

Migotanie przedsionków staje się jednym ze społecznych problemów zdrowotnych. Diagnostyka, leczenie, konsekwencje kliniczne tej arytmii i zapobieganie im stanowią wspólne wyzwanie dla kardiologów i lekarzy innych specjalności. Coraz częściej współpracujemy w tym zakresie z neurologami i dlatego miło mi jest zaprosić Państwa do lektury komentarza odnoszącego się do wyników badania CRYSTAL AF przygotowanego przez Panią Doktor Anettę Lasek-Bal, kierującą Oddziałem Neurologii z Pododdziałem Udarowym Górnośląskiego Centrum Medycznego.

Maciej Sterliński, redaktor działu

Anetta Lasek-Bal

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Górnośląskie Centrum Medyczne, Szpital w Ochojcu

KRYPTOGENNY UDAR MÓZGU – CZY WINOWAJCA ZOSTAŁ ZIDENTYFIKOWANY?

CRYPTOGENIC STROKE – HAS THE CULPRIT BEEN IDENTIFIED?

Komentarz do pracy oryginalnej:

Choe WC i wsp. 2015. CRYSTAL AF Investigators. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol* 116 (6): 889-893. doi:10.1016/j.amjcard.2015.06.012. Epub 2015 Jun 24

A commentary to the article:

Choe WC et al. 2015. CRYSTAL AF Investigators. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol* 116 (6): 889-893. doi:10.1016/j.amjcard.2015.06.012. Epub 2015 Jun 24

Streszczenie

W komentarzu do wyników badania CRYSTAL AF przedstawiono zagadnienia dotyczące kardiogenego oraz kryptogenego udaru mózgu w kontekście specyfiki klinicznej oraz trudności diagnostycznych. Mimo wnikliwej diagnostyki przyczynowej nawet u 30-40% pacjentów z ostrym niedokrwieniem mózgu nie udaje się ustalić przyczyny zachorowania, co ma poważne konsekwencje kliniczne i terapeutyczne. W zależności od zastosowanej metody monitorowania rytmu serca u 2,5-34% pacjentów z nieustaloną przyczyną udaru rejestruje się epizody migotania przedsionków (AF – *atrial fibrillation*), co może wskazywać na potencjalny arytmogeny charakter udaru. Długość monitorowania rytmu serca jest jedną z ważniejszych determinant w detekcji epizodów migotania przedsionków, często asymptomatycznych i napadowych, przez co nie ujawnianych w rutynowych badaniach elektrokardiograficznych. W badaniu CRYSTAL AF wykazano, że zastosowanie wszczepialnych kardiomonitatorów (ICM – *insertable cardiac monitor*) umożliwiających ciągłą długotrwałą rejestrację rytmu serca u pacjentów po udarze kryptogenym ujawnia znamienne większą liczbę epizodów AF w 6., 12. i 36. miesiącu w porównaniu do zewnętrznych metod jednorazowego lub powtarzanego cyklicznie elektrokardiograficznego monitorowania. Zastosowanie ICM pozwoliło na rozpoznanie AF w podanych okresach odpowiednio u 8,9%, 12,4% i 30% (za pomocą metod standardowych odpowiednio u 1,4%, 2,0% i 3,0% pacjentów ($p < 0,001$ dla wszystkich)). Prawie 80% pierwszych zarejestrowanych w ICA epizodów AF było asymptomatycznych. W komentarzu zaprezentowane zostały także wyniki innych badań, dotyczących różnych strategii monitorowania rytmu serca u pacjentów z udarem kryptogenym, dyskutowane jest również znaczenie niemych epizodów AF w stratyfikacji ryzyka udaru mózgu.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, udar mózgu, wszczepialny kardiomonитор

Summary

The commentary presents issues related to the cardiogenic and cryptogenic stroke in the context of clinical specificity and diagnostic difficulties. Despite thorough causal diagnostics, in as many as 30-40% of patients with acute cerebral ischemia the cause of it remains unknown, which has serious clinical and therapeutic consequences. Depending on the method of heart rhythm monitoring, atrial fibrillation (AF) episodes are recorded in 2.5-34% of patients suffering from a stroke of unrecognized origin, which may suggest a potential arrhythmogenic character of such strokes. The duration of heart rhythm monitoring constitutes one of the major determinant factors in the detection of often asymptomatic and paroxysmal atrial fibrillation episodes which remain unidentified during routine electrocardiograms. The CRYSTAL AF study showed that the use of insertable cardiac monitors (ICM) which allow for continuous long-term recording of heart rhythm in patients after a cryptogenic stroke resulted in recording a significantly larger number of AF episodes in month 6, 12, and 36 than external methods of single or regularly repeated electrocardiographic monitoring. The use of ICM allowed for diagnosing AF at the above time points in 8.9%, 12.4%, and 30% patients, respectively (compared to 1.4%, 2.0%, and 3.0% of patients, respectively, when standard methods were used; $p < 0.001$ for all). Almost 80% of the first

AF episodes recorded in ICA were asymptomatic. The commentary also includes the results of other studies assessing different strategies of heart rhythm monitoring in patients suffering from cryptogenic stroke, as well as a discussion on the significance of silent AF episodes in the stratification of stroke risk.

Key words: atrial fibrillation, stroke, insertable cardiac monitor

Udar niedokrwienny mózgu jest chorobą o złożonej etiologii. Miażdżyca łuku aorty i tętnic zaopatrujących struktury mózgowe powoduje ok. 30% wszystkich udarów. W podobnym zakresie przyczyną niedokrwienia mózgu są choroby małych naczyń mózgowych, a w 18-25% zatorowość sercopochodna. W rzeczywistości częstość kardiogennych udarów może być większa, gdyż nawet u 30%- 40% pacjentów z udarem nie udaje się ustalić jego przyczyny (tzw. udar kryptogeny), zwłaszcza u osób przed 65 r.ż. [1]. U 25% pacjentów z udarem mózgu współistnieją choroby serca i tętnic w stopniu zaawansowania wystarczającym do niezależnego wywołania ostrego niedokrwienia mózgu, co może utrudniać rozpoznanie kluczowej przyczyny zachorowania i prowadzenie profilaktyki wtórnej. Identyfikacja czynnika powodującego udar mózgu jest zasadniczym etapem diagnostycznym, warunkującym rodzaj leczenia i sposób przeciwdziałania nawrotowi choroby.

W ostatniej dekadzie systematycznie zmniejsza się liczba udarów kryptogennych i wzrasta rozpoznawanie udarów sercopochodnych. Parametrem kształtującym obserwowane tendencje etiologiczne jest poprawa diagnostyki udaru z możliwością przedłużonego monitorowania rytmu serca w poszukiwaniu arytmicznego podłoża incydentu naczyniowego mózgu.

Migotanie przedsionków (AF – *atrial fibrillation*) około pięciokrotnie zwiększa ryzyko udaru oraz przejściowego ataku niedokrwinnego (TIA – *transient ischemic attack*), które mogą być pierwszą kliniczną manifestacją arytmii. Udar w przebiegu AF w porównaniu do udarów o innej etiologii charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, dużym stopniem poudarowego inwalidztwa, ryzykiem nawrotu oraz wyższą śmiertelnością [2, 3]. Kliniczne skutki udaru kardiogenego są poważne także u pacjentów z niską punktacją w skali CHADS lub CHA2DS2-VASc, na poziomie 0 lub 1.

Ponadto, zgodnie z danymi neuroradiologicznymi, nawet 15% pacjentów z AF doznaje niemych klinicznie udarów (sCI – *silent cerebral infarct*), które mogą być przyczyną spowolnienia ruchowego i/lub zaburzeń intelektualnych [4]. Nieme udary mózgu zwiększają nawet dwu- do czterokrotnie ryzyko jawnego klinicznie udaru niezależnie od sercowo-naczyniowych czynników ryzyka. W świetle tych danych sCI należy traktować nie tylko jako neurologiczne powikłanie chorób sercowo-naczyniowych, lecz jako czynnik ryzyka udaru wskazujący potrzebę diagnostyki w kierunku zaburzeń rytmu serca także u pacjentów bez klinicznie jawnego udaru mózgu.

U około 1,4% populacji osób ≥ 65 r.ż. podczas rutynowego badania elektrokardiograficzne-

go, 24-godz. rejestracji czy telemonitoringu wielodobowego rejestruje się epizody tzw. niemego AF (sAF – *silent atrial fibrillation*) [5]. Subkliniczne epizody AF są niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu także u młodych chorych z cukrzycą bez innych obciążeń chorobowych (OR 4,441; $p < 0,001$; CI 2,42 do 8,16 i OR 4,6; $p < 0,01$; CI 2,7 do 9,1) [6]. Ze względu na asymptomatyczny i często napadowy charakter arytmii krótkotrwałe oraz okresowo powtarzane monitorowanie EKG może nie ujawnić epizodów AF. Zastosowanie metod długotrwałego monitorowania, w tym ciągłego za pomocą wszczepialnego kardiomonitora (ICM – *insertable cardiac monitor*) potencjalizuje możliwość detekcji AF.

Nieme migotanie przedsionków jest rozpoznawane – w zależności od użytej metody – u 2,5-34% pacjentów z udarem kryptogenym, co ma konsekwencje prognostyczne i terapeutyczne [7, 8]. Zastosowanie metod krótkiego monitorowania EKG (standardowe lub 24-godz.) podczas hospitalizacji spowodowanej udarem pozwala na rozpoznanie AF de novo u 2-10% pacjentów [9-11]. Wskazuje się na niską czułość metod standardowych. W praktyce ambulatoryjnej wykrywalność AF lub sAF wśród pacjentów, którzy przebyli udar kryptogeny, zawiera się w zakresie 0-24%, w zależności od czasu monitorowania rytmu serca [12-17].

Parametrem zwiększającym prawdopodobieństwo zarejestrowania AF jest obraz wieloogniskowego uszkodzenia mózgu w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny), sugerujący zatorowe pochodzenie zmian, niezależnie od ogniska strategicznego w przebiegu udaru kryptogenego.

Analiza wyników badań randomizowanych i obserwacyjnych wykorzystujących różne metody monitorowania rytmu serca pozwala zidentyfikować czynniki wpływające na detekcję AF oraz wyjaśnić rozbieżności w częstości ujawnienia arytmii.

Prospektywne wieloośrodkowe randomizowane badanie o akronimie CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying AF*) przeprowadzono w celu ustalenia częstości AF na podstawie standardowych metod monitorowania EKG oraz wszczepialnego kardiomonitora u pacjentów z udarem kryptogenym. W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku > 40 lat, którzy udaru mózgu lub TIA przebyli w ciągu 90 poprzedzających dni. Protokół badawczy jest dostępny na stronie <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1313600>. W badaniu wykazano wyższą skuteczność ICM w detekcji epizodów AF w porównaniu do tradycyjnych metod zewnętrznego monitorowania: jednorazowego badania 24-godz. EKG, 48-godz, 7-dobowego, 21- i 30-dobowego; cyklicznie co kwartał: 24-

godz. EKG, 48-godz., 7-dobowego oraz co miesiąc 24-godz. badania holterowskiego. Dla wymienionych metod zewnętrznych określono czułość w zakresie 1,3-22,8% (odpowiednio dla 24-godz. badania holterowskiego i 30-dobowej rejestracji) oraz negatywny czynnik predykcyjny (NPV – *negative predictive value*) na poziomie 82,3-85,6%. W badaniach co kwartał czułość 24-godz. EKG oraz 7-dobowego wynosiła odpowiednio 3,1% i 20,8%, a NPV mieściło się w zakresie 82,6-85,3%. Analiza wyników 168 pacjentów z ICM jednoznacznie wykazała przewagę metody ciągłego monitorowania w wykrywalności AF nad metodami komparatywnymi w badaniu: w 6., 12. i 36. miesiącu zarejestrowano epizody AF u 8,9%, 12,4% i 30,0%, w pozostałych metodach: 1,4%, 2,0% oraz 3,0% ($p < 0,001$ dla wszystkich).

W analizie danych w ramieniu ICM w 12. miesiącu stwierdzono, że średni czas od randomizacji do ujawnienia AF wyniósł 84 dni, a 79% tych epizodów było niemych klinicznie. 96,6% pacjentów z ujawnionymi w ICM epizodami sAF rozpoczęła doustną terapię antykoagulacyjną.

W badaniu EMBRACE (*30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event*) wzięli udział chorzy (≥ 55 r.ż.) z udarem kryptogennym. Miało ono na celu porównanie przydatności 24-godz. badania EKG oraz 30-dobowego monitorowania EKG w zakresie wykrywalności epizodów AF. Pierwszy punkt końcowy (rozpoznanie AF ≥ 30 s w ciągu 90 dni) został osiągnięty w ramieniu z 30-dobowym monitorowaniem u 16,1% pacjentów vs 3,2% w porównawczym ramieniu badawczym oraz drugi punkt końcowy (rozpoznanie AF $\geq 2,5$ min w ciągu 90 dni) osiągnięto odpowiednio u 9,9% vs 2,5% pacjentów. Badanie wykazało wyższą skuteczność przedłużonej 30-dobowej rejestracji EKG w porównaniu do 24-godz. badania w rozpoznawaniu AF u pacjentów po udarze kryptogennym [7].

Długość monitorowania rytmu serca, podobnie jak czas rozpoczęcia badania od wystąpienia udaru mózgu, kryteria selekcji pacjentów, a także przyjęta definicja AF mają istotne znaczenie dla wyniku. Czynniki związane z pacjentem zwiększające szansę na zarejestrowanie epizodu AF to przede wszystkim starszy wiek oraz profil kliniczny, w tym obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, niewydolności serca, przebyty udar, które są wspólnymi czynnikami ryzyka udaru oraz AF. Ponieważ udar mózgu w przebiegu zatorowości kardiogennej jest zazwyczaj rozległy i powikłany znacznym deficytem neurologicznym, u pacjentów z poważnym incydentem zatorowo-zakrzepowym wykrycie AF przy zastosowaniu metod z przedłużonym monitorowaniem jest bardzo prawdopodobne. Wyniki badania TRENDS potwierdzają tę opinię [18]. Badacze stosują różne kryterium rozpoznania AF na podstawie czasu trwania epizodu: od 5 s do 6 min, najczęściej co najmniej 30 s [7, 15, 16, 19, 20]. W jednym z badań zaobserwowano jednak, że 85% za-

rejestrowanych epizodów zaburzeń rytmu trwały < 30 s i po zastosowaniu kryterium 30 s częstość rozpoznania AF spadała do $< 6\%$ [12]. Niejasne jest, czy tak krótkie epizody AF mogą być odpowiedzialne za utworzenie materiału zatorowego i wystąpienie udaru mózgu. Zgodnie z wynikami badania ASSERT tylko 12% pacjentów miało wcześniej ostry incydent niedokrwienny mózgu [19]. Wartość sAF w stratyfikacji ryzyka udaru niedokrwiennego nie jest w pełni ustalona.

Choć nie ma prostej zależności czasowej między epizodem AF a wystąpieniem udaru, wskazuje się na wartość wczesnej po incydencie mózgowym rejestracji rytmu serca. Sugerowany jest fenomen „klastrowego” występowania zaburzeń rytmu serca, co może być jednym z czynników kształtujących dynamikę kliniczną udaru mózgu oraz ryzyko nawrotu, które jest najwyższe w pierwszym tygodniu oraz miesiącu od zachorowania na udar. Eksperci zalecają rozważenie przedłużonej obserwacji telemetrycznej w okresie 6 miesięcy od incydentu niedokrwienia mózgu [21]. Średni czas od udaru do epizodu AF zarejestrowanego przez wszczepialne rejestratory zdarzeń zawiera się między 109. dobą a 5. miesiącem [22, 23]. Długotrwałe monitorowanie rytmu serca ujawnia AF u 29-50% wszystkich pacjentów z udarem, u 6-27% z nich – w okresie miesiąca przed ostrym niedokrwieniem mózgu [19, 24]. Oznacza to, że u większości (nawet u 94%) mechanizm udaru niekoniecznie był bezpośrednio powiązany z epizodami AF.

Czy krótkotrwałe sAF mogą być przyczyną zdarzenia zatorowo-zakrzepowego, czy bardziej czynnikiem zwiększającym jego wystąpienie? W arytmogennym niedokrwieniu mózgu sugerowane jest podłoże elektromechaniczne oraz hemodynamiczne. Czy w każdej sytuacji epizody sAF powinny być wskazaniem do przewlekłej antykoagulacji?

W niektórych przypadkach arytmia może wynikać z uszkodzenia mózgu, zwłaszcza struktur prawej półkuli z aktywacją układu autonomicznego, wyrzutem katecholamin do krwiobiegu i uszkodzeniem kardiomiocytów. Nawet u 20% pacjentów z ostrym udarem mózgu bez ostrego incydentu wieńcowego stwierdza się podwyższone stężenie troponiny I we krwi [24].

Wyniki badań uzasadniają rozważanie przedłużonego monitorowania rytmu serca u pacjentów, którzy przebyli udar o nieznaną przyczynę i nie mają przeciwwskazań do przewlekłej antykoagulacji. Nieustalone jest jednak znaczenie zarejestrowanych krótkich epizodów sAF w tej grupie pacjentów oraz to, czy mają rangę czynnika ryzyka udaru mózgu na poziomie AF rejestrowanego za pomocą tradycyjnych metod. Jaką przyjąć strategię monitorowania: jak długo i w jakim czasie od udaru mózgu? Czy arbitralnie kwalifikować tylko pacjentów z kryptogennym udarem mózgu? Biorąc pod uwagę wieloprzyczynowe podłoże udaru mózgu, identyfikacja jednej po-

tencjalnej przyczyny nie wyklucza współistnienia innej.

Dostępne dane wskazują na wyższą czułość wszczepialnych kardiomonitorów w detekcji sAF w porównaniu do zewnętrznych metod monitorowania EKG. Inwazyjność metod oraz koszt przeprowadzania badań przesiewowych uzasadniają ich wybór u pacjentów z kryptogennym udarem mózgu. W prewencji pierwotnej wymienione parametry z jednej i korzyści kliniczne z drugiej strony zmniejszają zasadność takiego wyboru. W takim przypadku można wykorzystać mniej kosztowne tradycyjne narzędzia przesiewowe.

Piśmiennictwo

- [1] Yaghi S, Elkind MS. 2014. „Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge”. *Neurol Clin Pract* 4: 386-393.
- [2] Sadahiro H, Inamura A, Ishihara H. 2014. „Fragmental or massive embolization in cardiogenic stroke caused by nonvalvular atrial fibrillation”. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 63-68.
- [3] Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T i wsp. 2006. „Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population”. *Neurology* 66: 1539-1544.
- [4] Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM i wsp. 1995. „Silent cerebral infarction in patients with non rheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Non rheumatic Atrial Fibrillation Investigators”. *Circulation* 92: 2178-2182.
- [5] Quinn F, Gladstone D. 2014. „Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community”. *Curr Opin Cardiol* 21: 28-35.
- [6] Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M i wsp. 2013. „Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients”. *J Am Coll Cardiol* 62: 525-530. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.091.
- [7] Gladstone DJ, Spring M, Dorian P i wsp. 2014. „Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke”. *N Engl J Med* 26: 2467-2477.
- [8] Rojo-Martinez E, Sandin M, Calleja-Sanz AI i wsp. 2013. „High performance of the implantable Holter in detecting occult paroxysmal AF in patients with cryptogenic stroke with asuspected embolic mechanism”. *Rev Neurol* 57: 251-257.
- [9] Liao J, Khalid Z, Scallan i wsp. 2007. „Noninvasive cardiac Monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute Ischemic stroke: a systematic review”. *Stroke* 38: 2935-2940.
- [10] Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. 2010. „Detection of atrial fibrillation with concurrent Holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack”. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21: 89-93.
- [11] Shafqat S, Kelly PJ, Furie KL. 2004. „Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism”. *Intern Med J* 34: 305-309.
- [12] Tayal AH, Tian M, Kelly KM i wsp. 2008. „Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke”. *Neurology* 71: 1696-1701.
- [13] Eljovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. 2009. „Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors”. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 18: 185-189.
- [14] Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B i wsp. 2010. „Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients”. *Neurology* 74: 1666-1670.
- [15] Flint AC, Banki NM, Ren X i wsp. 2012. „Detection of paroxysmal atrial Fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Strokeand Monitoring for PAF in RealTime (SMART) registry”. *Stroke* 43: 2788-2790.
- [16] Kamel H, Navi BB, Eljovich L i wsp. 2013. „Pilot randomized trial of outpatient cardiac monitoring after cryptogenic stroke”. *Stroke* 44: 528-530.
- [17] Miller DJ, Khan MA, Schultz LR i wsp. 2013. „Out-patient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke”. *J Neurol Sci* 324: 57-61.
- [18] Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG i wsp. 2012. „Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention”. *Am J Cardiol* 110: 1309-1314.
- [19] Healey J, Connolly S, Gold M, ASSERT Investigators. 2012. „Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke”. *N Engl J Med* 366: 120-129.
- [20] Kishore A, Vail A, Majid A i wsp. 2014. „Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis”. *Stroke* 45: 520-526. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
- [21] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. 2014. „Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association”. *Stroke* 45 (7): 2160-2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [22] Etgen T, Hochreiter M, Mundel M, Freudenberger T. 2013. „Insertable cardiac event recorder in detection of atrial fibrillation after cryptogenic stroke: an audit report”. *Stroke* 44: 2007-2009.
- [23] Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, SURPRISE Study Investigators. 2014. „Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischemic stroke. Final results from the SURPRISE study”. *Eur J Neurol* 21: 884-889.
- [24] Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, TRENDS Investigators. 2011. „Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS”. *Heart Rhythm* 8: 1416-1423. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.04.022.
- [25] Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW i wsp. 2007. „Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke”. *Cerebrovasc Dis* 23: 260-266.