардии. Определение фенотипа ишемического инсульта может быть полезным для понимания роли эпизодов неустойчивой ФП в патофизиологии инсульта. **Методы.** У произвольно отобранных пациентов с ишемическим инсультом провели ретроспективное изучение клинических и визуализационных особенностей, связанных с наличием неустойчивой ФП (n=126). Критерием ФП явилось выявление по результатам суточного холтеровского мониторирования эпизодов суправентрикулярной тахикардии с нерегулярными интервалами RR продолжительностью <30 секунд. Затем эти характеристики сравнили с характеристиками пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП (n=239) и без ФП (n=246). **Результаты.** В отличие от пациентов с неустойчивой ФП среди пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП чаще встречались женщины (отношение шансов 1,8, 95% доверительный интервал 1,1–2,9), более распространенным сопутствующим заболеванием была ишемическая болезнь сердца (1,9 [1,1–3,0]). У этих пациентов чаще развивались тромбоземболические осложнения (2,7 [1,1–6,5]), но среди них было меньше курильщиков (0,4 [0,2–0,8]) и лиц с гиперлипидемией (0,5 [0,3–0,8]). Пациенты без ФП были моложе (0,5 [0,4–0,6] на десять лет) и чаще мужского пола (1,7 [1,0–2,8]) по сравнению с пациентами с неустойчивой ФП. Распространенность неустойчивой ФП практически не отличалась у пациентов с криптогенным и некриптогенным инсультами (32% vs 29%). При повоксельном сравнении вероятностных карт поражения выявили отсутствие значимого различия между пациентами с криптогенным инсультом с и без неустойчивой ФП. **Выводы.** Клинические особенности пациентов с неустойчивой ФП представляют собой промежуточный фенотип между пациентами с постоянной/пароксизмальной ФП и без ФП. Кроме того, визуализационные особенности не полностью отражают характер поражения, наблюдаемый у пациентов с более длительными эпизодами ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), электрокардиография, амбулатория (electrocardiography, ambulatory), магнитно-резонансная томография (magnetic resonance imaging)

Считается, что при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (ФП) риск развития ишемического инсульта (ИИ) аналогичен таковому при постоянной форме [1, 2]. Нет различий в алгоритме ведения с точки зрения выбора целесообразного режима применения антитромботических препаратов при этих типах ФП [3]. Широкое использование кардиомониторинга в амбулаторных условиях [4–6], наряду с усовершенствованием имплантируемых устройств [7–9] и алгоритмов распознавания аритмии, привело не только к повышению уровня диагностики предсердных тахикардий с высокой степенью риска, таких как постоянная и пароксизмальная формы ФП, но также способствовало обнаружению других аберраций, таких как кратковременные (<30 секунд) нерегулярные пробежки суправентрикулярной тахикардии у пациентов с ИИ [10]. Несмотря на сходство с ФП, эти ритмы нельзя формально классифицировать как пароксизмальную ФП из-за их неустойчивого характера [11]. Еще более важно то, что несмотря на известную предсказательную ценность в отношении будущей трансформации в хроническую ФП [12, 13], в настоящее время неизвестно, играют ли эпизоды неустойчивой ФП

такую же роль в патофизиологии инсульта, как постоянная и пароксизмальная ФП. В ранее проведенных исследованиях выявили тесную связь между наличием ФП и развитием эмболических осложнений. Данные, полученные при расшифровке записей у пациентов с имплантированными кардиостимуляторами, демонстрируют повышение риска развития эмболии при продолжительности эпизода ФП >5 минут, с дальнейшим повышением риска при продолжительности эпизода >24 часов [13–16]. Эта информация, однако, не дает ответа на вопрос, провоцируют ли краткосрочные эпизоды аритмии образование внутрисердечных тромбов, тем самым приводя к развитию эмболических осложнений в дальнейшем.

Идеальным подходом к пониманию патофизиологической роли неустойчивой ФП при инсульте является проведение проспективных популяционных исследований, в которых риск развития ИИ сравнивают между группами пациентов с и без аритмии. До тех пор, пока такая информация не появится в литературе, некоторые данные, полученные посредством изучения фенотипа инсульта, могут быть полезны в получении предварительных ответов на указанный выше вопрос. Если, действительно, неустойчивая ФП играет роль аналогичную постоянной или пароксизмальной ФП в риске развития инсульта, то разумно предположить, что фенотипические особенности,

такие как факторы риска развития инсульта, патогенез инсульта и характер поражений, не будут существенно отличаться у пациентов с эпизодами неустойчивой и более длительными эпизодами ФП. В связи с этим в настоящем исследовании определили клинические и визуализационные особенности пациентов с ИИ и эпизодами неустойчивой ФП, выявленными при проведении суточного холтеровского мониторирования, и сравнили их с особенностями пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП и без ФП с целью получения некоторого представления о патофизиологической роли неустойчивой ФП при ИИ.

■ МЕТОДЫ

Провели ретроспективный анализ данных пациентов с ИИ, поступавших на лечение в центр высокоспециализированной медицинской помощи в течение 3 лет. Анализы были ограничены данными пациентов, которым проводили суточное холтеровское мониторирование для определения патогенеза инсульта. Кроме того, в исследование включили пациентов с инсультом и подтвержденной постоянной пароксизмальной ФП или впервые диагностированной ФП при проведении ЭКГ или мониторинга сердечного ритма во время госпитализации. Для проведения анализа визуализационных особенностей использовали данные пациентов, которым выполнили МРТ в течение 72 часов после появления симптомов. Блок-схема процесса включения и исключения пациентов в исследовании представлена на рис. 1 в дополнительных данных *on-line*. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике.

Суточное холтеровское мониторирование проводили с использованием 3-электродного регистрирующего устройства в стандартных и одинаковых условиях у всех пациентов (LifecardCF, Spacelabs Healthcare, Вашингтон, США). Наличие суправентрикулярных пробежек, состоящих из не менее 3 сердечных сокращений продолжительностью <30 секунд, с нерегулярными интервалами RR и без очевидных зубцов P считали эпизодами неустойчивой ФП. Более длительные, самопроизвольно купирующиеся пробежки фибрилляции считали эпизодами пароксизмальной ФП. Оценка результатов холтеровского мониторирования в первую очередь была основана на оригинальных клинических отчетах и повторных изучениях данных ЭКГ, представленных на закрытом итоговом докладе. МР-исследование, проведенное на 1,5-Т сканере (MagnetomTIM, Siemens, Эрланген, Германия), включало получение аксиальных T2-взвешенных изображений в последовательности турбо спин-эхо (TR/TE; 3900/100 мс), изображений FLAIR (TR/TE/TI; 8900/100/2000 мс) и диффузионно-взвешенных (ДВ-МРТ) изображений (Single Shot Echo Planar, TR/TE; 5100/137 мс; максимум 1000 с/мм²) вместе с изотропными изображениями диффузии и картами коэффициента диффузии, рассчитанными *on-line* сразу после завершения сканирования.

Сравнение клинических особенностей инсульта

Цель анализа заключалась в сравнении клинических особенностей течения инсульта у лиц 3 групп: (1) пациенты с неустойчивой или постоянной/пароксизмальной ФП, подтвержденной данными анамнеза, результатами обычной ЭКГ, результатами кардиомониторинга в стационаре или суточного холтеровского мониторирования; (2) пациенты без доказательств наличия эпизодов ФП продолжительностью ≥30 секунд, но с неустойчивой ФП, по данным суточного холтеровского мониторирования; (3) пациенты без ФП любой продолжительности, по данным обычной ЭКГ, кардиомониторинга и суточного холтеровского мониторирования. У всех пациентов регистрировали данные о возрасте, поле, факторах риска развития инсульта (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, транзиторная ишемическая атака и инсульт в анамнезе, курение), оценку по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения при поступлении, и патогенезу инсульта. Всем пациентам провели полное обследование внутричерепных и экстракраниальных сосудов (магнитно-резонансная ангиография, КТ-ангиография или каротидная /вертебральная/ транскраниальная доплерография) в рамках стандартного обследования, принятого в нашем центре. Для этиологической классификации вариантов инсульта использовали систему Causative Classification of Stroke system [17]; в соответствии с целями исследования, в основном посвященного изучению эквивалентности неустойчивой ФП и пароксизмальной или постоянной ФП, наличие или отсутствие эпизодов ФП продолжительностью <30 секунд не включили в алгоритм классификации. Кроме того, из историй болезни пациентов, по возможности, извлекали данные о фракции выброса левого желудочка, диаметре левого предсердия и уровне натрийуретического пептида при поступлении. Если нулевая гипотеза, проверяемая в исследовании (неустойчивая ФП ~ стойкая/пароксизмальная ФП), верна, не стоит ожидать значимых различий в клинических и лабораторных особенностях между пациентами с неустойчивой ФП и постоянной/пароксизмальной ФП, но будут выраженные различия между этими двумя группами и группой пациентов без ФП. Соответственно, распространенность неустойчивой ФП должна быть выше у пациентов криптогенным инсультом по сравнению с пациентами с очевидными причинами развития инсульта.

Сравнение особенностей данных визуализации при инсульте

Выполняли анализ данных пациентов, которым выполнили МР-исследование в течение 72 часов от момента появления симптомов инсульта. Цель данного анализа заключалась в сравнении визуализационных особенностей очага ишемии в 3 группах пациентов: (1) пациенты с хронической или постоянной/пароксизмальной ФП, подтвержденной данными анамнеза, результатами обычной ЭКГ, результатами кардиомониторинга в стационаре или суточного хол-

теровского мониторинга; (2) пациенты с криптогенным инсультом и наличием неустойчивой ФП, выявленной при проведении суточного холтеровского мониторинга; (3) пациенты с криптогенным инсультом и отсутствием признаков наличия эпизодов ФП любой продолжительности по результатам суточного холтеровского мониторинга. Данные пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП и предполагаемым патогенезом инсульта (например, атеросклероз крупных артерий, окклюзия мелких артерий) или патологией сердца (искусственные клапаны сердца, ревматические пороки клапанов сердца) не использовали в проведении анализа, поскольку наличие этих сопутствующих заболеваний может потенциально влиять на особенность характера поражений, выявляемых с помощью МРТ. Исходные сравнения среди этих 3 групп были сосредоточены на выявлении распространенности МР- и ангиографических признаков эмболии сосудов головного мозга. К этим особенностям относились большое количество острых ишемических поражений, наличие изолированных острых кортикальных поражений и одновременно наличие острых ишемических очагов в бассейнах нескольких артерий на диффузионно-взвешенных МР-изображениях (ДВ-МРТ) при поступлении, признаки окклюзии или реканализации сосуда, по данным магнитно-резонансной ангиографии (МРА) или КТ-ангиографии, и хронические очаги ишемии в определенных сосудистых бассейнах (за исключением глубоких очагов, свидетельствующих о поражении мелких сосудов) на T2-взвешенных или FLAIR-изображениях, которые на основе консенсуса выявляли опытный нейрорадиолог и невролог, специализирующиеся на лечении больных инсультом. На втором этапе результаты ДВ-МРТ всех пациентов при поступлении регистрировали в модели MNI152 T1 с помощью программного обеспечения FSL-FLIRT (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software [FSL, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl] LinearImageRegistrationTool) [18, 19]. После получения изображений, острые ишемические поражения на ДВ-МРТ были очерчены с использованием алгоритма полуавтоматической сегментации (программное обеспечение MRICro; Ноттингемский университет, Великобритания, www.mricro.com) для создания изучаемых областей. В дополнение к расчету объема поражения на ДВ-МРТ при поступлении эти изучаемые области в каждой группе использовали для расчета вероятностных карт распределения поражений в группах путем добавления и разделения команд в FSL. Затем применили команду рандомизации для выполнения повоскельного сравнения распределения поражения среди этих 3 групп пациентов [19]. Все анализы изображений проводили при ослеплении относительно клинических данных. Аналогично тому, как проводили упомянутые выше анализы клинических особенностей, нулевую гипотезу исследования отвергали, если характеристики изображений существенно отличались между пациентами с неустойчивой ФП и постоянной/пароксизмальной формами ФП.

Числовые переменные выражены в виде медианы (межквартильный размах), а категориальные переменные в виде n (%). Тест Крускала-Уоллиса и U -критерий Манна-Уитни использовали для оценки различий между непрерывными переменными, а критерий хи-квадрат – для оценки различий между категориальными переменными для различных групп исследования. Модель мультиномиальной регрессии применили для оценки клинических характеристик, независимо ассоциированных с тремя группами исследования (без ФП, неустойчивая ФП и постоянная/пароксизмальная ФП), которые представляли собой зависимые переменные в этой многофакторной модели. Исходные демографические и клинические характеристики (возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе, курение) включили в модель в качестве независимых переменных. Референсной категорией в модели была группа пациентов с неустойчивой ФП. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS версии 16.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка исследования состояла из 611 пациентов; у 239 (39%) пациентов были признаки наличия постоянной или пароксизмальной (≥ 30 секунд) форм ФП, выявленные по результатам обычной ЭКГ, кардиомониторинга в клинике или суточного холтеровского мониторинга. С другой стороны, у 126 (21%) пациентов не выявили аритмии при проведении ЭКГ или кардиомониторинга, в то время как при суточном холтеровском мониторинге зарегистрировали эпизоды ФП продолжительностью < 30 секунд. У остальных 246 (40%) пациентов не было документально подтвержденных эпизодов ФП, независимо от их продолжительности. Холтеровское мониторирование проводили через несколько дней от момента появления симптомов инсульта, с медианой (межквартильный размах) отсрочки 12 (от 7 до 18) дней.

В таблице 1 приведены клинические и лабораторные особенности участников исследования. В целом пациенты с неустойчивой ФП представляли собой промежуточный фенотип между пациентами с постоянной/пароксизмальной формами ФП и без ФП. Было отмечено последовательное ступенчатое увеличение среднего возраста пациентов, доли пациентов женского пола, распространенности артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и инсульта в анамнезе от группы без ФП к группе с неустойчивой ФП и, наконец, к группе с постоянной/пароксизмальной ФП ($p = 0,023$ для инсульта в анамнезе и $p < 0,001$ для остальных факторов). Сходную, но обратную взаимосвязь отметили по отношению к гиперлипидемии ($p = 0,002$) и курению ($p < 0,001$). По результатам многофакторного анализа, у пациентов молодого возраста (отношение шансов [ОШ] = 0,5 на каждые 10 лет, 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,4 до 0,6; $p < 0,001$) и мужского

пола (ОШ=1,7; 95% ДИ от 1,0 до 2,8; $p=0,038$) чаще был фенотип без ФП, чем фенотип с неустойчивой ФП. С другой стороны, у пациентов женского пола (ОШ=1,8; 95% ДИ от 1,1 до 2,9; $p=0,013$) и лиц с ишемической болезнью сердца (ОШ=1,9; 95% ДИ от 1,1 до 3,0; $p=0,013$) чаще диагностировали постоянную/пароксизмальную ФП. Кроме того, курение (ОШ=0,4; 95% ДИ от 0,2 до 0,8; $p=0,013$) и гиперлипидемия (ОШ=0,5; 95% ДИ от 0,3 до 0,8; $p=0,007$) были факторами, значимо и отрицательно связанными с постоянной/пароксизмальной ФП по сравнению с неустойчивой ФП (рис. 1). У пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП были более тяжелые инсульты по сравнению с пациентами других двух групп ($p<0,001$). Медиана (межквартильный размах) фракции выброса левого желудочка и диаметра левого предсердия составили 60% (от 50 до 64) и 43 мм (от 38 до 49), 61% (от 55 до 65) и 37 мм (от 35 до 40), 64% (от 60 до 67) и 35 мм (от 32 до 38) у пациентов с постоянной/пароксизмальной формами ФП, неустойчивой ФП и без ФП соответственно ($p<0,001$). Среди пациентов с данными об уровне мозгового натрийуретического

пептида при поступлении отметили его последовательное распределение, при этом его более высокий уровень был зарегистрирован у лиц группы постоянной/пароксизмальной ФП, а самый низкий уровень – у пациентов без ФП ($p<0,001$). Распределение вариантов инсульта значительно различалось между пациентами с постоянной/пароксизмальной ФП и пациентами двух других групп (таблица 1). Когда распространенность неустойчивой ФП оценивали среди лиц с некардиоэмболическими вариантами инсульта, статистически значимых различий не наблюдали ($p=0,445$; таблица 2). Следует отметить, что неустойчивую ФП чаще не диагностировали у пациентов с криптогенным инсультом по сравнению с пациентами с другими выявленными причинами развития инсульта.

В таблице 3 приведены данные визуализации пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП и пациентов с криптогенным инсультом с и без неустойчивой ФП. Значимых различий в количестве острых ишемических поражений, наличии одновременных острых поражений в бассейнах нескольких артерий и изолированных кортикальных поражений между тремя группами не было.

Таблица 1. Сравнение клинических особенностей инсульта и результатов лабораторных исследований у пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП, неустойчивой формой ФП и без ФП

Показатель	Группа I: постоянная/пароксизмальная ФП (n=239)	Группа II: неустойчивая ФП (n=126)	Группа III: без ФП (n=246)	Значение p (группа I vs II vs III)	Значение p PostHoc1 (группа I vs II)	Значение p PostHoc2 (группа II vs III)
Возраст (медиана, МКР), годы	75 (66–80)	71 (64–77)	60 (47–68)	<0,001	0,009	<0,001
Лица женского пола, %	62	46	35	<0,001	0,005	0,031
Артериальная гипертензия, %	87	80	66	<0,001	0,106	0,005
Сахарный диабет, %	30	30	31	0,983	0,929	0,948
Ишемическая болезнь сердца, %	44	33	27	<0,001	0,029	0,286
Гиперлипидемия, %	34	47	50	0,002	0,020	0,613
ТИА в анамнезе, %	13	16	15	0,576	0,380	0,915
Инсульт в анамнезе, %	30	27	20	0,023	0,530	0,100
Курение, %	8	21	37	<0,001	<0,001	0,002
Оценка по NIHSS при поступлении (медиана, МКР)	8 (2–16)	4 (1–9)	3 (1–7)	<0,001	<0,001	0,220
Вариант инсульта по CCS:						
Атеросклероз крупной артерии, %	8	30	27			
Кардиоаортальная эмболия, %	69	6	7			
Окклюзия мелкой артерии, %	1	11	9	<0,001	<0,001	0,314
Другие причины, %	2	10	17			
Неопределенный – криптогенный, %	0	32	35			
Неопределенный – неклассифицированный/ неполное обследование, %	10	10	6			
Фракция выброса левого желудочка (медиана, МКР)*; %	60 (50–64)	61 (55–65)	64 (60–67)	0,001	0,016	0,024
Диаметр левого предсердия (медиана, МКР)*; мм	43 (38–49)	37 (35–40)	35 (32–38)	<0,001	<0,001	<0,001
Содержание мозгового натрийуретического пептида в плазме (медиана, МКР)*; пг/мл	445 (23–911)	125 (85– 275)	54 (26–146)	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. При проведении анализов использовали данные 532* и 241* пациента. ФП – фибрилляция предсердий; CCS – классификация Causative Classification of Stroke; МКР – межквартильный размах; NIHSS – шкала тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

С другой стороны, у пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП были более крупные острые ишемические поражения на ДВ-МРТ, было больше хронических эмболических инфарктов и чаще выявляли ангиографические признаки, свидетельствующие о наличии эмболии. Кроме того, когда наличие или отсутствие какого-либо признака эмболии оценивали в качестве сигнатуры составного изображения, было отмечено, что эти признаки значительно чаще встречались среди пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП (таблица 3). В многофакторной модели, учитывающей клинические особенности, в значительной степени связанные с типом ФП (возраст, пол, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, курение; по ранее проведенным анализам), продемонстрировали значительно более высокую распространенность любого проявления эмболии среди пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП по сравнению с неустойчивой ФП (ОШ=2,795% ДИ от 1,1 до 6,5; $p=0,035$). Вероятностные карты распределения острых ишемических поражений на ДВ-МРТ представлены на рис. 2. Значимых различий в распределении поражений у пациентов с криптогенным инсультом с и без неустойчивой ФП не было. С другой стороны, характер распределения очагов ишемии значительно отличался между пациентами с постоянной/пароксизмальной ФП и пациентами с криптогенным инсультом без неустойчивой ФП (рис. 3А), при этом в первой группе чаще встречались очаги поражений, локализованные в полостом теле и островке. При постоянной/пароксизмальной ФП существовала также высокая вероятность локализации поражений в островке слева по сравнению с пациентами с криптогенным инсультом с неустойчивой ФП; однако значение p находилось в диапазоне от 0,05 до 0,10 для всех соответствующих вокселей (рис. 3Б).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что у пациентов с неустойчивой формой ФП наблюдается промежуточный фенотип по клиническим, лабораторным и ЭхоКГ данным, по сравнению с пациентами с постоянной/пароксизмальной ФП и без ФП. Нам не удалось продемонстрировать селективную вариабельность распространенности эпизодов ФП продолжительностью <30 секунд среди пациентов с различными вариантами инсульта. Кроме того, характер поражений у пациентов с криптогенным инсультом и неустойчивой ФП был сходен с характером поражений у пациентов без ФП, в то время как у пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП выявили значительные отличия от этих обеих групп с точки зрения объема очагов ишемии, их локализацией и других особенностей по данным нейровизуализации, свидетельствующих о наличии кардиоэмболии.

Исследования, проведенные с использованием различных методов длительного мониторинга ЭКГ, таких как кардиотелеметрия в стационарных условиях, холтеровское мониторирование ЭКГ и мониторинг с помощью внешних или имплантируемых петлевых регистраторов, показали, что приблизительно у 28% пациентов с ИИ можно диагностировать ФП [4–9, 20, 21].

Тем не менее большинство из этих исследований, в которых использовали различные типы устройств, сроки и продолжительность мониторинга, алгоритм анализа ЭКГ, как правило, были сосредоточены на выявлении эпизодов ФП продолжительностью ≥ 30 секунд, оказывающих известное влияние на изменение плана ведения пациента. С другой стороны, недостаточно данных о роли кратких эпизодов ФП при наличии ИИ. В исследованиях с проведением кардиомониторинга в амбулаторных условиях у лиц с криптогенным и некриптогенным инсультами, показали, что эти короткие пробежки ФП встречаются значительно чаще, чем традиционные эпизоды ФП продолжительностью ≥ 30 секунд [10, 22–24]. В нашем исследовании эффективность суточного холтеровского мониторирования в отношении обнаружения эпизодов пароксизмальной ФП продолжительностью ≥ 30 секунд составила 2%, в то время как у 31% пациентов были эпизоды ФП продолжительностью <30 секунд (данные не представлены). С точки зрения клинических характеристик, в ранее проведенных исследованиях, в которые включали пациентов с неустойчивой ФП, как правило, изучали их не в качестве отдельной группы, а в сочетании с группой пациентов с более длительными эпизодами ФП. Согласно результатам этих исследований, пациенты с наличием эпизодов ФП различной продолжительности были более пожилым возрастом [10, 24] и чаще страдали сахарным диабетом [10] по сравнению с пациентами без ФП. В настоящем исследовании, в которое не только включили самое большое число пациентов с краткой продолжительностью ФП (определение по данным литературы), но и проанализировали их данные отдельно пациентов с более длительными эпизодами ФП, предположили, что объединение пациентов с короткими и длительными эпизодами ФП не может быть полностью обосновано. Демографические, клинические и лабораторные особенности, которые, как известно, связаны с наличием как ИИ, так и ФП, чаще наблюдали у пациентов с неустойчивой ФП по сравнению с пациентами с нормальными результатами холтеровского мониторирования, но не так часто, как у пациентов с более длительными эпизодами ФП [25–27]. Все эти данные хорошо вписываются в последние наблюдения, согласно которым наличие коротких суправентрикулярных пробежек указывает на начальные стадии ремоделирования левого предсердия, в связи с чем является предиктором развития ФП в будущем [12, 13].

Если оставить без внимания значимость коротких суправентрикулярных пробежек в прогнозировании разви-

Таблица 2. Распространенность неустойчивой формы ФП среди лиц с некардиоэмболическими вариантами инсульта

Атеросклероз крупных артерий (n=123)	31%
Окклюзия мелкой артерии (n=37)	38%
Другие причины (n=59)	22%
Криптогенный вариант (n=125)	32%
Неклассифицированный вариант (n=37)	24%

Примечание. $p=0,445$. ФП – фибрилляция предсердий.

тия постоянной формы ФП, более важный вопрос заключается в том, эквивалентны ли роли неустойчивой ФП и постоянной или пароксизмальной ФП в патофизиологии инсульта. Одним из способов ответа на этот вопрос является оценка наличия неустойчивой ФП при различных вариантах инсульта и выявление более высокой распространенности этой аритмии при криптогенных инсультах. В соответствие с этой гипотезой, эффективность длительного мониторинга ритма в отношении выявления эпизодов ФП продолжительностью ≥ 30 секунд выше у пациентов с криптогенным инсультом, позволяя предположить, что такие эпизоды имеют причинную связь с развитием ишемических событий и лежат в основе криптогенного варианта инсульта у некоторой части этих пациентов [21]. Однако это не относится к неустойчивой ФП; ни в нашей работе, ни в ранее проведенных исследованиях [24] не удалось обнаружить более высокой частоты эпизодов неустойчивой ФП у пациентов с криптогенным инсультом. Альтернативным ключом к разгадке патогенетической роли неустойчивой ФП будет анализ визуализационных особенностей у пациентов с инсультом; выявление особенностей эмболического инсульта и специфического характера поражения у этих пациентов может представлять собой недостающее звено между неустойчивой ФП и патофизиологией ИИ. В некоторых из ранее проведенных исследований, в которых не проводились независимый анализ данных пациентов с продолжительностью эпизодов ФП < 30 и ≥ 30 секунд, предположили, что выявление ФП при длительном мониторинге было ассоциировано с ишемией в каротидном бассейне [5] и острыми, хроническими кортикальными инфарктами, по данным КТ или МРТ [23]. В других исследованиях не удалось выявить различий в локализации очагов пора-

жений [10, 24]. При проведении отдельных анализов данных пациентов с неустойчивой и постоянной/пароксизмальной ФП выявлено, что характер поражений при неустойчивой ФП не отличался у такового у пациентов с более длительными эпизодами ФП. У пациентов с и без неустойчивой ФП не было значимых различий в наличии визуализационных и МРА, МР-ангиографических признаков эмболии и распределении очагов острой ишемии. Таким образом, ни анализы частоты выявления неустойчивой ФП среди пациентов с различными вариантами инсульта, ни визуализационные особенности инсульта не свидетельствовали в пользу сходства между фенотипами пациентов с неустойчивой ФП и постоянной/пароксизмальной ФП на фоне ИИ. Эти результаты в некоторой степени согласуются с ранее опубликованными работами, согласно которым «оглушение» миокарда левого предсердия – провоцирующий фактор образования тромба в ушке предсердия, является сравнительно редким феноменом, выявляемым в период от 15 до 20 минут от начала эпизода ФП [28].

Следует рассмотреть некоторые ограничения нашего исследования. Появление систематической ошибки отбора было неизбежно из-за ретроспективного характера исследования. Несмотря на то что проведение холтеровского мониторирования или мониторинга сердечного ритма всем пациентам с инсультом без явной ФП на ЭКГ или стационарного мониторинга ритма (независимо от наличия или отсутствия альтернативного патогенеза инсульта) входит в стандарты оказания медицинской помощи, было некоторое число пациентов, которым не выполнили холтеровское мониторирование по различным причинам, таким как ранний летальный исход, решение врача и ранняя выписка из стационара с утерей для последующего

Таблица 3. Сравнение визуализационных особенностей среди пациентов с постоянной/пароксизмальной ФП и криптогенным инсультом

Показатель	Группа I: Пациенты с постоянной/ пароксизмальной ФП (n=102)	Группа II: Пациенты с криптогенным инсультом и с неустойчивой ФП (n=38)	Группа III: Пациенты с криптогенным инсультом и без неустойчивой ФП (n=80)	Значение p (группа I vs II vs III)	Значение p PostHoc1 (группа I vs II)	Значение p PostHoc2 (группа II vs III)
Число очагов острых ишемических поражений (медиана, МКР)	3 (1–6)	3 (1–8)	3 (1–6)	0,879	0,934	0,786
Острые поражения в бассейнах нескольких артерий, %	21	18	18	0,865	0,776	0,903
Изолированные острые кортикальные поражения, %	20	29	20	0,455	0,237	0,280
Ангиографические (КТА или МРА) признаки окклюзии или реканализации сосуда, %	42	29	20	0,003	0,120	0,280
Хронические эмболические инфаркты, %	47	32	28	0,019	0,100	0,648
Любая эмболическая особенность	85%	68%	61%	0,001	0,030	0,449
Объем поражения на ДВ-МРТ (медиана, МКР), мл	21,2 (5,2–66,9)	7,0 (2,5–35,3)	7,6 (1,2–30,5)	0,008	0,035	0,674

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий. ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; МКР – межквартильный размах.

наблюдения. Однако существенных различий в возрасте и исходном наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с и без результатов холтеровского мониторирования. Характеристики пациентов, исключенных из исследования, были сходны, прежде всего, с пациентами без признаков ФП по данным холтеровского мониторирования, за исключением большого числа пациентов с криптогенным инсультом в последней упомянутой группе. Эта вариабельность может стать препятствием в применимости результатов наших анализов о связи между патогенезом инсульта и неустойчивой ФП ко всем пациентам с инсультом. К другому источнику появления систематической ошибки отбора относится проведение анализов визуализации с использованием данных только тех пациентов, которым выполнили МРТ в течение 72 часов от момента появления симптомов инсульта. Тем не менее ни демографические, ни клинические характеристики, в т.ч. тяжесть инсульта при поступлении, которая тесно связана с объемом очага поражения и его локализацией, существенно не отличались между пациентами с и без данных МРТ. Наличие или отсутствие неустойчивой ФП подтверждали результатами суточного холтеровского мониторирования; вполне вероятно, что пробежки ФП продолжительностью <30 или ≥30 секунд могли бы обнаружить у определенного числа этих пациентов при проведении более длительного мониторинга с использованием других устройств. Тем не менее суточное холтеровское мониторирование является наиболее широко доступным методом мониторинга в амбулаторных условиях, и поэтому мы думаем, что наш подход отражает повседневную клиническую практику. В нашем исследовании в качестве эхокардиографических параметров регистрировали только диаметр левого предсердия и фракцию выброса левого желудочка. Однако многие другие показатели функции левого предсердия, которые можно зарегистрировать при проведении трансторакальной или чреспищеводной эхокардиографии, приобретают все большее значение в прогнозировании ФП и связанно-

го с ней риска развития инсульта [29, 30]; следовательно, их также нужно изучить в этом контексте. Наконец, наши анализы сравнения вероятностных карт распределения поражений продемонстрировали наличие пограничных различий между пациентами с постоянной/пароксизмальной ФП и неустойчивой ФП, и отсутствие различий между пациентами с неустойчивой ФП и без ФП; размер групп пациентов был достаточным для проведения повоксельного анализа, но в будущих исследованиях с участием большего числа пациентов можно будет выявить дополнительные диспропорции в характере ишемических поражений, которые могли быть упущены в нашем исследовании.

В заключение, полученные результаты показывают, что клинические и визуализационные особенности, наблюдаемые у пациентов с неустойчивой формой ФП не имеют полного сходства с особенностями, наблюдаемыми у пациентов с более длительными эпизодами ФП. Из-за ретроспективного характера исследования и отсутствия контрольной группы полученные результаты следует, в лучшем случае, рассматривать как гипотезу и их нельзя использовать для опровержения причинной роли неустойчивой ФП при инсульте. На сегодняшний день, результаты исследования в совокупности с уже опубликованными в литературе данными можно интерпретировать таким образом, что за пациентами с ИИ и неустойчивой ФП необходимо вести тщательное наблюдение в отношении трансформации неустойчивой формы ФП в постоянную, но им необязательно назначать такое же лечение, как и пациентам с постоянной/пароксизмальной формой ФП с точки зрения профилактики развития инсульта. Учитывая возможность повышения уровня диагностики этих аритмий в ближайшем будущем из-за усовершенствования методов мониторинга сердечного ритма и их доступности, нам, безусловно, нужны дополнительные исследования для уточнения роли неустойчивой ФП в развитии ИИ и ее лечения, особенно в отношении вторичной профилактики развития инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115–1119. doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
2. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M., McNulty J.H., Asinger R.W., Halperin J.L. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183–187.
3. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J., Healey J.S., Pfeiffer M.A., Yusuf S., et al; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2156–2161. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.076.
4. Gladstone D.J., Spring M., Dorian P., Panzov V., Thorpe K.E., Hall J., et al; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467–2477. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
5. 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. doi: 10.1161/01.STR.0000131269.69502.d9.
6. Liao J., Khalid Z., Scallan C., Morillo C., O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2935–2940. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478685.
7. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A., et al; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and

- underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478–2486. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
8. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., Israel C.W., Van Gelder I.C., Capucci A., et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
 9. Cotter P.E., Martin P.J., Ring L., Warburton E.A., Belham M., Pugh P.J. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology.* 2013;80:1546–1550. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
 10. Tayal A.H., Tian M., Kelly K.M., Jones S.C., Wright D.G., Singh D., et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology.* 2008;71:1696–1701. doi:10.1212/01.wnl.0000325059.86313.31.
 11. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., Cappato R., Chen S.A., Crijns H.J., et al; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; European Cardiac Arrhythmia Society; American College of Cardiology; American Heart Association; Society of Thoracic Surgeons. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2007;9:335–379. doi: 10.1093/europace/eum120.
 12. Kochhäuser S., Dechering D.G., Dittrich R., Reinke F., Ritter M.A., Ramtin S., et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke.* 2014;45:884–886. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003788.
 13. Glotzer T.V., Hellkamp A.S., Zimmerman J., Sweeney M.O., Yee R., Marinchak R., et al; MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODE Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003;107:1614–1619. doi: 10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45.
 14. Botto G.L., Padeletti L., Santini M., Capucci A., Gulizia M., Zolezzi F., et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:241–248. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x.
 15. Capucci A., Santini M., Padeletti L., Gulizia M., Botto G., Boriani G., et al; Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1913–1920. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.044.
 16. Boriani G., Botto G.L., Padeletti L., Santini M., Capucci A., Gulizia M., et al; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke.* 2011;42:1768–1770. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609297.
 17. Ay H., Benner T., Arsava E.M., Furie K.L., Singhal A.B., Jensen M.B., et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007;38:2979–2984. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
 18. Jenkinson M., Bannister P., Brady M., Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage.* 2002;17:825–841.
 19. Jenkinson M., Beckmann C.F., Behrens T.E., Woolrich M.W., Smith S.M. FSL. *Neuroimage.* 2012;62:782–790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
 20. 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 multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44:3357–3364. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
 21. Seet R.C., Friedman P.A., Rabinstein A.A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation.* 2011;124:477–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029801.
 22. Flint A.C., Banki N.M., Ren X., Rao V.A., Go A.S. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke.* 2012;43:2788–2790. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665844.
 23. Alhadramy O., Jeerakathil T.J., Majumdar S.R., Najjar E., Choy J., Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2010;41:2596–2600. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570382.
 24. Rabinstein A.A., Fugate J.E., Mandrekar J., Burns J.D., Seet R.C., Dupont S.A., et al. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:1405–1411. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.013.
 25. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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.
 26. Letsas K.P., Filippatos G.S., Pappas L.K., Mihos C.C., Markou V., Alexanian I.P., et al. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2009;98:101–106. doi: 10.1007/s00392-008-0728-8.
 27. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., Boechler M., Rich M.W., Radford M.J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–2870.
 28. Sparks P.B., Jayaprakash S., Mond H.G., Vohra J.K., Grigg L.E., Kalman J.M. Left atrial mechanical function after brief duration atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:342–349.
 29. Warraich H.J., Gandhavadi M., Manning W.J. Mechanical discordance of the left atrium and appendage: a novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke.* 2014;45:1481–1484. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004800.
 30. Tanaka K., Koga M., Sato K., Suzuki R., Minematsu K., Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2014;9:1045–1051. doi: 10.1111/ijss.12268. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijss.12268/pdf>. Accessed September 22, 2014.