Обзор
https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-493-500

BY 4.0

Предсердная кардиомиопатия и криптогенный инсульт

Г.Р. Рамазанов, Э.А. Ковалева ✉, Р.А. Новиков, С.С. Петриков

Научное отделение неотложной неврологии и восстановительного лечения
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ **Контактная информация:** Ковалева Элла Александровна, кандидат медицинских наук, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: kovalevaea@sklif.mos.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота криптогенного инсульта (КИ) составляет около 30% от всех случаев ишемических инсультов (ИИ). Пациенты с КИ представляют собой неоднородную группу больных и требуют индивидуального подхода к антитромботической терапии с целью вторичной профилактики КИ. Частота развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с КИ составляет 4,5% в год, что превышает данный показатель у больных с установленным патогенетическим вариантом ИИ. Доминировавшая до недавнего времени точка зрения, предполагающая, что основной причиной КИ является пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) и для вторичной профилактики ИИ у данной когорты больных оральные антикоагулянты могут быть более эффективны, чем антиагреганты, не нашла своего подтверждения. В настоящее время причинно-следственная связь между ИИ и ФП остается не до конца изученной. По всей видимости, ФП служит маркером предсердной кардиомиопатии, которая и является непосредственной причиной ИИ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение информированности врачей-неврологов о причинах, патогенетических механизмах развития и методах диагностики ИИ у пациентов с предсердной кардиомиопатией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты научных исследований, посвященных предсердной кардиомиопатии как фактору риска КИ. Поиск литературы проводили в электронных поисковых системах *Scopus*, *eLibrary*, *PubMed* по ключевым словам: ишемический инсульт, криптогенный инсульт, предсердная кардиомиопатия, патогенез ишемического инсульта. Для анализа были отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1957 по 2021 год. 36% проанализированных работ, посвященных теме КИ, опубликованы не более 5 лет назад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность данных позволяет предположить, что фибрилляция предсердий не является единственной причиной эмболических событий у пациентов с признаками дисфункции предсердий. Предсердная кардиомиопатия может быть причиной тромбоэмболического синдрома и криптогенного инсульта, в том числе даже при отсутствии фибрилляции предсердий, следовательно, последнюю следует рассматривать как обычное проявление лежащей в ее основе предсердной кардиомиопатии. Поскольку большинство сердечных тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий формируются в левом предсердии, вполне вероятно, что больные с предсердной кардиомиопатией и криптогенным инсультом представляют группу пациентов, которым может быть показано применение антикоагулянтной терапии в качестве вторичной профилактики ишемического инсульта и системной эмболии. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении.

Ключевые слова: ишемический инсульт, криптогенный инсульт, предсердная кардиомиопатия, патогенез ишемического инсульта

Ссылка для цитирования Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Новиков Р.А., Петриков С.С Предсердная кардиомиопатия и криптогенный инсульт. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2022;11(3):493–500. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-493-500

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование Исследование не имеет спонсорской поддержки

АСК — ацетилсалициловая кислота
ДИ — доверительный интервал
ИИ — ишемический инсульт
КИ — криптогенный инсульт
ЛП — левое предсердие
МППС — множественные преждевременные предсердные сокращения
МРТ — магнитно-резонансная томография
ООО — открытое овальное окно
ОШ — отношение шансов
ПСВТ — пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия
ФП — фибрилляция предсердий
ЭКГ — электрокардиограмма

© Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Новиков Р.А., Петриков С.С. М., 2022

Частота криптогенного инсульта (КИ) составляет около 30% от всех случаев ишемических инсультов (ИИ). Пациенты с КИ представляют собой неоднородную группу больных и требуют индивидуального подхода к антитромботической терапии с целью вторичной профилактики КИ. Частота развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с КИ составляет 4,5% в год, что превышает данный показатель у больных с установленным патогенетическим вариантом ИИ [1]. Доминировавшая до недавнего времени точка зрения, предполагающая, что основной причиной КИ является пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) и для вторичной профилактики ИИ у данной когорты больных оральные антикоагулянты могут быть более эффективны, чем антиагреганты, не нашла своего подтверждения. Так, результаты исследований *NAVIGATE ESUS* и *RE-SPECT ESUS*, целью которых явилось изучение безопасности и эффективности пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов, удовлетворяющих критериям *ESUS*, показали, что частота кровотечений в группах больных, получавших ривароксабан и дабигатран, выше по сравнению с результатами применения АСК, а эффективность в отношении предотвращения повторных ИИ и(или) системной эмболии не превосходит таковую у АСК [2, 3]. Более того, у 70% пациентов с КИ продолженный электрокардиографический (ЭКГ-) мониторинг даже по прошествии 36 месяцев не выявлял пароксизмов ФП, что явилось еще одним доказательством неоднородности группы пациентов с КИ [4].

В настоящее время причинно-следственная связь между ИИ и ФП остается не до конца изученной. В исследованиях *ASSERT* и *TRENDS* только у 25% пациентов за 30 дней до цереброваскулярного события при помощи имплантируемого устройства были зарегистрированы пароксизмы ФП [5, 6]. Такая временная неопределенность позволила предположить, что ФП не является основной причиной ИИ. По всей видимости, ФП служит маркером предсердной кардиомиопатии, которая и является непосредственной причиной ИИ [7]. Также в пользу концепции предсердной кардиомиопатии как основной причины тромбообразования говорят результаты исследования *Warraich H.G. et al*. (2014), которые у 25% больных с пароксизмальной ФП и ИИ при выполнении чреспищеводной эхокардиографии на фоне синусового ритма регистрировали кровоток в ушке левого предсердия (ЛП), характерный для ФП [8]. Более того, гистологический анализ тромбов, извлеченных из крупных церебральных артерий у пациентов с КИ и кардиоэмболическим патогенетическим вариантом ИИ, показал схожий состав соотношения фибрин/тромбоциты, эритроциты и лейкоциты. Однако состав тромбов у больных с КИ достоверно отличался от такового у пациентов с некардиоэмболическим ИИ по соотношению фибрин/тромбоциты [9].

Таким образом была сформирована концепция предсердной кардиомиопатии, которая даже при отсутствии ФП может явиться источником острой церебральной эмболии. Впервые термин «кардиомиопатия» был введен *Bridgen W*. в 1957 г. для обозначения изолированного некоронарного заболевания миокарда [10]. Концепция предсердной кардиомиопатии была предложена в 1972 г. *Nagle R.E. et al.*, описавшими семейный синдром, выражающийся повреждением исключительно предсердий и атриовентрикулярной проводящей системы и сопровождающийся эктопическим суправентрикулярным ритмом и атриовентрикулярной блокадой [11]. Консенсус рабочей группы Европейской ассоциации сердечного ритма (*EHRA*), Общества сердечного ритма (HRS), Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма (*APHRS*) и Латиноамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (*SOLAECE*) в сотрудничестве с Американским колледжем кардиологии (*ACC*) и Американской кардиологической ассоциацией (*AHA*) дал следующее определение предсердной кардиомиопатии — это комплекс структурных, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия и способствующих развитию клинически значимых проявлений [12].

Предсердная кардиомиопатия является следствием многих патофизиологических процессов, включая системные и такие субклинические провоспалительные состояния, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хроническая ишемическая болезнь сердца, синдром ночного апноэ и пожилой возраст [13]. Данные факторы, взаимодействуя друг с другом, приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и выработке ангиотензина II, тем самым индуцируя гипертрофию кардиомиоцитов, эндотелиальную дисфункцию и фиброз миокарда. Помимо всего прочего ангиотензин II активирует выработку активных форм кислорода, что приводит к перегрузке ионами кальция и, как следствие, электрическому ремоделированию миокарда. Также ангиотензин II ингибирует выработку кардиомиоцитами и фибробластами трансформирующего фактора роста β, что приводит к фиброзу предсердий. Итогом всего вышеперечисленного является электрическое и структурное ремоделирование миокарда. Более того, данные провоспалительные состояния приводят к инфильтрации воспалительных клеток в миокард. Воспалительные цитокины способствуют выработке тканевого фактора, индуцируя тем самым тромбообразование [13].

Предсердная кардиомиопатия даже при отсутствии ФП предрасполагает к внутрисердечному тромбообразованию, что может быть причиной КИ [13]. С практической точки зрения применение антикоагулянтов у пациентов с предсердной кардиомиопатией может быть более эффективным средством вторичной профилактики ИИ, чем антитромбоцитарная терапия. Состоятельность данной гипотезы будет установлена после того, как будут опубликованы результаты исследования *ARCADIA* [14].

Согласно данным анализа *SPOTRIAS*, приблизительно у 65% пациентов с КИ присутствует как минимум один маркер предсердной кардиомиопатии. Так как только у 30% пациентов с КИ будет верифицирована ФП, следовательно, у 35% больных предсердная кардиомиопатия не сочетается с ФП [7]. Недавние исследования подтверждают то обстоятельство, что предсердная кардиомиопатия является фактором риска ИИ независимо от наличия ФП [15, 16]. Предсердная кардиомиопатия, согласно данным *Ahmad M.I. et al.* (2020), увеличивает риск фатального исхода ИИ на 76% (отношение рисков 1,76; 95% ДИ (доверительный интервал) от 1,02 до 3,04) [17]. Результаты исследования *CHS* показали, что такие маркеры кардиомиопатии, как вольтаж терминальной части зубца *P* в VI отведении и концентрация натрийуретического пептида в плазме

крови независимо связаны с риском ИИ [18]. Согласно данным *Sebasigari D. et al*. (2015), такие маркеры предсердной кардиопатии, как расширение ЛП, удлинение *PR*-интервала и вольтаж терминальной части зубца *P* в VI отведении были слабо связаны с выявлением ФП у пациентов с КИ, что в очередной раз подтверждает гипотезу о независимых от наличия ФП механизмах эмбологенности предсердий [19].

В настоящее время установлен целый ряд маркеров предсердной кардиомиопатии, которые можно условно разделить на три группы: радиологические, электрокардиографические и лабораторные.

РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

К эхокардиографическим относят расширение ЛП, снижение скорости кровотока в нем, а также феномен спонтанного эхоконтрастирования и др. [7, 20, 21].

Установлено, что расширение ЛП ассоциировано с повышенным риском тромбоэмболических событий даже при отсутствии ФП. Так, в исследовании *Arauz A. et al*. (2019) было выявлено, что индекс размера ЛП (точка отсечения 3 см/м^2; отношение шансов (ОШ) 7,5, 95% ДИ 1,24–45,2; *p*=0,02), а также индекс сферичности ЛП (точка отсечения 42 см^3/м^2, ОШ: 6,5; 95% ДИ, 1,32–32,07, *p*=0,02) являются предикторами тромбоэмболических событий [22]. *Di Tullio M.R. et al.* (1999) установили, что индекс ЛП ассоциирован с риском развития ИИ (скорректированное ОШ 1,47 на 10 мм/1,7 м^2, 95% ДИ 1,03–2,11) [23]. Согласно данным *Jing Chen et al*. (2021), частота верификации выраженного расширения ЛП (более 47 мм) у пациентов с КИ была значительно выше, чем у больных с атеротромботическим и лакунарным патогенетическими вариантами ИИ (5,3% против 1,6%, *p*=0,014 и 5,3% против 1,2%, *p*=0,008 соответственно) [24]. Однако в ранее проведенном исследовании *Jalini S. et al*. (2019) подобных различий установлено не было [25]. Также было выявлено, что умеренное и выраженное расширение ЛП являются независимыми факторами риска повторного ИИ [20].

Снижение скорости кровотока в ушке ЛП может способствовать застою крови и, как следствие, тромбообразованию. Так, в исследовании *Lee J.M. et al*. (2014) показатели скорости кровотока в ушке ЛП у пациентов с ИИ были статистически значимо ниже, чем у больных без ИИ (36±19 см/с против 55±20 см/с, *p*<0,001) [26].

Морфологические особенности ушка ЛП могут предрасполагать к тромбообразованию даже при отсутствии ФП [27, 28]. В исследовании *Di Biase L. et al*. (2012) была выявлена следующая распространенность анатомических форм ушка ЛП: «куриное крылышко» — 48%, «кактус» — 30%, «ветроуказатель» — 19%, «цветная капуста» — 3% [27]. Результаты исследования показали, что форма ЛП, напоминающая «куриное крылышко», менее всего предрасполагает к развитию тромботических осложнений, в то время как форма, напоминающая «цветную капусту», напротив обладает максимальной предрасполагающей к тромботическим событиям способностью [27]. Гемодинамической особенностью пациентов с формой ЛП в виде «куриного крылышка» были статистически значимо более высокая скорость потока крови по сравнению с таковой у больных с другими анатомическими формами ЛП (55±19 против 41±20 см/с, *p*<0,001), а также меньшая площадь отверстия ушка ЛП (4,4±1,6 против 4,9±2,2 см^2, *p*=0,013), что по всей видимости и обусловило низкую предрасположенность к тромбообразованию [28, 29].

Еще одной морфологической предпосылкой, увеличивающей риск тромбообразования в ушке ЛП, является количество анатомических долек ЛП. В исследовании *Yamamoto M. et al.* (2014) количество анатомических долек ЛП у пациентов с ФП оказалось независимым фактором риска тромбообразования [30]. У абсолютного большинства пациентов (94,4%) с верифицированным тромбозом ушка ЛП было не менее 3 анатомических долек ушка ЛП [30].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) помимо оценки формы ЛП позволяет оценить выраженность его фиброзных изменений. В исследовании *Akoum N. et al.* (2013) при помощи высокопольной МРТ с контрастным усилением было установлено, что признаки фиброза ушка ЛП ассоциированы со снижением скорости кровотока в нем, что может приводить к стазу крови, тромбообразованию и, как следствие, ИИ [31]. *Marrouche N.F. et al*. (2014) установили, что фиброз ЛП у пациентов с ФП, перенесших радиочастотную катетерную абляцию, независимо связан с вероятностью рецидива ФП [32]. Также при помощи МРТ сердца с контрастным усилением была установлена связь между выраженностью фиброза ЛП и ИИ в анамнезе. Так, у больных с ФП и ИИ в анамнезе выраженность фиброза ЛП была значительно выше, чем у пациентов только с ФП [33]. В исследовании *Fonseca A.* (2018) выраженность фиброза ЛП была статистически значимо выше у пациентов с КИ, чем у больных с установленной причиной ИИ (18% против 10,5%, *p*=0,03), при этом сопоставима с группой пациентов с ФП [34]. Однако распространенность кардиомиопатии по данным МРТ сердца у пациентов с ИИ не превысила 5,3% (5% при кардиоэмболическом, 8,6% при КИ и 0% у больных с другими патогенетическими вариантами) [35]. Таким образом, МРТ сердца может быть полезным диагностическим инструментом у пациентов с КИ, который позволит оценить структуру и анатомию ЛП, а также оценить риск повторного ИИ. Однако в настоящее время взаимосвязь между фиброзом ЛП и риском инсульта в отсутствие ФП остается неясной, что требует дальнейших исследований.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Электрокардиографическими маркерами предсердной кардиомиопатии являются пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, удлинение интервала *PR*, вольтаж терминальной части зубца *P* в VI отведении более 5000 μV·мс и расширение зубца *P* [36–39].

В исследовании *Kamel H. et al*. (2013) было установлено, что пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (ПСВТ) является независимым фактором риска ИИ. Так, кумулятивная частота ИИ у больных с ПСВТ значительно превышала таковую у пациентов без ПСВТ (0,94%; 95% ДИ, 0,76–1,16% против 0,21%; 95% ДИ, 0,21–0,22% соответственно) [39]. Также было выявлено, что у 12% больных с ПСВТ в течение года регистрируют пароксизмы ФП [40].

В исследовании *Jalini S. et al*. (2019) такой маркер предсердной кардиомиопатии, как вольтаж терминальной части зубца *P* в VI отведении более 5000 μV·мс статистически значимо чаще выявляли у пациентов с КИ по сравнению с больными с атеротромботическим и лакунарным патогенетическими вариантами ИИ

(26,6% против 9,4% и 15,6%, $p<0,001$ соответственно) [25].

Согласно данным *Thijs V.N. et al*. (2016), удлинение интервала *PR* на электрокардиограмме ассоциировано с повышенной вероятностью выявления пароксизма ФП у пациентов с КИ [41]. В исследовании *Montalvo M. et al*. (2017) удлинение интервала *PR* до 200 мс и более статистически значимо чаще выявляли у пациентов с КИ, чем у больных с некардиоэмболическим инсультом установленной этиологии (23,2% против 13,8%, $p=0,009$) [36].

Расширение зубца *P* на ЭКГ или межпредсердная блокада возникают, когда нарушена проводимость от правого предсердия к левому, обычно в точке, близкой к межпредсердной перегородке [42]. В свою очередь, межпредсердная блокада ассоциирована с ФП и предсердной кардиомиопатией [43, 44]. Проведение импульса из правого предсердия в левое происходит посредством дискретных коммуникаций, наиболее значимой из которых является пучок Бахмана, проходящий вдоль верхней части межпредсердной перегородки. *Ariyarajah V. et al*. (2006) было высказано предположение о том, что растяжение или повышение давления в верхней части межпредсердной перегородки может приводить к дисфункции пучка Бахмана и, как следствие, формированию межпредсердной блокады проведения импульса [45]. Так, в исследовании *Cotter P.E. et al*. (2011) частота выявления межпредсердной блокады у пациентов с КИ и открытым овальным окном (ООО) была выше, чем у больных с КИ без ООО, а также группой здоровых респондентов (46,3%, 21,4% и 15% соответственно) [46]. Метаанализ *He J. et al.* (2017) показал, что расширение зубца *P* до110–120 мс и более является независимым фактором риска ИИ [38]. Таким образом, расширение зубца *P* на ЭКГ может отражать нарушение внутрипредсердной проводимости и быть биомаркером предсердной кардиомиопатии.

Синдром Байес, характеризующийся одновременным наличием суправентрикулярной аритмии и выраженной межпредсердной блокады, является еще одним маркером предсердной кардиомиопатии. Установлено, что данный синдром увеличивает риск развития ИИ, а также сосудистых когнитивных нарушений [47, 48].

Множественные преждевременные предсердные сокращения (МППС) в исследовании *Jung-Joon Cha et al.* (2020) были ассоциированы с риском повторного ИИ у больных с КИ. Частота выявления ФП у пациентов с КИ и МППС была статистически значимо выше, чем у больных без МППС (4,4% против 1,2%, $p=0,019$). Однако многофакторный анализ показал, что МППС является независимым от ФП фактором риска повторного ИИ у больных с КИ (ОР 2,49, 95% ДИ, 1,05–5,88, $p=0,038$) [49].

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Клабораторным маркерам предсердной кардиомиопатии относят мозговой натрийуретический пептид и кардиальный тропонин [50–53].

Мозговой натрийуретический пептид является сывороточным маркером, который высвобождается миокардом в ответ на растяжение, а уровень его увеличивается при сердечной недостаточности и других структурных повреждениях сердца. Установлено, что мозговой натрийуретический пептид является независимым предиктором сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. В исследовании *Rodriguez-Yanez M. et al.* (2013) концентрация натрийуретического пептида более 360 пг/мл в 5 раз увеличивала вероятность выявления ФП у пациентов с КИ [51]. Однако в исследовании *Jing Chen et al*. (2021) частота выявления повышенной концентрации данного маркера (более 250 пг/мл) у пациентов с КИ статистически значимо не отличалась от таковой у больных с атеротромботическим и лакунарным патогенетическими вариантами ИИ (32,7%, 37,3% и 12,6% соответственно) [24].

Установлено, что у 5–34% пациентов с ИИ повышен уровень в крови сердечного тропонина при отсутствии клинических и электрофизиологических признаков острого повреждения миокарда [52, 53]. *Merkler A.E. et al.* (2017) установили, что у пациентов с КИ это наблюдают статистически значимо чаще, чем у пациентов с некардиоэмболическим ИИ (17% против 8,9%, $p=0,003$) [54]. Клиническая значимость данного маркера в настоящее время остается неясной. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения является ли повышение уровня тропонина причиной КИ либо его следствием. В свою очередь исследование *TRELAS* показало, что только у 24% больных с ИИ и повышением концентрации сердечного тропонина были верифицированы поражения коронарных артерий, что указывает на различные причины элевации уровня данного маркера у больных с ИИ [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность данных позволяет предположить, что фибрилляция предсердий не является единственной причиной эмболических событий у пациентов с признаками дисфункции предсердий. Предсердная кардиомиопатия может быть причиной тромбоэмболического синдрома и криптогенного инсульта, в том числе даже при отсутствии фибрилляции предсердий. Следовательно, последнюю следует рассматривать как обычное проявление лежащей в ее основе предсердной кардиомиопатии. Поскольку большинство сердечных тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий формируются в левом предсердии, вполне вероятно, что больные с предсердной кардиомиопатией и криптогенным инсультом представляют группу пациентов, которым может быть показано применение антикоагулянтной терапии в качестве вторичной профилактики ишемического инсульта и системной эмболии. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении. Несмотря на то что в настоящее время установлены маркеры предсердной кардиомиопатии, их пороговые значения остаются неустановленными. В настоящее время продолжается включение пациентов в исследование *ARCADIA*, целью которого явилось изучение преимущества апиксабана над ацетилсалициловой кислотой у пациентов с криптогенным инсультом и маркерами предсердной кардиомиопатии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. PMID: 28265016 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414
2. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. PMID: 29766772 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686
3. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. PMID: 31091372 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959
4. 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(26):2478–2486. PMID: 24963567 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600
5. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094–2099. PMID: 24633881 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825
6. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: A subgroup analysis of trends. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1416–1423. PMID: 21699833 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.022
7. Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(8):591–599. PMID: 28718666 https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1355238
8. 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(5):1481–1484. PMID: 24643411 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004800
9. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. PMID: 27197854 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013105
10. Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957;273(7008):1243–1249. PMID: 13492617 https://doi.org/10.1016/s0140-6736(57)91537-4
11. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J*. 1972;34(2):205. PMID: 5007810
12. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3–e40. PMID: 27320515 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028
13. Ning Y, Tse G, Luo G, Li G. Atrial Cardiomyopathy: An Emerging Cause of the Embolic Stroke of Undetermined Source. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:674612. PMID: 34434973 https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.674612
14. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The AtRial cardiopathy and antithrombotic drugs in prevention after cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207–214. PMID: 30196789 https://doi.org/10.1177/1747493018799981
15. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, Elkind MS, Soliman EZ. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323–331. PMID: 26021638 https://doi.org/10.2217/fca.15.22
16. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016;47(3):895–900. PMID: 26786114 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004
17. Ahmad MI, Singleton MJ, Bhave PD, Kamel H, Soliman EZ. Atrial cardiopathy and stroke mortality in the general population. *Int J Stroke*. 2020;15(6):650–656. PMID: 31530133 https://doi.org/10.1177/1747493019876543
18. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, Okin PM, Thacker EL, Patton KK, et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke*. 2018;49(4):980–986. PMID: 29535268 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020059
19. Sebasigari D, Merkler A, Guo Y, Gialdini G, Kummer B, Hemendinger M, et al. Biomarkers of Atrial Cardiopathy and Atrial Fibrillation Detection on Mobile Outpatient Continuous Telemetry after Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(6):1249–1253. PMID: 28237125 https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.016
20. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: The northern manhattan stroke study. *Stroke*. 2015;46(6):1488–1493. PMID: 25908460 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711
21. Black IW. Spontaneous echo contrast: Where there's smoke there's fire. *Echocardiography*. 2000;17(4):373–382. PMID: 10979010 https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2000.tb01153.x
22. Arauz A, Arteaga C, Zapata-Gómez C, Ramos-Ventura C, Méndez B, Otiniano-Sifuentes R, et al. Embolic stroke of undetermined source: beyond atrial fibrillation. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019: S0213-4853(19)30056-8. PMID: 31060753 https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.008
23. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999;30(10):2019–2024. PMID: 10512901 https://doi.org/10.1161/01.str.30.10.2019
24. Chen J, Gao F, Liu W. Atrial cardiopathy in embolic stroke of undetermined source. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02160. PMID: 33942558 https://doi.org/10.1002/brb3.2160
25. Jalini S, Rajalingam R, Nisenbaum R, Javier AD, Woo A, Pikula A. Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies. *Neurology*. 2019;92(4):e288–e294. PMID: 30518556 https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006748
26. Lee JM, Shim J, Uhm JS, Kim YJ, Lee HJ, Pak HN, et al. Impact of increased orifice size and decreased flow velocity of left atrial appendage on stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(6):963–969. PMID: 24462064 https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.058
27. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–538. PMID: 22858289 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032
28. Lee JM, Seo J, Uhm JS, Kim YJ, Lee HJ, Kim JY, et al. Why is left atrial appendage morphology related to strokes? An analysis of the flow velocity and orifice size of the left atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(9):922–927. PMID: 25959871 https://doi.org/10.1111/jce.12710
29. Kishima H, Mine T, Ashida K, Sugahara M, Kodani T, Masuyama T. Does left atrial appendage morphology influence left atrial appendage flow velocity? *Circ J*. 2015;79(8):1706–1711. PMID: 25959433 https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1380
30. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):337–343. PMID: 24523417 https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001317
31. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, Mcgann C, Kholmovski E, Marrouche N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1104–1109. PMID: 23844972 https://doi.org/10.1111/jce.12199
32. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506. PMID: 24496537 https://doi.org/10.1001/jama.2014.3
33. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):831–838. PMID: 21310320 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.049
34. Fonseca AC, Alves P, Inácio N, Marto JP, Viana-Baptista M, Pinho-E-Melo T, et al. Patients with Undetermined Stroke Have Increased Atrial Fibrosis: A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2018;49(3):734–737. PMID: 29371431 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019641
35. Fonseca AC, Marto JP, Pimenta D, Guimarães T, Alves PN, Inácio N, et. al. Undetermined stroke genesis and hidden cardiomyopathies determined by cardiac magnetic resonance. *Neurology*. 2020;94(1):e107–e113. PMID: 31792090 https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008698
36. Montalvo M, Tadi P, Merkler A, Gialdini G, Martin-Schild S, Navalkele D, et al. PR interval prolongation and cryptogenic stroke: a multicenter retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(10):2416–2420. PMID: 28666806 https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.036
37. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT Jr, Nazarin S, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45(9):2786–2788. PMID: 25052322 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006364
38. He J, Tse G, Korantzopoulos P, Letsas KP, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Kamel H, et al. P-wave indices and risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(8):2066–2072. PMID: 28679858 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017293

39. Kamel H, Elkind MS, Bhave PD, Navi BB, Okin PM, Iadecola C, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(6):1550–1554. PMID: 23632982 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001118
40. Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):984–988. PMID: 7897142 https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00512-o
41. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from crystal af. *Neurology*. 2016;86(3):261–269. PMID: 26683642 https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002282
42. Kitkungvan D, Spodick DH. Interatrial block: is it time for more attention? *J Electrocardiol*. 2009;42(6):687–692. PMID: 19698951 https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.07.016
43. Ariyarajah V, Asad N, Tandar A, Spodick DH. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis. *Chest*. 2005;128(2):970–975. PMID: 16100193 PMID: https://doi.org/10.1378/chest.128.2.970
44. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J*. 2001;142(5):823–827. PMID: 11685169 PMID: https://doi.org/10.1067/mhj.2001.118110
45. Ariyarajah V, Spodick DH. The Bachmann bundle and interatrial conduction. *Cardiol Rev*. 2006;14(4):194–199. PMID: 16788332 https://doi.org/10.1097/01.crd.0000195221.26979.2b
46. Cotter PE, Martin PJ, Pugh PJ, Warburton EA, Cheriyan J, Belham M. Increased Incidence of Interatrial Block in Younger Adults with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1(1):36–43. PMID: 22566981 https://doi.org/10.1159/000327346
47. Arboix A, Martí L, Dorison S, Sánchez MJ. Bayes syndrome and acute cardioembolic ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2017;5(3):93–101. PMID: 28352633 https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i3.93
48. Martinez-Selles M, Masso-van Roessel A, Alvarez-Garcia J, Garcia de la Villa B, Cruz-Jentoft AJ, Vidan MT, et al. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):645–651. PMID: 26520207 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.034
49. Cha JJ, Chung H, Uhm JS, Joung B, Pak HN, MH Lee, et al. Multiple atrial premature contractions predict stroke recurrence in patients with cryptogenic stroke and concomitant non-sustained atrial tachycardia. *Int J Arrhythm*. 2020;21:5. https://doi.org/10.1186/s42444-020-00014-8
50. Rutten JH, Mattace-Raso FU, Steyerberg EW, Lindemans J, Hofman A, Wieberdink RG, et al. Amino-terminal pro-b-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population: The Rotterdam study. *Hypertension*. 2010;55(3):785–791. PMID: 20083731 https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143313
51. Rodríguez-Yáñez M, Arias-Rivas S, Santamaría-Cadavid M, Sobrino T, Castillo J, Blanco M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(5):444–447. PMID: 23803318 https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d8773
52. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(3):220–226. PMID: 19571535 https://doi.org/10.1159/000226773
53. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(4):1132–1140. PMID: 25737317 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007858
54. Merkler AE, Gialdini G, Murthy SB, Salehi Omran S, Moya A, Lerario MP, et al. Association Between Troponin Levels and Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005905. PMID: 28939703 https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005905
55. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, et al. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients with Elevated Cardiac Troponin. The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation*. 2016;133(13):1264–1271. PMID: 26933082 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547

REFERENCES

1. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. PMID: 28265016 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414
2. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. PMID: 29766772 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686
3. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. PMID: 31091372 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959
4. 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(26):2478–2486. PMID: 24963567 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600
5. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094–2099. PMID: 24633881 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825
6. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: A subgroup analysis of trends. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1416–1423. PMID: 21699833 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.022
7. Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(8):591–599. PMID: 28718666 https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1355238
8. 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(5):1481–1484. PMID: 24643411 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004800
9. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. PMID: 27197854 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013105
10. Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957;273(7008):1243–1249. PMID: 13492617 https://doi.org/10.1016/s0140-6736(57)91537-4
11. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J*. 1972;34(2):205. PMID: 5007810
12. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3–e40. PMID: 27320515 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028
13. Ning Y, Tse G, Luo G, Li G. Atrial Cardiomyopathy: An Emerging Cause of the Embolic Stroke of Undetermined Source. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:674612. PMID: 34434973 https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.674612
14. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The AtRial cardiopathy and antithrombotic drugs in prevention after cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207–214. PMID: 30196789 https://doi.org/10.1177/1747493018799981
15. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, Elkind MS, Soliman EZ. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323–331. PMID: 26021638 https://doi.org/10.2217/fca.15.22
16. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016;47(3):895–900. PMID: 26786114 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004
17. Ahmad MI, Singleton MJ, Bhave PD, Kamel H, Soliman EZ. Atrial cardiopathy and stroke mortality in the general population. *Int J Stroke*. 2020;15(6):650–656. PMID: 31530133 https://doi.org/10.1177/1747493019876543
18. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, Okin PM, Thacker EL, Patton KK, et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke*. 2018;49(4):980–986. PMID: 29535268 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020059
19. Sebasigari D, Merkler A, Guo Y, Gialdini G, Kummer B, Hemendinger M, et al. Biomarkers of Atrial Cardiopathy and Atrial Fibrillation Detection on Mobile Outpatient Continuous Telemetry after Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(6):1249–1253. PMID: 28237125 https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.016
20. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: The northern manhattan stroke study. *Stroke*. 2015;46(6):1488–1493. PMID: 25908460 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711
21. Black IW. Spontaneous echo contrast: Where there's smoke there's fire. *Echocardiography*. 2000;17(4):373–382. PMID: 10979010 https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2000.tb01153.x
22. Arauz A, Arteaga C, Zapata-Gómez C, Ramos-Ventura C, Méndez B, Otiniano-Sifuentes R, et al. Embolic stroke of undetermined source: beyond atrial fibrillation. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019: S0213-4853(19)30056-8. PMID: 31060753 https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.008
23. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999;30(10):2019–2024. PMID: 10512901 https://doi.org/10.1161/01.str.30.10.2019
24. Chen J, Gao F, Liu W. Atrial cardiopathy in embolic stroke of undetermined source. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02160. PMID: 33942558 https://doi.org/10.1002/brb3.2160

25. Jalini S, Rajalingam R, Nisenbaum R, Javier AD, Woo A, Pikula A. Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies. *Neurology*. 2019;92(4):e288–e294. PMID: 30518556 https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006748
26. Lee JM, Shim J, Uhm JS, Kim YJ, Lee HJ, Pak HN, et al. Impact of increased orifice size and decreased flow velocity of left atrial appendage on stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(6):963–969. PMID: 24462064 https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.058
27. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–538. PMID: 22858289 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032
28. Lee JM, Seo J, Uhm JS, Kim YJ, Lee HJ, Kim JY, et al. Why is left atrial appendage morphology related to strokes? An analysis of the flow velocity and orifice size of the left atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(9):922–927. PMID: 25959871 https://doi.org/10.1111/jce.12710
29. Kishima H, Mine T, Ashida K, Sugahara M, Kodani T, Masuyama T. Does left atrial appendage morphology influence left atrial appendage flow velocity? *Circ J*. 2015;79(8):1706–1711. PMID: 25959433 https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1380
30. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):337–343. PMID: 24523417 https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001317
31. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, Mcgann C, Kholmovski E, Marrouche N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1104–1109. PMID: 23844972 https://doi.org/10.1111/jce.12199
32. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506. PMID: 24496537 https://doi.org/10.1001/jama.2014.3
33. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):831–838. PMID: 21310320 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.049
34. Fonseca AC, Alves P, Inácio N, Marto JP, Viana-Baptista M, Pinho-E-Melo T, et al. Patients with Undetermined Stroke Have Increased Atrial Fibrosis: A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2018;49(3):734–737. PMID: 29371431 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019641
35. Fonseca AC, Marto JP, Pimenta D, Guimarães T, Alves PN, Inácio N, et. al. Undetermined stroke genesis and hidden cardiomyopathies determined by cardiac magnetic resonance. *Neurology*. 2020;94(1):e107–e113. PMID: 31792090 https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008698
36. Montalvo M, Tadi P, Merkler A, Gialdini G, Martin-Schild S, Navalkele D, et al. PR interval prolongation and cryptogenic stroke: a multicenter retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(10):2416–2420. PMID: 28666806 https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.036
37. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT Jr, Nazarin S, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45(9):2786–2788. PMID: 25052322 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006364
38. He J, Tse G, Korantzopoulos P, Letsas KP, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Kamel H, et al. P-wave indices and risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(8):2066–2072. PMID: 28679858 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017293
39. Kamel H, Elkind MS, Bhave PD, Navi BB, Okin PM, Iadecola C, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(6):1550–1554. PMID: 23632982 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001118
40. Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):984–988. PMID: 7897142 https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00512-o
41. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from crystal af. *Neurology*. 2016;86(3):261–269. PMID: 26683642 https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002282
42. Kitkungvan D, Spodick DH. Interatrial block: is it time for more attention? *J Electrocardiol*. 2009;42(6):687–692. PMID: 19698951 https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.07.016
43. Ariyarajah V, Asad N, Tandar A, Spodick DH. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis. *Chest*. 2005;128(2):970–975. PMID: 16100193 PMID: https://doi.org/10.1378/chest.128.2.970
44. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J*. 2001;142(5):823–827. PMID: 11685169 PMID: https://doi.org/10.1067/mhj.2001.118110
45. Ariyarajah V, Spodick DH. The Bachmann bundle and interatrial conduction. *Cardiol Rev*. 2006;14(4):194–199. PMID: 16788332 https://doi.org/10.1097/01.crd.0000195221.26979.2b
46. Cotter PE, Martin PJ, Pugh PJ, Warburton EA, Cheriyan J, Belham M. Increased Incidence of Interatrial Block in Younger Adults with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1(1):36–43. PMID: 22566981 https://doi.org/10.1159/000327346
47. Arboix A, Martí L, Dorison S, Sánchez MJ. Bayes syndrome and acute cardioembolic ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2017;5(3):93–101. PMID: 28352633 https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i3.93
48. Martinez-Selles M, Masso-van Roessel A, Alvarez-Garcia J, Garcia de la Villa B, Cruz-Jentoft AJ, Vidan MT, et al. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):645–651. PMID: 26520207 https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.034
49. Cha JJ, Chung H, Uhm JS, Joung B, Pak HN, MH Lee, et al. Multiple atrial premature contractions predict stroke recurrence in patients with cryptogenic stroke and concomitant non-sustained atrial tachycardia. *Int J Arrhythm*. 2020;21:5. https://doi.org/10.1186/s42444-020-00014-8
50. Rutten JH, Mattace-Raso FU, Steyerberg EW, Lindemans J, Hofman A, Wieberdink RG, et al. Amino-terminal pro-b-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population: The Rotterdam study. *Hypertension*. 2010;55(3):785–791. PMID: 20083731 https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143313
51. Rodríguez-Yáñez M, Arias-Rivas S, Santamaría-Cadavid M, Sobrino T, Castillo J, Blanco M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(5):444–447. PMID: 23803318 https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d8773
52. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(3):220–226. PMID: 19571535 https://doi.org/10.1159/000226773
53. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(4):1132–1140. PMID: 25737317 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007858
54. Merkler AE, Gialdini G, Murthy SB, Salehi Omran S, Moya A, Lerario MP, et al. Association Between Troponin Levels and Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005905. PMID: 28939703 https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005905
55. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, et al. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients with Elevated Cardiac Troponin. The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation*. 2016;133(13):1264–1271. PMID: 26933082 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рамазанов Ганипа Рамазанович — кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

https://orcid.org/0000-0001-6824-4114, ramazanovgr@sklif.mos.ru;

40%: поиск и анализ данных литературы, обобщение результатов, написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала

Ковалева Элла Александровна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

https://orcid.org/0000-0002-8490-1417, kovalevaea@sklif.mos.ru;

25%: поиск и анализ данных литературы, написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала

Новиков Роман Анатольевич	кандидат медицинских наук, врач-кардиолог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0001-8393-5642, novikovra@sklif.mos.ru; 20%: обобщение результатов, написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала
Петриков Сергей Сергеевич	член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789, petrikovss@sklif.mos.ru; 15%: редактирование текстового материала, подтверждение верности направляемого в печать материала

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Atrial Cardiomyopathy and Cryptogenic Stroke

G.R. Ramazanov, E.A. Kovaleva ✉, R.A. Novikov, S.S. Petrikov

Neurological Department for Patients with Acute Cerebral Circulatory Disorders with the Resuscitation and Intensive Care Unit
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department
3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Ella A. Kovaleva, Candidate of Medical Sciences, Neurologist of the Neurological Department for Patients with Acute Cerebral Circulatory Disorders with the Resuscitation and Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: kovalevaea@sklif.mos.ru

BACKGROUND The frequency of cryptogenic stroke (CS) is about 30% of all cases of ischemic stroke (IS). Patients with CS represent a heterogeneous group of patients and require an individualized approach to antithrombotic therapy for secondary prevention. The frequency of development of repeated acute cerebrovascular events in patients with CS is 4.5% per year, which exceeds this indicator in patients with an established pathogenetic variant of IS. Until recently, the dominant point of view, suggesting that the main cause of CS is paroxysmal atrial fibrillation (AF) and for the secondary prevention of IS in this cohort of patients, oral anticoagulants may be more effective than antiplatelet agents, has not been confirmed. The causal relationship between IS and AF is currently not fully understood. Apparently, AF serves as a marker of atrial cardiomyopathy, which is the direct cause of IS.

AIM OF STUDY Raising the awareness of neurologists about the causes, pathogenetic mechanisms of development and methods for diagnosing IS in patients with atrial cardiomyopathy.

MATERIAL AND METHODS To achieve this aim, the results of scientific studies on atrial cardiomyopathy as a risk factor for CS were analyzed. The literature search was carried out in electronic search systems Scopus, eLibrary, PubMed using the keywords: ischemic stroke, cryptogenic stroke, atrial cardiomyopathy, pathogenesis of ischemic stroke. Scientific articles published between 1957 and 2021 were selected to be analyzed. And 36% of the analyzed papers on the topic of CS were published no more than 5 years ago.

CONCLUSION The cumulative evidence suggests that atrial fibrillation is not the only cause of embolic events in patients with evidence of atrial dysfunction. Atrial cardiomyopathy can be the cause of thromboembolic syndrome and cryptogenic stroke, even in the absence of atrial fibrillation, therefore, the latter should be considered as a common manifestation of the underlying atrial cardiomyopathy. Since the majority of cardiac thrombi in patients with atrial fibrillation originate in the left atrium, it is likely that patients with atrial cardiomyopathy and cryptogenic stroke represent a group of patients who may be indicated for anticoagulant therapy as a secondary prevention of ischemic stroke and systemic embolism. However, this hypothesis needs to be confirmed.

Keywords: ischemic stroke, cryptogenic stroke, atrial cardiomyopathy, pathogenesis of ischemic stroke

For citation Ramazanov GR, Kovaleva EA, Novikov RA, Petrikov SS. Atrial Cardiomyopathy and Cryptogenic Stroke. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2022;11(3):493–500. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-493-500 (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Ganipa R. Ramazanov	Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6824-4114, ramazanovgr@sklif.mos.ru; 40%, search and analysis of literature data, summarizing the results, writing a working version of the manuscript, formatting text material
Ella A. Kovaleva	Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Educational Department, Neurologist of the Neurological Department for Patients with Acute Cerebral Circulatory Disorders with the Resuscitation and Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8490-1417, kovalevaea@sklif.mos.ru; 25%, search and analysis of literature data, writing a working version of the manuscript, formatting text material
Roman A. Novikov	Candidate of Medical Sciences, Cardiologist of the Neurological Department for Patients with Acute Cerebral Circulatory Disorders with the Resuscitation and Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-8393-5642, novikovra@sklif.mos.ru; 20%, summarizing the results, writing a working version of the manuscript, formatting text material
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789, petrikovss@sklif.mos.ru; 15%, editing text material, confirmation of the correctness of the material sent for printing

Received on 27.01.2022
Review completed on 03.06.2022
Accepted on 29.06.2022

Поступила в редакцию 27.01.2022
Рецензирование завершено 03.06.2022
Принята к печати 29.06.2022