

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Χ. Λιαντινιώτη,¹ Κ. Τύμπας,² Γ. Παπαδημητρίου,¹ Μ. Χονδρογιάννη,¹ Α. Ρουσσopoύλου,¹ Χ. Ζόμπολα,¹ Α. Κατσάνος,³

Α. Μπονάκης,¹ Σ. Παπαγεωργίου,¹ Κ. Βουμβουράκης,¹ Ι. Παρίσις,² Γ. Τσιβγούλης¹

¹ Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα

² Β' Καρδιολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα

³ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ΠΓΝ Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Περίληψη

Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) ανήκει στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες και αποτελεί την πιο συχνή μορφή αρρυθμίας παγκοσμίως ιδίως στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Αποτελεί δε γνωστό παράγοντα κινδύνου για Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΙΑΕΕ). Τα κρυπτογενή ΙΑΕΕ και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ) συχνά υποκρύπτονται ως αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό την παροξυσμική μορφή της ΚΜ (ΠΚΜ), η οποία λόγω της σύντομης διάρκειας και της απουσίας συμπτωμάτων δεν ανιχνεύεται κατά τον κλασσικό καρδιολογικό έλεγχο. Η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση της είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη δευτερογενή αλλία και πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και συγκεκριμένα ΙΑΕΕ με δεδομένο ότι τα ΙΑΕΕ που οφείλονται σε ΚΜ προκαλούν βαρεία νευρολογική σημειολογία και επιπλέκονται με σημαντική αναπηρία. Η εξέλιξη της τεχνολογίας μας παρέχει πλέον την δυνατότητα παρατεταμένης παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού με την χρήση διαφόρων φορητών συσκευών (χόλτερ ρυθμού παρατεταμένης διάρκειας, καρδιακή τηλεμετρία) ή εμφυτεύσιμων καταγραφών μακροχρόνιας παρακολούθησης. Μέχρι τώρα έχουν διενεργηθεί αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν την διαγνωστική υπεροχή των εν λόγω συσκευών σε σχέση με τον κλασσικό καρδιολογικό έλεγχο με ηλεκτροκαρδιογράφημα και εικοσιτετράωρο holter ρυθμού (απόλυτη αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης της ΠΚΜ ως και 30% σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ). Παρόλα αυτά, δεν έχουν προκύψει ακόμα σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για το ποια είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την ανίχνευση σύντομων και ασυμπτωματικών επεισοδίων ΠΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η κριτική προσέγγιση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η παράθεση των σχετικών πλεονεκτημάτων/μειονεκτημάτων των υπάρχουσών συσκευών παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού.

Λέξεις ευρητηρίου: Παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή, κρυπτογενή, ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

DETECTION OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER PROLONGED MONITORING OF HEART-RHYTHM IN PATIENTS WITH CRYPTOGENIC ISCHEMIC STROKE

C. Liantinioti,¹ K. Tympas,² G. Papadimitropoulos,¹ M. Chondrogianni,¹ A. Roussopoulou,¹ C. Zompola,¹ A. Katsanos,³ A. Bonakis,¹

S. Papageorgiou,¹ K. Voumvourakis,¹ I. Parisi,² G. Tsigoulis¹

¹ Second Department of Neurology, University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece

² Second Department of Cardiology, University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece

³ Department of Neurology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a common supraventricular arrhythmias with a high prevalence among the oldest old that has been associated with a high risk of systemic embolism and ischemic stroke (IS). Paroxysmal atrial fibrillation (PAF) can be the underlying pathogenic mechanism of cryptogenic strokes or transient ischemic attacks (TIA). However detecting PAF in everyday clinical practice is difficult, due to its brief duration and usual absence of other symptoms. Furthermore IS with an underlying PAF have been associated with severe neurological presentation as well as high rates of early and late poor functional outcomes. Therefore early and

reliable PAF diagnosis is critical for effective primary and secondary stroke prevention. Consequently different types of prolonged monitoring devices (portable or implantable) are being currently used including prolonged continuous Holter monitoring, cardiac outpatient telemetry and implantable event loop recorders. There are several studies showing clear benefit from prolonged monitoring, in detecting PAF compared to conventional screening with 24-hour electrocardiogram (with an estimated incidence of PAF up to 30% among patients with cryptogenic stroke). Nevertheless, to the best of our knowledge there are no specific guidelines concerning the specific diagnostic protocol that should be employed in order to detect asymptomatic PAF in patients with cryptogenic stroke. This study aims to critically review the available literature and present all the advantages and disadvantages of the current prolonged monitoring devices.

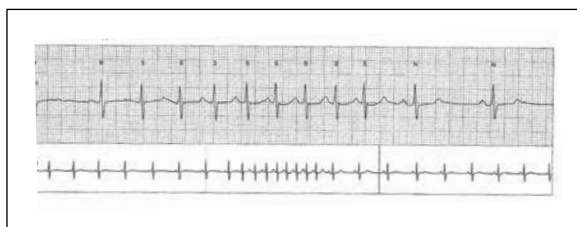
Key words: Paroxysmal atrial fibrillation, cryptogenic, ischemic stroke

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ΙΑΕΕ διακρίνονται ανάλογα με τον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό τους: σε καρδιοεμβολικά, αθηροθρομβωτικά, κενοχωριώδη και σε άλλα σπάνιας αιτιολογίας (π.χ διαχωρισμός μεγάλων αγγείων).¹⁻³ Εντούτοις στο 15-25% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται η υποκείμενη αιτιοπαθογένεια παρά τον ενδελεχή διαγνωστικό έλεγχο και τότε το επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως κρυπτογενές ΙΑΕΕ.¹⁻⁴

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από την ανίχνευση παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής (ΠΚΜ) μεταξύ ασθενών με κρυπτογενή ΙΑΕΕ. Η ΚΜ γενικότερα συγκαταλέγεται στις υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες και αποτελεί την συχνότερη μορφή αρρυθμίας παγκοσμίως, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς (επιπολασμός 5%-15% σε άτομα άνω των 80 χρόνων).⁵⁻⁷ Ειδικότερα ως παροξυσμική ορίζεται η ΚΜ η οποία αυτοανατάσσεται μέσα σε 48 ώρες. Θεωρητικά ένα επεισόδιο ΠΚΜ δύναται να διαρκέσει έως μία εβδομάδα, έχοντας όμως μικρή πιθανότητα αυτοανάταξης προϊόντος του χρόνου. Οι κλινικές εκδηλώσεις ενός επεισοδίου ΠΚΜ περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, αίσθημα κόπωσης, δυσφορία ή δύσπνοια αλλά σε πολλές περιπτώσεις παραμένει ασυμπτωματική.^{6,7} (Εικόνα 1).

Η ΚΜ κατατάσσεται μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων και συγκεκριμένα περιφερικό εμβολισμό και ΙΑΕΕ.⁸⁻¹⁰ Ο πλήρης μηχανισμός του θρομβοεμβολισμού παραμένει σ' ένα βαθμό αδιευκρίνιστος. Φαίνεται πάντως ότι συσχετίζεται αφενός με μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου και αφετέρου με φλεγμονώδεις διεργασίες και δημιουργία υπερπηκτικότητας.¹¹⁻¹³ Υπολογίζεται ότι η ΚΜ αυξάνει 5 φορές τον κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ ανεξαρτήτως αν πρόκειται για παροξυσμική ή χρόνια μορφή.¹⁴⁻¹⁶ Η παροξυσμική μορφή ειδικότερα φαίνεται ότι ενοχοποιείται για τουλάχιστον το 5%-20% των ΙΑΕΕ που αρχικώς χαρακτηρίζονται ως κρυπτογενή.^{4,17,18} Κατά συνέπεια η έγκαιρη διάγνωση της ΚΜ κρίνεται πρωταρχικής σημασίας τόσο για την δευτερογενή όσο και για την πρωτογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα σε ό, τι αφορά στη δευτερογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ μεταξύ ασθενών με υποκείμενη ΚΜ, η συστηματική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής



Εικόνα 1. Άντρας 77 χρόνων προσέρχεται με παροδικό επεισόδιο αφασίας εκπομπής και ήπιας δεξιάς ημιπάρεσης. Από το ατομικό αναμνηστικό περιγράφεται στεφανιαία νόσος και αρτηριακή υπέρταση. Στον απεικονιστικό έλεγχο κατά την είσοδο στο Νοσοκομείο (αξονική τομογραφία εγκεφάλου) διαπιστώθηκε σοβαρή ισχαιμικού τύπου λευκοεγκεφαλοπάθεια. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εισαγωγής καταγράφηκε φλεβοκομβικός ρυθμός. Την δεύτερη ημέρα της εισαγωγής του καταγράφηκε επεισόδιο παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής λίγων δευτερολέπτων κατά τη διενέργεια 24ωρου Holter ρυθμού.

υπερτερεί σαφώς της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Μάλιστα καταγράφεται απόλυτη ελάττωση των υποτροπών κατά 40%-50%, συγκριτικά με άτομα που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.¹⁹

Στην κλινική πράξη η ΠΚΜ υποδιαγιγνώσκεται αφενός λόγω της μικρής της διάρκειας αφετέρου λόγω της απουσίας συμπτωμάτων. Τελευταία όλο και περισσότερες μελέτες εστιάζουν στην ανεύρεση περισσότερο αξιόπιστης μεθοδολογίας για την έγκαιρη ανίχνευση ΠΚΜ. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η κριτική προσέγγιση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η παράθεση των σχετικών πλεονεκτημάτων/μειονεκτημάτων των υπάρχουσών συσκευών παρακολούθησης.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε η πρώιμη ανίχνευση ΠΚΜ είναι μείζονος σημασίας για την αποτελεσματική δευτερογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ. Μετά από διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) 24ώρου καταγρα-

φής του καρδιακού ρυθμού (24ωρο holter ρυθμού), εντός των πρώτων 72 ωρών από την εγκατάσταση ενός συμβάματος, ανευρίσκεται ΚΜ μόνο στο 5%-7% των ασθενών.^{11,13,19-22} Τα επεισόδια ΠΚΜ που ενοχοποιούνται κυρίως για την πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων διαρκούν συνήθως περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα, αν και βιβλιογραφικά έχουν αναφερθεί και βραχύτερης διάρκειας επεισόδια.^{6,23} Η εστίαση του επιστημονικού ενδιαφέροντος αφορά στην αξιόπιστη ανίχνευση κυρίως των αραιών και σύντομης διάρκειας επεισοδίων ΠΚΜ. Στην καθημερινή κλινική πράξη η 24ωρη καταγραφή με holter ρυθμού μπορεί να επαναληφθεί περισσότερες από μία φορές αλληλά περιπτώσεις που η καταγραφή διαρκεί έως και μία εβδομάδα διενεργείται κατά κανόνα σε ερευνητικά πλαίσια.²⁴

Η πρόοδος της τεχνολογίας επιτρέπει την αξιοποίηση και άλλων μεθόδων παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού εξασφαλίζοντας καταγραφή για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Εδώ χαρακτηριστικά θα περιγραφούν δυο συσκευές οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλες μελέτες. Η πρώτη συσκευή είναι η φορητή καρδιακή τηλεμετρία για μακροχρόνια καταγραφή του καρδιακού ρυθμού των ασθενών σε εξωνοσοκομειακή βάση (mobile cardiac outpatient telemetry, MCOT) η οποία μέσω κινητού τηλεφώνου «ειδοποιεί» για την εκδήλωση επεισοδίων αρρυθμίας σε πραγματικό χρόνο, ενώ παράλληλα δύναται να ενεργοποιηθεί και από τον ίδιο ασθενή επί παρουσίας συμπτωμάτων. Μετά τη μετάδοση της καταγραφής σε κεντρική μονάδα, γίνεται η τελική αξιολόγηση της από το εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.^{25,26} Η έτερη συσκευή είναι ο εμφυτεύσιμος καταγραφέας μακροχρόνιας παρακολούθησης (implantable cardiac monitor, ICM), ο οποίος τοποθετείται υποδόρια με τοπική αναισθησία και με κατάλληλο λογισμικό-αλγόριθμο μπορεί να ανιχνεύσει και να καταγράψει επεισόδια ΚΜ διάρκειας μεγαλύτερης των 2 δευτερολέπτων για χρονικό διάστημα έως και 36 μήνες.²⁷⁻³⁰

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

Τυχαιοποιημένες

Μέχρι σήμερα έχουν διενεργηθεί αρκετές μελέτες σχετικά με την ανίχνευση ΠΚΜ σε ασθενείς με ΙΑΕΕ και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ), συγκρίνοντας διάφορες μεθόδους παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού. Η ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας αναδεικνύει ποσοστά ανίχνευσης ΠΚΜ έως και 30%, ανάλογα με το είδος της συσκευής και το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Οι παραπάνω μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Αναλυτικότερα η μελέτη CRYSTAL- AF ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 441 συνολικά ασθενών με ιστορικό κρυπτογενούς ΙΑΕΕ.³¹ Ως πρωτογενές καταληκτικό

σημείο της μελέτης τέθηκε η ανίχνευση ΠΚΜ. Στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης τοποθετήθηκε εμφυτεύσιμος καταγραφέας ενώ η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκε μόνο στις συμβατικές μεθόδους ανίχνευσης αρρυθμιών, ανάλογα με το πρωτόκολλο μελέτης του κάθε ερευνητικού κέντρου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σαφώς την ανωτερότητα του εμφυτεύσιμου καταγραφέα στην ανίχνευση ΚΜ με ποσοστά 8.9%, 12.4% και 30% στους 6, 12 και 36 μήνες παρακολούθησης αντίστοιχα. Μάλιστα η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (92.3%) παρουσίασε τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΚΜ με διάρκεια μεγαλύτερη των 6 δευτερολέπτων.^{4,31}

Στην τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη EMBRACE συμπεριλήφθηκαν 572 ασθενείς με ιστορικό κρυπτογενούς ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ, κατά το τελευταίο εξάμηνο. Εδώ οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ως εξής: στην ομάδα παρέμβασης όπου παρακολουθήθηκε ο καρδιακός ρυθμός με φορητό καρδιακό μόνιτορ το οποίο είχε τη δυνατότητα αυτόματης καταγραφής επεισοδίων αρρυθμίας (διάρκειας άνω των 30 σφύξεων) για 30 ημέρες (μέγιστη διάρκεια καταγραφής κάθε επεισοδίου αρρυθμίας 2.5 λεπτά, μέγιστη χωρητικότητα μνήμης για καταγραφή επεισοδίων αρρυθμίας 30 λεπτά) και στην ομάδα ελέγχου όπου παρακολουθήθηκε ο καρδιακός ρυθμός με κλασσική 24ωρη Holter καταγραφή. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ανίχνευση επεισοδίων ΚΜ διάρκειας μεγαλύτερης των 3 δευτερολέπτων εντός 90 ημερών. Ειδικότερα καταγράφηκαν επεισόδια ΚΜ στο 16.1% των ασθενών που ελέγχθηκαν μέσω καρδιακής τηλεμετρίας και μόλις στο 3.2% των ασθενών στους οποίους τοποθετήθηκε μόνο 24ωρο Holter ρυθμού, αναδεικνύοντας για άλλη μια φορά την διαγνωστική υπεροχή της παρατεταμένης καταγραφής καρδιακού ρυθμού. Επίσης στην ίδια μελέτη ορίστηκε ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο η ανίχνευση επεισοδίων ΠΚΜ με διάρκεια μεγαλύτερη των 2.5 λεπτών. Πιο συγκεκριμένα καταγράφηκαν τέτοιες διάρκειας επεισόδια στο 9.9% των ασθενών της ομάδας παρακολούθησης με φορητό μόνιτορ και μόνο στο 2.5% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου.³²

Μη Τυχαιοποιημένες

Μια πρόσφατη Γερμανική μελέτη διενεργήθηκε σε 60 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ και αρνητικό έλεγχο για ΚΜ μετά από τριήμερη παρακολούθηση σε μονάδα αυξημένης φροντίδας και τοποθέτηση 24ωρου Holter ρυθμού. Στους ανωτέρω ασθενείς εμφυτεύτηκε καταγραφέας μακροχρόνιας καταγραφής (για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών), ενώ διενεργήθηκε ταυτόχρονα Holter ρυθμού παρατεταμένης διάρκειας (7 ημέρες) προκειμένου να συγκριθούν οι δύο μέθοδοι. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ανιχνεύτηκε ΚΜ μέσω του εμφυτεύσιμου καταγραφέα σε συνολικά 10 (17%) ασθενείς με μέσο χρονικό διάστημα ανάμεσα στην εμφύτευση και την ανίχνευση της ΚΜ τις 64 ημέρες (εύρος 1-556 ημέρες), ενώ το

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση επιλεγμένων μελετών που εκτιμούν τη διαγνωστική αξία των συσκευών μακροχρόνιας διάρκειας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού.

Μελέτη	Προοπτική	Τυχαίο- ποιημένη	Πολυκε- ντρική	Συσκευή	Ποσοστό ανίχνευσης κοιλιακής μαρμαρυγής
Sanna et al (2014) ³¹	Ναι (441 ασθενείς με κρυπτο- γενές ΙΑΕΕ, CRYSTAL-AF)	Ναι	Ναι	- Εμφυτεύσιμος καταγραφέας - ΗΚΓ/ 24ωρο Holter ρυθμού	- 8.9% με εμφυτεύσιμο καταγραφέα έναντι 1.4% ΗΚΓ/24ωρο Holter στους 6 μήνες - 12.4% με εμφυτεύσιμο καταγραφέα έναντι 2.0% ΗΚΓ/24ωρο Holter στους 12 μήνες - 30.0% με εμφυτεύσιμο καταγραφέα έναντι 3.0% ΗΚΓ/24ωρο Holter στους 36 μήνες
Gladstone et al (2014) ³²	Ναι (572 ασθενείς με κρυπτογε- νές ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ, EMBRACE)	Ναι	Ναι	- Φορητό μόνι- τορ καταγραφής καρδιακού ρυθ- μού 30ημερών - 24ωρο Holter ρυθμού	-16.1% με το φορητό μόνιτορ έναντι 3.2% με το 24ωρο Holter σε χρονικό διάστημα 90 ημερών μετά την τυχαιοποίηση
Ritter et al (2013) ²⁸	Ναι (60 ασθενείς με κρυπτογε- νές ΙΑΕΕ)	Όχι	Όχι	- Εμφυτεύσιμος καταγραφέας (ICM) -επταήμερο Holter ρυθμού	- 17% με εμφυτεύσιμο κα- ταγραφέα έναντι 1.7% με επταήμερο Holter ρυθμού
Cotter et al (2013) ²⁹	Ναι (51 ασθενείς με κρυπτογε- νές ΙΑΕΕ)	Όχι	Όχι	- Εμφυτεύσιμος καταγραφέας (ICM)	- 25.5% με εμφυτεύσιμο καταγραφέα
Tayal et al (2008) ²⁶	Ναι (56 ασθενείς με κρυπτογε- νές ΙΑΕΕ/ ΠΙΕ)	Όχι	Όχι	- Φορητή Καρ- διακή Τηλεμε- τρία (MCOT) για 21 ημέρες - Προηγηθείς αρνητικός έλεγ- χος με 24ωρο Holter ρυθμού	-23% με φορητή καρδιακή τηλεμετρία
Miller et al (2013) ²⁵	Όχι (156 ασθενείς με κρυπτογε- νές ΙΑΕΕ/ ΠΙΕ)	Όχι	Όχι	- Φορητή Καρ- διακή Τηλεμε- τρία (MCOT) για 30 ημέρες - Προηγηθείς αρνητικός έλεγ- χος με 24ωρο Holter ρυθμού	- 17.3% με φορητή καρ- διακή τηλεμετρία

ΙΑΕΕ: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΙΕ: παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο MCOT: mo-
bile cardiac output telemetry. ICM: implantable cardiac monitor.

Πίνακας 2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα συσκευών μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού.

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

παρατεταμένης διάρκειας Holter ρυθμού ανίχνευσε ΚΜ μόλις σε έναν ασθενή (1.7%).³³

Παρόμοια μελέτη με αντίστοιχο σχεδιασμό διενεργήθηκε από ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου του Cambridge στο Ηνωμένο Βασίλειο. Πιο συγκεκριμένα εμφυτεύτηκε μακροχρόνιος καταγραφέας σε 51 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ στους οποίους είχε προηγηθεί αρνητικός έλεγχος με τουλάχιστον ένα 24ωρο Holter ρυθμού. Και εδώ καταγράφηκαν επεισόδια ΚΜ στο 25.5% των ασθενών. Η μέση διάρκεια των επεισοδίων ήταν τα 6 λεπτά, ενώ το μέσο χρονικό διάστημα που μεσολαβούσε ανάμεσα στην εμφύτευση του καταγραφέα και την ανίχνευση της ΚΜ ήταν οι 48 ημέρες.²⁹

Επίσης μια άλλη μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής συμπεριέλαβε 56 ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ με σκοπό να αξιολογήσει τη διαγνωστική αξία της φορητής καρδιακής τηλεμετρίας με δυνατότητα παρατεταμένης παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού για 21 ημέρες. Στους ασθενείς αυτούς πριν από την τοποθέτηση τηλεμετρίας είχε προηγηθεί αρνητικός έλεγχος με τουλάχιστον ένα 24ωρο Holter ρυθμού. Εδώ παρατηρήθηκε ΚΜ σε 13 ασθενείς (23%) με μέσο διάστημα ανίχνευσης τις 7 ημέρες και μάλιστα το 85% των επεισοδίων αφορούσε επεισόδια ΚΜ βραχύτερα των 30 δευτερολέπτων.²⁶

Τέλος το 2012 οι Miller και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά τους ιατρικούς φάκελους 156 ασθενών

με κρυπτογενή ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού με φορητή καρδιακή τηλεμετρία για 30 ημέρες. Στους ασθενείς αυτούς πριν από την τοποθέτηση της καρδιακής τηλεμετρίας είχε προηγηθεί αρνητικός έλεγχος με τουλάχιστον ένα 24ωρο Holter ρυθμού. Στο 17.3% των ασθενών διαπιστώθηκε ΚΜ με προοδευτική αύξηση των ποσοστών ανίχνευσης από 3.9% κατά τις πρώτες 48 ώρες σε 19.5% εντός 21 ημερών, επαληθεύοντας τον καθοριστικό ρόλο της καρδιακής τηλεμετρίας στην ανίχνευση ΠΚΜ.²⁵

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΠΚΜ αποτελεί συχνό παράγοντα κινδύνου για πρόκληση ΙΑΕΕ και ΠΙΕ. Η έγκαιρη ανίχνευση της είναι σημαντική για την δευτερογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων και συνεπώς την πρόγνωση του ασθενούς. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα η παρατεταμένη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού είναι απολύτως ενδεδειγμένη σε ασθενείς με κρυπτογενή ΙΑΕΕ και ΠΙΕ με αρνητικό κλινικό καρδιολογικό έλεγχο. Οι μελέτες δείχνουν ότι η πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΜ μετά από επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ και τοποθέτηση 24ωρου Holter ρυθμού κατά την οξεία φάση του επεισοδίου αγγίζει το 10%,³⁴ αυξάνεται όμως προοδευτικά όσο περισσότερο διαρκεί η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού.³¹ Στη διαγνωστική μας φαρέτρα είναι διαθέσιμες πλέον συσκευές μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού (Πίνακας 2), οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν θεαματικά τα ποσοστά ανίχνευσης ΠΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ, οδηγώντας στην έγκαιρη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης. Παρά την έλλειψη σαφών κατευθυντήριων οδηγιών για το διαγνωστικό αλγόριθμο που θα πρέπει να ακολουθείται για την ανίχνευση της ΠΚΜ, οι παρατεταμένης διάρκειας συσκευές παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού θα πρέπει να επιστρατεύονται σε όλους τους ασθενείς με κρυπτογενές ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ και αρνητικό έλεγχο με ένα ή περισσότερα 24ωρα Holter ρυθμού. Το Holter ρυθμού παρατεταμένης διάρκειας και η φορητή καρδιακή τηλεμετρία αποτελούν τις πρώτες επιλογές με δεδομένο ότι είναι μη παρεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι. Τέλος, οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς παρατεταμένης διάρκειας αποτελούν την έσχατη διαγνωστική εξέταση, η οποία θα πρέπει να διενεργείται σε εξειδικευμένα τεταρτοταγή κέντρα αντιμετώπισης ασθενών με ΑΕΕ σε στενή συνεργασία με τα αντίστοιχα ειδικά Καρδιολογικά Ιατρεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 24; 35-41.
2. Dangayach NS, Kane K, Moonis M. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Ther Clin Risk Manag.* 2011 28; 33-37.
3. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, Schwamm LH; American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack *Stroke* 2008; 39: 1647-1652.
4. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, Passman R, Beckers F, Brachmann J. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale *Am Heart J.* 2010; 160: 36-41.
5. Wyndham CR. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J.* 2000; 27: 257-267.
6. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-e354.
7. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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.

8. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, O'Fallon WM, Bailey KR, Wiebers DO, Sicks JD, Christianson TJ, Seward JB, Gersh BJ. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:93-100.
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-998.
10. Banerjee A, Marvn F, Lip GY. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke* 2011; 42: 3316-3322.
11. Dion F, Saudeau D, Bonnaud I, Friocourt P, Bonneau A, Poret P, Giraudeau B, Rigina S, Fauchier L, Babuty D. Unexpected low prevalence of atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke: a prospective study. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 28: 101-107.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.
13. Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Burns JD, Seet RC, Dupont SA, Kauffman TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 1405-1411.
14. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, O'Fallon WM, Bailey KR, Wiebers DO, Sicks JD, Christianson TJ, Seward JB, Gersh BJ. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 93-100.
15. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
16. Banerjee A, Marvn F, Lip GY. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke* 2011; 42: 3316-3322.
17. 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.
18. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011; 26;124: 477-486.
19. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 492-501.
20. Bhatt A, Majid A, Razak A, Kassab M, Hussain S, Safdar A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011: 172074.
21. Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr Cardiol Rev.* 2012 ; 8: 54-67.
22. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. 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.
23. Khan M, Miller D. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in stroke/tia patients. *Stroke Res Treat.* 2013; 2013:840265.
24. 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.
25. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Karamados AM, Russman AN, Mitsias PD. Out-patient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci.* 2013; 324: 57-61.
26. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, Jarouse J, Brillman J, Murali S, Gupta R. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008; 71: 1696-701.
27. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, POrerfellner H; XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3: 141-147.
28. Ritter MA, Kochhüser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, Eckardt L, Ringelstein EB. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 2013; 44: 1449-1452.

29. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh P. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013; 80: 1546-50.
30. Giada F, Bertaglia E, Reimers B, Noventa D, Raviele A. Current and emerging indications for implantable cardiac monitors Pacing *Clin Electrophysiol.* 2012; 35: 1169-1178.
31. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2478-2486.
32. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2467-2477.
33. Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, Eckardt L, Ringelstein EB. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke.* 2013; 44: 1449-1452.
34. Douen AG, Pageau N, Medic S. Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke* 2008; 39:480-482.