

Apport du Holter ECG de 24 heures dans le diagnostic de la fibrillation atriale après un accident vasculaire cérébral ischémique .

Allah -amine **Adjougoula Koboy**^{1,2}, Philippe Mahouna **Adjagba**¹, Jean Timnou **Bekoti**¹, Lémoné **Houchinne**¹, Seni **Mustapha**¹, Naïbé D. **Temoua**² Foksouna **Sakadi**², Arnaud **Sonou**¹, Murielle **Houkponou**¹, Martin Dédonougbo **Houenassi**¹

¹Clinique Universitaire de Cardiologie du Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou, Bénin. ² Centre Hospitalo-Universitaire la Référence Nationale de N'Djaména **Correspondance** Allah-amine **ADJOUGOULTA KOBOY**, Clinique Universitaire de Cardiologie. Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou, Bénin et Service de cardiologie, Centre Hospitalo-Universitaire la référence Nationale de N'Djaména. Téléphone : 0023568376231
Email : alamine_adjougoula@yahoo.fr

Résumé

Introduction : La fibrillation atriale (FA) est une cause fréquente d'Accident Vasculaire Cérébral Ischémique (AVCI).

Méthode : il s'agissait d'une étude transversale descriptive avec une collecte rétrospective des données sur 4 ans de décembre 2013 à Aout 2017 portant sur les enregistrements de patients victimes d'Accident Vasculaire Cérébral Ischémique avec ECG de surface sans FA et ayant réalisés un Holter ECG de 24 heures. Les caractéristiques sociodémographiques des patients ainsi que électriques de la FA ont été analysées au logiciel SPSS version 21.

Résultats : Durant de la période d'étude, 1012 enregistrements de Holter ECG toutes indications confondues ont été révisé dont 214 pour bilan d'Accident vasculaire ischémique. La prévalence de la FA au cours de l'AVCI était de 17,28 % dont 4,2% de durée supérieure ou égale à 30 secondes. L'âge moyen des patients était de 59,65 ±11,89 ans. Une prédominance masculine était retrouvée dans 60 % des cas avec un sex-ratio de 1,51. Les caractéristiques électriques de cette FA retrouvaient une arythmie diurne dans 67,6 % des cas. Le début de l'épisode de FA était brutal dans 83,3% cas et la fin suivie d'une pause compensatrice dans 78,4% des cas. La durée de la FA était de supérieure à 30 secondes (sec) dans 24,3 % des cas, et dans 75,7% cas, moins de 30 sec. L'âge avancé était associé à la survenue de la FA (P < 0.0001).

Conclusion : la FA après AVCI est fréquente. Le Holter ECG de 24 h est un outil important pour sa détection.

Mots clés : Fibrillation atriale, Accident vasculaire cérébral, Holter ECG

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is a common cause of Ischaemic Stroke (ISV).

Method: This was a descriptive cross-sectional study with retrospective data collection over 4 years from December 2013 to August 2017 on recordings of patients with Ischemic Stroke with surface ECG

without AF and who performed a 24-hour ECG Holter. The socio-demographic characteristics of the patients as well as the electrical characteristics of AF were analysed using SPSS version 21 software.

Results: During the study period, 1012 Holter ECG recordings for all indications were reviewed, 214 of which were for ischemic stroke. The prevalence of AF during Ischaemic Stroke was 17.28%, of which 4.2% were of 30 seconds duration or longer. The mean age of the patients was 59.65 ± 11.89 years. A male predominance was found in 60% of cases with a sex ratio of 1.51. The electrical characteristics of this AF showed a diurnal arrhythmia in 67.6% of cases. The onset of the AF episode was abrupt in 83.3% of cases and the end followed by a compensatory pause in 78.4% of cases. The duration of AF was more than 30 seconds (sec) in 24.3% of cases, and in 75.7% of cases less than 30 sec. Older age was associated with the occurrence of AF ($P < 0.0001$).

Conclusion: AF after Ischaemic Stroke is common. The 24 h Holter ECG is an important tool for its detection.

Key words: Atrial fibrillation, Stroke, Holter ECG

1. Introduction

La fibrillation atriale (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque, survenant dans la population générale [1]. Sa prévalence augmente avec l'âge et atteint 10 à 20% après 80 ans [2,3]. Les complications thromboemboliques et hémodynamiques font la gravité de la maladie [4]. On estime à environ 20 à 25% l'imputabilité des cardiopathies emboligènes dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Il s'agit d'un véritable problème de santé publique avec une incidence annuelle de 16 millions et la première cause de handicap dans le monde [5]. La FA représente 20% de ces cardiopathies emboligènes [5] et tout patient atteint d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) devrait bénéficier d'une recherche de FA [6]. Bon nombre d'épisodes de FA étant parfois asymptomatiques, il existe actuellement plusieurs dispositifs dédiés à son diagnostic allant de l'électrocardiogramme de surface aux dispositifs implantables et plus récemment les téléphones et montres connectés. En Afrique subsaharienne ne sont disponibles dans la plupart des pays pour l'instant, que l'électrocardiogramme (ECG) et le Holter ECG. La survenue d'un AVCI dans ce contexte étant de très mauvais pronostic. La prévention constitue ainsi la pierre angulaire de la prise en charge des AVC. Elle passe par l'initiation précoce des anticoagulants oraux [4]. Il s'agissait dans ce travail, d'évaluer l'apport du Holter

ECG de 24 heures dans le diagnostic de la FA après un AVCI, de décrire les caractéristiques de cette arythmie.

2. Patients et méthodes

Il s'est agi d'une étude rétrospective descriptive, portant sur la période de décembre 2013 à septembre 2017. Nous avons révisé tous les enregistrements de patients victimes d'AVCI avec ECG de surface sans FA et ayant réalisés un Holter ECG de 24 heures dans le cadre du bilan étiologique à la Clinique Universitaire de cardiologie de Cotonou. L'enregistrement du Holter a été fait avec l'appareil Schiller MT-101 disposant de 06 électrodes. L'interprétation a été faite grâce au logiciel Schiller MT-200 qui permet de sélectionner un ECG à 2 ou 3 canaux en utilisant un câble patient 6 dérivations. La procédure de relecture était la suivante : Recueil des opérations effectuées de façon automatique par le logiciel. Le repérage des différentes familles de battements cardiaques (normaux, supraventriculaires, ventriculaires, artefacts), détection des pauses, des bradycardies et tachycardies, détection et comptage des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires isolées, des doublets, salves et affichage des histogrammes correspondants, affichage

Atriale

des courbes de fréquence cardiaque et du segment ST.

En fin les corrections et validation des opérations automatiques effectuées par le logiciel ; La FA a été définie comme un rythme rapide irrégulier avec absence d'ondes sinusales individualisées.

Les caractéristiques sociodémographiques des patients ont été recueillies. Les caractéristiques électriques de la FA ont été analysées notamment le mode de survenue et de fin et la durée. Ont été individualisés des accès de durée supérieure à 30 secondes et inférieure à 30 secondes. Les données ont été traitées et analysées par le logiciel SPSS version 21. Les variables quantitatives ont été présentées sous la forme de moyenne \pm écart type. Nous nous sommes servis du test de Student pour comparer les moyennes. Les variables qualitatives ont été présentées sous formes de nombres et de pourcentages. Nous avons utilisé le test de chi-2 ou le test exact de Fischer pour les effectifs inférieurs à 5 afin de comparer les pourcentages. Pour chaque test, une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

3. Résultats

Données épidémiologiques

Caractéristiques socio démographiques de la population d'étude

Pendant la période d'étude, 1012 enregistrements d'Holter ECG toutes indications confondues ont été réalisés. Nous avons retrouvé 214 enregistrements indiqués pour bilan d'AVCI soit 21,14 % (214/1012). La fréquence de la FA était de 17,28 % (37/214) dont 4,2% d'épisodes de durée supérieure ou égale à 30 secondes. L'âge moyen de la population d'étude était de $59,65 \pm 11,89$ ans, avec des extrêmes de 26 et 91 ans. La tranche d'âge comprise

entre 65 et 95 ans était majoritaire dans 72,4% des cas (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Répartition des patients par tranche d'âge et sexe

		Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Age] 25-55]	14	6,5
] 55 -65]	45	21
] 65-95]	155	72,4
Sexe	Féminin	85	39,7
	Masculin	129	60

L'âge moyen des patients atteints d'AVCI chez qui une FA a été détectée était de $68,46 \pm 9,82$ ans, avec des extrêmes de 37 et 91 ans. L'âge avancé était corrélé à la survenue de la FA ($P < 0,001$) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Répartition des patients selon la présence de FA par tranche d'âge

Age	FA		P value
	Non (n/%)	Oui (n/%)	
] 25- 55]	14 (6,5)	0 (0)	< 0,001
] 55-65]	43 (20,1)	2(0,9)	
] 65-95]	120(56,1)	35(16,3)	

On notait une prédominance masculine dans 60% des cas avec un sex-ratio de 1,51. Il n'existe pas de corrélation entre le sexe et la présence de FA ($P=0,2$) (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Répartition des patients selon le sexe et la présence de FA

	FA		P value
	Non (n/%)	Oui (n/%)	
Féminin	67 (31,3)	18 (8,4)	0,2
Masculin	110(51,4)	19(8,9)	

Atriale

Les caractéristiques électriques de la FA

La survenue des épisodes de la FA était majoritairement diurne dans 67 % des cas (25/37) (**Tableau 4**). Le mode de survenue des épisodes de fibrillation atriale retrouvé (début des épisodes de la FA) était brutal dans 83,8 % et fin brutale dans 18,9. Une pause résiduelle ou pause compensatrice post la dernière extrasystole marquant la fin de FA avait été observée dans 78,4% cas.

Tableau 4: Caractéristiques électriques de la FA au Holter ECG de 24 heures après AVCI

	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Horaire de survenue		
Diurne	25	67,6
Nocturne	5	13,5
Tout le nycthémère	2	5,4
Diurne +nocturne	5	13,5
Mode de début des épisodes		
Début épisode brutal	31	83,8
ESA	4	10,8
Mode de fin des épisodes		
Fin épisode brutal	7	18,9
Suivi par ESA	1	2,7
Suivi/pause résiduelle	29	78,4
Durée des épisodes		
Moins de 10 secondes	25	67,6
Entre 10 et 30 secondes	3	8,1
Plus de 30 secondes	9	24,3

Dans 92% cas, une extrasystole atriale annonçait la survenue d'une fibrillation atriale paroxystique (**Tableau 4**). Dans 24,3 % des cas (9/37) nous avons retrouvé une arythmie de plus de 30 secondes. La FA avait une durée de moins de 30 secondes dans 75,7% des enregistrements (**Tableau 5**).

En dehors de la fibrillation atriale nous avons retrouvé d'autres anomalies électriques associées telles que : les extrasystoles atriales (91,9%), les extrasystoles ventriculaires (89,2%) et les tachycardies sinusales (81,1%) .

Tableau 5 : Répartition des patients selon les autres anomalies retrouvées en dehors de la FA au Holter ECG de 24h.

Les anomalies	Effectifs (n/37)	(%)
Tachycardie sinusale	30	81,1
Bradycardie	7	18,9
Tachycardie atriale	4	10,8
Extrasystole ventriculaire	33	89,2
Extrasystole atriale	34	91,9
Bloc de branche	1	2,7
BAV	2	5,4
BSA	2	5,4

4. Discussion

La prévalence de la FA dans cette population était de 17,28% sur l'ensemble des enregistrements pour AVCI. Les données de la littérature sont variables à ce sujet. Gladstone et al. en 2014, dans une étude multicentrique randomisée au Canada avaient rapporté une prévalence de 3,2 % de la FA au cours d'un Holter de 24h chez 277 patients présentant un AVC crypto génique [7]. Douen et al. en 2008 avaient retrouvé quant à eux, 9.5 % de FA sur 126 patients ayant présenté des AVC [8]. Il s'agit d'un fait important et interpellateur quand on sait qu'en général le pourcentage augmente avec la durée d'enregistrement [9]. Gladstone et al. en 2014 au cours de l'enregistrement ECG continue de plus de 30 jours, avaient révélé un taux de 16,1 % (45/280) contre 3,2 % initialement dans la même population [7]. Une méta-analyse publiée par LA Sposato

Atriale

dans le Lancet neurologie en 2015 [10] retrouvait une proportion globale de 23,7% de FA en post AVC après dépistage séquentiel de par les différentes modalités ECG, surveillance continue en hospitalisation, enregistreurs de boucle externe et interne. Les recommandations actuelles en matière de diagnostic de la FA préconisent des enregistrements d'au moins 72 heures avec un niveau de preuve élevé [6].

L'âge moyen de nos patients était de $59,65 \pm 11,82$ ans, avec des valeurs extrêmes de 26 et 91 ans. Les âges extrêmes traduisent le fait que cette affection est retrouvée à tous les âges. Nos résultats corroborent avec la plupart des études menées en Afrique, qui retrouvent un âge moyen autour 60 ans. Damorou et al. en 2008 [11] au Togo, dans une étude rétrospective comportant 91 dossiers sur 1102 admissions pour AVC, avaient retrouvé un âge moyen de $59,19 \pm 11,45$ ans avec des valeurs extrêmes de 29 et 92 ans. N'goran et al. en 2015 [12] à Abidjan avaient retrouvé un âge moyen de 60 ans avec des extrêmes de 32 et 86 ans. De même, Nura et al. en 2014 au Nigéria avaient retrouvé un âge moyen de $55,8 \pm 13,7$ ans chez 334 patients en AVC I [13]. Il en était de même de Sandeep et al. en 2014 [14] en Inde, avec 52 patients avaient obtenu un âge moyen de $59,5 \pm 13,45$ ans. Tandis que en occident, où l'espérance de vie est plus élevée on note un âge moyen relativement avancé, c'est ce que rapportaient Gladstone et al. en 2014 [7] au Canada avec un âge moyen de $72,5 \pm 8,5$ ans sur une population de 572 patients [15]. Les projections de 2060 estimerait à 17,9 millions le nombre personnes de plus de 55 ans vivant en Europe avec la FA. [16]

Nous avons retrouvé une prédominance masculine, avec une sex-ratio à 1,51. Cette prédominance n'est pas corrélée à la

survenue de la fibrillation atriale dans notre série ($p < 0,2$). Ce résultat est similaire à celui de Gnimavo et al. qui avaient également obtenu une prédominance masculine des patients avec sex-ratio à 1.6 en 2015 [17]. Tandis que, N'goran et al. en 2015 à Abidjan avaient retrouvé une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,2 [12].

Caractéristiques électriques de la FA détectée après un AVCI

Suivant la durée de la FA

Le dépistage de la fibrillation atriale après un AVCI est une étape importante du diagnostic, mais la prévention d'un nouvel épisode théoriquement s'appuie également sur la durée de la fibrillation. Les sociétés savantes préconisent au moins 30 secondes [6]. Dans notre série, 4,2 % des patients (9/214), avaient une FA de durée supérieure à 30 secondes ; donc, étaient candidats à l'initiation d'un traitement anticoagulant. Ce taux était similaire à celui de Gladstone et al. qui avaient retrouvé 3,2 % de patients (7/277) avec une durée de la FA supérieure ou égale à 30 secondes [6]. C'est aussi le cas de Hariri et al. en 2016 qui, après avoir répété le Holter ECG de 24 heures à J10, à 3 mois et puis à 6 mois dans la même population d'étude, avaient noté une prévalence de détection de la FA de façon croissante [18]. Les patients ayant une FA de moins de 30 secondes ne devraient à priori pas bénéficier d'une anticoagulation alors que toutes les études s'accordent à dire que sa prévalence augmente avec la durée des enregistrements. Ce qui montre bien toute la difficulté à non seulement détecter la FA, mais aussi à l'incriminer comme responsable de l'AVCI. Nombre des patients sans FA détectée sont souvent sous antiagrégant plaquettaire, et l'on sait depuis l'étude AVERROES [19] et les recommandations qui en ont découlé que

Atriale

l'aspirine est désormais une recommandation de classe III dans la prise en charge des AVCI sur FA. Son diagnostic reste donc un véritable challenge. La durée de 30 seconde doit-elle être considérée en prévention secondaire comme primaire ?

Le mode de survenue et de fin de la FA

Le mode de début de la FA était brutal dans 83,8 % des cas et la fin était constamment suivie de pause résiduelle dans 78,4 %. Nos résultats étaient concordants avec la description des fibrillations atriales paroxystiques dans la littérature. Ces paroxysmes de la fibrillation auriculaire qui apparaissent à n'importe quel moment de la journée, de façon brutale et suivie souvent de temps de récupération sinusale s'expliquent par une origine vagale ou sympathique. L'origine sympathique liée à l'accélération de la fréquence de base pendant une activité physique ou psychique [15]. Chez 67,6% des patients ayant des épisodes diurnes on notait qu'une fréquence maximale de base accélérée était plus associée à la survenue d'arythmie.

Une origine vagale, survenant au petit matin et dans la journée après le repas, la FA faisant suite au ralentissement du rythme sinusal de base ou une période plus ou moins longue d'extrasystoles [15].

FA après AVCI cause ou conséquence.

Dans notre étude, tous nos patients étaient en rythme sinusal au moment de la pose du Holter ECG. Il s'agissait donc d'arythmies toutes diagnostiquées après un épisode d'AVCI. La légitime question de la FA comme conséquence ou cause de l'AVCI pourrait se poser. En effet deux mécanismes se partagent la genèse de la FA. Celle détectée avant l'AVCI serait de mécanisme cardiogénique et celle après

plus tôt neurogène transitoire. Une méta-analyse de 50 études publiées par LA Sposato dans le Lancet neurologie 2015 [10] stipulait qu'une FA post AVC détectée après plusieurs mois ne saurait être considérée formellement comme étant la cause de l'AVC cryptogénique. A l'heure des dispositifs connectés et des moniteurs longue durée cela prête matière à réflexion, ce d'autant plus qu'une étude issue d'un registre chinois et publiée dans Stroke AHA 2019 [20], ayant porté sur 19 604 AVCI, avait retrouvé 7% de patients ayant une FA diagnostiquée avant et 2,5% de patients ayant une FA diagnostiquée après l'AVCI. 90,5% des patients étaient en rythme sinusal. Le taux de récurrence ischémique cérébrale à 1 an dans le groupe FA avant AVCI et FA après était respectivement de 13,2% et 10,9%, différence non statistiquement significative. Dans le groupe sinusal il était par contre de 5,7%. La mortalité à 1 an était similaire (22%) dans les groupes FA avant et après AVCI [20]. La FA avant ou après l'AVCI serait donc associée à un risque de récurrence et de mortalité similaires. Une étude encore plus récente publiée dans Heart & Lung faite chez patients porteurs de Pace maker double chambre sans antécédents de FA ni d'AVCI et ne recevant pas d'anticoagulants avait montré que les patients atteints de thrombo-embolies systémiques étaient ceux avec le score CHA2DS2 VASc le plus élevé mais pas la charge en FA la plus élevée. Dans cette série, une durée supérieure à 6 min ressortait comme prédicteur significatif d'un risque d'AVC et autres embolies systémiques [21]. La totalité de nos patients quelques soit la durée de l'épisode de FA avait été mis sous anticoagulant après diagnostic mais nous n'avions pas eu la capacité d'évaluer leur pronostic à un

Atriale

an, une des principales limites de notre travail.

Conclusion

La fibrillation atriale est la cause fréquente de l'accident vasculaire cérébral ischémique. Il ressort de notre étude, que sa détection au Holter ECG après un AVCI est dans les proportions de la littérature connue. Toutefois, nous devons nous conformer aux nouvelles recommandations des sociétés savantes qui préconisent qu'en pratique, pour le dépistage d'une fibrillation atriale après AVCI, de procéder aux enregistrements d'au moins 72 heures, afin d'augmenter la probabilité de détection et de prise en charge.

Le risque majeur d'un non-diagnostic est la récurrence, avec un pronostic plus sévère, quand on sait que les patients non diagnostiqués seront le plus souvent traités par antiagrégant plaquettaire inappropriés en cas d'AVCI sur FA., à l'aire où la technologie a fait des progrès énormes dans le développement de dispositifs implantables et connectés. Des études dans ce sens doivent compléter la nôtre

Les auteurs déclarent ne pas avoir

de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

5. Références

1. [1] Jabre P, Jouven X. *Nouveautés dans la fibrillation auriculaire*. SFMU Urgences 2011;chapitre16;133-149.
2. [2] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. *The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms*. Circ Res. 2014;114(9):1453-68..
3. [3] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA. 2001; 285(18):2370-5..
4. [4] Steyn K, Sliwa K, Hawken S, et al. *Risk factors associated with myocardial infarction in Africa: the INTERHEART Africa study*. Circulation . 2005 ;112(23):3554-61..
5. [5] Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization; 2011.
6. [6] Kirchhof P BS, Kotecha D, Ahlsson A, et al. *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962.
7. [7] Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. *Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke*. N Engl J Med. 2014;370(26):2467-77.
8. [8] 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(2):480-2.
9. [9] Kouakam C. *comment et pourquoi dépister une fibrillation atriale après un accident vasculaire cérébral*. Cardiologie pratique.2019 ; 1170 : 6-9.
10. [10] Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. *Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol. 2015;14(4):377-87.
11. [11] Damorou F, Togbossi E, Pessinaba S, et al. *Accidents vasculaires cérébraux (AVC) et affections cardiovasculaires emboligènes*. Mali Méd. 2008;23(1):31-33.

Atriale

12. [12] N'goran YNK, Traore F, Tano M, et al. *Aspects épidémiologiques des accidents vasculaires cérébraux (AVC) aux urgences de l'institut de cardiologie d'Abidjan (ICA)*. Pan Afr Med J. 2015;21:160..
13. [13] Alkali NH, Bwala SA, Dunga JA, Watila MM, Jibrin YB, Tahir A. *Prestroke treatment of stroke risk factors: A cross-sectional survey in central Nigeria*. Ann Afr Med. 2016;15(3):120-5..
14. [14] Thakkar S, Bagarhatta R. *Detection of paroxysmal atrial fibrillation or flutter in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack by Holter monitoring*. Indian Heart. 2014;66(2):188-92..
15. [15] Adamec J, Adamec R. *ECG Holter Manuel d'interprétation électrocardiographique*. Suisse : Editions Médecine et Hygiène ; 2000 pages111.
16. [16] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. *Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060*. Eur Heart J. 2013;34(35):2746-51..
17. [17] Mambila Matsalou GA, Gnonlonfoun D, Gnimavo R, et al. *Etiologies des accidents vasculaires cérébraux ischémiques au CNHU-HKM de Cotonou, Bénin.. 23ème Congrès de la PAANS (Pan African Association of Neurological Sciences) et 1er Congrès de la SOTONES (Société Togolaise de Neurosciences, May 2018, Lomé, Togo*. Arch. AJNS 2018 Vol. 37, No 1
18. [18] Hariri E, Hachem A, Sarkis G, Nasr S. *Optimal duration of monitoring for atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a nonsystematic review*. Biomed Res Int. 2016;2016:5704963..
19. [19] Diener H-C, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. *Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial*. Lancet Neurol 2012;11:225–31. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70017-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70017-0).
20. [20] Guo W, Lin Y, Huang J, Hu F, Ding Z, Xiao Z. *Treatment strategy of unstable atlas fracture: A retrospective study of 21 patients*. Medicine (Baltimore). 2020;99(18):e20153.
21. [21] Chu S-Y, Jiang J, Wang Y-L, Sheng Q-H, Zhou J, Ding Y-S. *Pacemaker-detected atrial fibrillation burden and risk of ischemic stroke or thromboembolic events—A cohort study*. Heart Lung. 2020;49(1):66-72.