

Tadeusz Mendel, Anna Członkowska

Migotanie przedsionków, antykoagulacja a udar mózgu

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Zatory pochodzenia sercowego i aortalnego są ważnym klinicznie źródłem udarów mózgowych, będąc przyczyną jednego na pięć udarów niedokrwiennych mózgu. Najczęściej występują one u chorych z migotaniem przedsionków. Przedstawiliśmy metodologię i wyniki głównych badań klinicznych w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków. Metaanaliza wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru o 60–70% w grupie chorych leczonych warfaryną w porównaniu z placebo.

Summary

Embolism to the brain can be arterial or cardiac origin. They are cause of 20% of ischemic stroke. They occurs mostly in patients with atrial fibrillation. We present the methodology and data of major study collaborative in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Meta-analysis revealed a 60–70% reduction of risk for stroke in patients treated with warfarin, as compared with placebo.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków – zator mózgu – udar mózgu

Key words: atrial fibrillation – cerebral embolism – stroke

Okolo 20–30% wszystkich udarów mózgu ma podłoże zatorowe. Najczęściej zatory mózgowie pochodzące z serca są spowodowane występowaniem migotania przedsionków nie związane z zastawkową wadą serca (nonvalvular lub nonrheumatic atrial fibrillation) (7, 17, 30). Udary powstające w wyniku zatoru spowodowanego skrzepliną pochodzącą z serca są czasem bardzo rozległe, zwykle pociągają za sobą poważne następstwa, a choroba najczęściej nie jest poprzedzona przemijającymi atakami niedokrwiennymi (TIA – transient ischemic attacks) (4, 7, 22).

Materiał zatorowy najczęściej zamyka tętnicę mózgową środkową (80%), rzadziej tętnicę mózgową przednią (ok. 7%) i tętnicę mózgową tylną (ok. 10%) (5).

Objawy neurologiczne w udarach zatorowych pojawiają się nagle, częściej w dzień, są często izolowane, jak np. niedowidzenie połowicze lub sama afazja. Często są to udary nieme klinicznie. W tomografii komputerowej mózgu można stwierdzić ogniska niedokrwienne, często wtórnie ukrwotocznione (5). Skłonność do ukrwotocznień w udarach zatorowych sięga do 70%, zawsze bez pogorszenia

się stanu klinicznego chorego (11). Ogniska zlokalizowane są głównie korowo w około 60% przypadków oraz w pniu mózgu u ponad 10% chorych (7, 29).

Wiele stanów chorobowych może prowadzić do powstania materiału zatorowego w sercu (np. niedawno przebyty pełnościenny zawał serca ze skrzepliną przyścienną, infekcyjne zapalenie wsierdza). Główną jednak przyczyną powstawania skrzeplin pochodzących z serca jest zastój krwi w przedsionkach związany z ich migotaniem (4, 7, 16, 24).

Wyróżnia się migotanie przedsionków utrwalone i napadowe. Napadowe migotanie przedsionków jest klasycznie określane jako naprzemienne okresy migotania przedsionków i rytmu zatokowego. Przyczyną migotania przedsionków zarówno napadowego jak i utrwalonego może być: nadciśnienie tętnicze prowadzące do przerostu lewej komory serca, choroby serca (choroba reumatyczna, zapalenie mięśnia serca, choroba wieńcowa i przebyty zawał mięśnia serca, stan po operacjach serca, przerost lewego przedsionka), nadczynność tarczycy, nadmierne spożycie alkoholu lub kofeiny, zażywanie kokainy, przedawkowanie leków z grupy teofiliny, hipokaliemii oraz hipomagnezemu (2, 12, 16, 24).

Występowanie i częstość migotania przedsionków rośnie z wiekiem. W każdej dekadzie życia powyżej 55 roku, częstość występowania migotania przedsionków ulega podwojeniu. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że występowanie niezastawkowego migotania przedsionków jest związane z 3–5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Zagrożenie udarem mózgu u pacjentów z nieleczonym migotaniem przedsionków ocenia się globalnie na 5–7% rocznie, ale zależy ono głównie od wieku (1).

Wpływ takich czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, czy też niewydolność mięśnia serca zmniejsza się wraz ze wzrostem wieku pacjenta, natomiast wpływ migotania przedsionków pozostaje duży nawet w dziewiątej dekadzie życia. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu wzrasta z 1,5% u ludzi w wieku 50–59 lat życia do 23,5% u ludzi w wieku 80–89 lat. Prawie co czwarty udar mózgu u osoby w wieku powyżej 80 roku życia jest wynikiem występowania migotania przedsionków. Z badań epidemiologicznych wynika, że około 5% chorych z migotaniem przedsionków ma udar mózgu w ciągu roku od stwierdzenia migotania przedsionków, a 35% w czasie 7 lat.

Współistnienie chorób układu krążenia ma wpływ na częstość występowania udaru niedokrwinnego u chorych z migotaniem przedsionków. Ryzyko udaru wzrasta u osób z: 1) nadciśnieniem tętniczym, 2) świeżą (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) zastoinową niewydolnością krążenia, 3) TIA lub udarem w wywiadzie. U osób bez wyżej wymienionych czynników, ryzyko wystąpienia zatorowości wynosi 2,5 rocznie, 7% rocznie gdy migotaniu przedsionków towarzyszy jeden dodatkowy czynnik i 18% rocznie gdy migotaniu przedsionków towarzyszą dwa lub trzy dodatkowe czynniki (11, 16).

Występowanie echemicznej krwi oraz skrzepliny w lewym przedsionku stwierdzone w badaniu echokardiograficznym serca przezprzelykowym u osoby z migotaniem przedsionków jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia udaru. Podobnie przerost lewego przedsionka, zwapnienia zastawki mitralnej

i prawdopodobnie zmniejszenie czynności rozkurczowej lewej komory serca związane są ze wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu (8, 9, 23, 26, 27, 28).

Ponieważ migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększeniem ryzyka udaru, w ostatnich latach przeprowadzono wiele prób klinicznych mających na celu określenie wskazań do leczenia profilaktycznego. Leki przeciwzkrzepowe – antykoagulanty i antyagregacyjne potencjalnie mogą hamować tworzenie się skrzepin w sercu. Na podstawie przeprowadzonych w ostatnich latach badań (patrz dalej) ustalono następujące wskazania do stosowania leków przeciwzkrzepowych u chorych z migotaniem przedsionków: osoby z migotaniem przedsionków, bez innych dodatkowych czynników ryzyka będące w wieku poniżej 65 lat pozostawia się bez leczenia; w przedziale wieku 65–75 lat od decyzji lekarza zależy, czy podać leki antyagregacyjne, czy antykoagulanty; u chorych w wieku powyżej 75 lat należy zastosować antykoagulanty. U osób z migotaniem przedsionków i współistnieniem dodatkowych czynników ryzyka (udar/TIA, niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze), należy niezależnie od wieku chorego włączyć leczenie antykoagulantami (11).

We wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem doustnych antykoagulantów stosowano warfarynę, która jest podawana w krajach zachodnich i USA. W Polsce zarejestrowany jest obecnie jeden antykoagulant – acenokumarol, który występuje pod 3 nazwami handlowymi: acenokumarol (Polfa), sintrom (Geigy) i synkumar (Alkaloida). Wszystkie te 3 preparaty występują pod postacią tabletek po 4 mg, a ponadto bywa w tabletkach po 1 mg, a synkumar w tabletkach po 2 mg.

Przegląd najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem doustnych antykoagulantów (DAK) i aspiryny (ASA) w migotaniu przedsionków

The Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study (AFASAK) opublikowane w 1989 r. było pierwszym badaniem w prewencji udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków. Pacjenci z przewlekłym migotaniem przedsionków byli włączani do grup otrzymujących warfarynę, osiągając wskaźnik INR (International Normalized Ratio) 2,8–4,2, aspirynę 75 mg lub placebo. Do próby zakwalifikowano 1 007 chorych. Czas obserwacji wynosił 2 lata. W grupie kontrolnej u 5,5% chorych na rok wystąpił udar mózgu, w grupie leczonych warfaryną u 2,2% (obniżenie ryzyka względnego udaru o 55%), a w grupie leczonych aspiryną 4,7% (obniżenie ryzyka względnego udaru o 15%) (19).

Badanie Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF I) opublikowane w 1991 r., było randomizowaną, podwójnie ślepą próbą porównującą efekt działania warfaryny, aspiryny (w dawce 325 mg/dobę), placebo u chorych z migotaniem przedsionków i udarem mózgu. Do próby zakwalifikowano 1330 chorych. Średni czas obserwacji wynosił 16 miesięcy. Stwierdzono występowanie udarów mózgu w grupie kontrolnej u 6,3% chorych z migotaniem przedsionków, w grupie leczonej warfaryną u 2,3% (obniżenie ryzyka względnego

nego udaru o 67%), a w grupie otrzymujących aspirynę u 3,6% (obniżenie ryzyka względnego udaru o 42%) (20, 25, 26).

W badaniu SPAF II opublikowanym w 1994 r., porównywano skuteczność warfaryny (INR 2,0 do 4,5) z aspiryną (325 mg/dobę) w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości obwodowej w grupach wiekowych powyżej i poniżej 75 lat. 715 chorych było w wieku 75 lat lub poniżej, u których ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości obwodowej w okresie roku wynosiło 1,3% w grupie leczonej warfaryną w porównaniu z 1,9% u otrzymujących aspirynę (RR, 0,67; P=0,24). W grupie chorych w wieku powyżej 75 lat odpowiednio 3,6% rocznie przyjmujących warfarynę i 4,8% w grupie leczonej aspiryną (RR, 0,73; P=0,39). Ryzyko wystąpienia krwawień śródmózgowych wzrastało w grupie chorych w wieku powyżej 75 lat, otrzymujących DAK do 1,8% rocznie, w porównaniu z 0,8% w grupie leczonych ASA. Ryzyko wystąpienia krwawień wewnątrzczaszkowych w sposób istotny kompensowało zmniejszone ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w grupie leczonej warfaryną. Ryzyko wystąpienia udaru było niskie w obu grupach ASA i DAK u chorych, u których nie współistniały czynniki ryzyka wystąpienia zatorowości, głównie nadciśnienie tętnicze, udar mózgu lub TIA w wywiadzie, względnie świeża niewydolność krążenia (27).

Badanie SPAF II wykazało, że u chorych w wieku powyżej 75 lat występuje większe ryzyko pojawienia się krwotoków śródmózgowych u osób leczonych DAK. Zwrócono uwagę, że właściwy poziom leczenia antykoagulantami jest bardzo ważny u chorych, u których stwierdzono cechy krwawienia śródmózgowego. Poziom INR wynoszący poniżej 1,5 jest nieskuteczny, a poziom INR większy od 3,0 jest niebezpieczny (27).

Wspólna analiza wyników badań AFSAK i SPAF I wykazała, że leczenie ASA zmniejszało częstość zatorów o 36% w porównaniu z placebo. Skuteczność ASA o blisko połowę mniejszą niż DAK, obserwowano jedynie u osób z nadciśnieniem tętniczym (redukcja ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 59%). Z drugiej jednak strony w grupie chorych z migotaniem przedsionków powyżej 75 roku życia ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego przy stosowaniu ASA było mniejsze niż przy podawaniu DAK. Wydaje się jednak, że głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia nie jest wiek powyżej 75 lat, jak początkowo przypuszczano komentując wyniki badania SPAF II, ale przede wszystkim stosowane tam wysokie dawki DAK (wartości INR > 3,0) (19, 25, 26).

W badaniu SPAF III opublikowanym w 1996 r. obserwowano 1044 chorych z migotaniem przedsionków, u których wykazano obecność przynajmniej jednego z czynników ryzyka wystąpienia zatorowości (wada wrodzona serca lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca poniżej 25%, poprzedni incydent zatorowo-zakrzepowy, poziom skurczowego ciśnienia tętniczego krwi powyżej 160 mmHg, kobiety w wieku powyżej 75 lat). Pacjentów włączono do leczenia podając małą dawkę warfaryny (INR 1,2–1,5) plus aspirynę (325 mg/dobę) porównując z grupą otrzymujących większą dawkę warfaryny (INR 2,0–3,0). Badanie przerwano po średnio około 1,1 roku, gdy stwierdzono, że częstość

wystąpienia udarów niedokrwiennych mózgu i zatorów obwodowych u pacjentów z grupy otrzymujących małą dawkę warfaryny plus aspirynę wynosi 7,9% na rok i jest statystycznie znamiennej wyższa w porównaniu z grupą otrzymujących większą dawkę warfaryny – 1,9% rocznie ($P < 0,0001$). Częstość występowania dużych krwawień była porównywalna w obu grupach. Z badań tych wynika wniosek, że warfarynę należy stosować w dawce zapewniającej poziom INR między 2,0 a 3,0 (28).

The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) opublikowanym w 1990 r., było randomizowaną, kontrolowaną, otwartą próbą oceniającą bezpieczeństwo i skuteczność małych dawek warfaryny u chorych z niereumatycznym migotaniem przedsionków. Do badania zakwalifikowano 420 chorych. W grupie leczonej warfaryną (212 chorych) wskaźnik INR utrzymywano na poziomie 1,5–2,7, a grupa kontrolna (208 chorych) otrzymywała ASA (46%) lub pozostawała bez leku (54%). Średni okres obserwacji wynosił 2,3 lat. W grupie chorych z migotaniem przedsionków leczonej warfaryną jedynie u 0,4% na rok wystąpił udar mózgu, w grupie kontrolnej u 3,0% na rok (6, 14).

Retrospektywnie oceniana częstość udarów mózgu w badaniach BAATSF i SPAF I wynosiła 2,5% i 5,6% u pacjentów nieleczonych, natomiast podawanie warfaryny zmniejszało to zagrożenie do 0,4% i 2,3% odpowiednio (6, 25, 26).

Veterans Affairs Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPINAF) opublikowane w 1992 r., było podwójnie ślepią próbą, porównującą skuteczność leczenia warfaryną (INR 1,4–2,8) z placebo. Do badania zakwalifikowano 571 chorych z niereumatycznym migotaniem przedsionków, z których u 46 stwierdzono udar mózgu, u 525 nie było wcześniej incydentu udaru mózgu. Średni okres obserwacji wynosił 1,7 lat. Próbę kończono, gdy wystąpił udar mózgu lub zgon. W grupie placebo udar mózgu wystąpił u 4,3% na rok w porównaniu z 0,9% na rok w grupie leczonej warfaryną (zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru o 79%). W grupie chorych powyżej 70 roku życia różnica ta była bardziej spektakularna w grupie placebo 4,8% na rok, w grupie leczonej warfaryną 0,9% na rok. W grupie 281 chorych leczonych warfaryną tylko w jednym przypadku u 73-letniej osoby wystąpił krwotok śródmózgowy i u 6 osób krwawienia z przewodu pokarmowego, a w grupie placebo u 4 osób – krwawienie z przewodu pokarmowego (10).

W europejskim badaniu European Atrial Fibrillation Trial Study (EAFT) opublikowanym w 1993 r., porównywano leczenie warfaryną osiągając INR 2,5–4,0 z aspiryną (300 mg/dobę) i placebo, u chorych z przebyłym w ostatnich 3 miesiącach niedokrwiennym udarem mózgu lub TIA. 1007 chorych zakwalifikowano do badań i obserwowano przez okres średnio ok. 2,3 lat. Badania potwierdziły wysokie 12% ryzyko wystąpienia ponownych epizodów udaru mózgu w okresie kolejnego roku od objawów pierwszego incydentu udaru mózgu. Leczenie DAK zmniejszało ryzyko nawrotu incydentu mózgowego o 69%, w porównaniu z grupą leczoną ASA (8).

The Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study (CAFA) opublikowana w 1991 r., randomizowana, podwójnie ślepa próba u 378 chorych

z niereumatycznym migotaniem przedsionków porównująca skuteczność warfaryny z placebo. W grupie leczonych warfaryną poziom INR utrzymywano w granicach 2,0–3,0. W grupie kontrolnej u 4,6% na rok chorych wystąpił udar mózgu, w grupie otrzymującej warfarynę u 3,0% na rok (relatywne zmniejszenie częstości występowania udaru o 15%) (21).

Podsumowanie

Niezastawkowe migotanie przedsionków jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Ryzyko to jest związane z wiekiem, płcią, współistniejącymi chorobami serca, nieprawidłowościami wykazanymi w badaniu echokardiografii serca. Warfaryna zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru o 60–70% (3, 18). Przy prawidłowej kontroli wskaźnika INR ryzyko wystąpienia krwawień jest niskie i wynosi 2–3%. Ryzyko wystąpienia krwawień śródmózgowych wyraźnie wzrasta, gdy poziom INR przekracza 3,0. Skuteczność aspiryny jest o połowę mniejsza.

Ustalono następujące wskazania do stosowania leków przeciwzakrzepowych u chorych z migotaniem przedsionków: osoby z migotaniem przedsionków, bez innych dodatkowych czynników ryzyka będące w wieku poniżej 65 lat pozostawia się bez leczenia; w przedziale wieku 65–75 lat od decyzji lekarza zależy, czy podać leki antyagregacyjne, czy antykoagulanty; u chorych w wieku powyżej 75 lat należy zastosować antykoagulanty. U osób z migotaniem przedsionków i współistnieniem dodatkowych czynników ryzyka (udar/TIA, niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze), należy niezależnie od wieku chorego włączyć leczenie antykoagulantami.

Piśmiennictwo

1. Aboaf AP, Wolf PS.: Paroxysmal atrial fibrillation: Is anticoagulation justified?. *Hospital Practice* 1996, 31, 11.
2. Albers GW.: Atrial fibrillation and stroke. *Arch Intern Med.* 1994, 154, 1443–1448.
3. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994, 154:1449–1457.
4. Anderson DC.: Udar mózgowy pochodzenia sercowego. Zapobieganie pierwotne i wtórne. *Medycyna po Dyplomie* 1992, 1:20–26.
5. Barańska-Gieruszczak M, Członkowska A, Członkowski A, Ryglewicz D.: Choroby naczyniowe. W: Diagnostyka i leczenie w neurologii. Red. Członkowska A., Członkowski A., IPiN, Warszawa 1992.
6. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation [BAATAF] Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non rheumatic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 1505–1511.
7. Cerebral Embolism Task Force. The second report of Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol.* 1989, 46:727–743.

8. The EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993, 342:1255-1262.
9. European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med.* 1995, 333: 5-10.
10. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Caliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause Steinrauf H, Kurtze JF, Nazarina SM, Radford MJ i wsp.: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 1992, 327: 1406-1412.
11. Feinberg WM. Primary and secondary stroke prevention. *Curr Opin Neurol.* 1996, 9, 46-52.
12. The ESPS Group: The European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990, 21: 1122-1130.
13. Hornig CR, Bauer T, Simon C, Trittmacher S, Dondorf W.: Hemorrhagic transformation in cardioembolic cerebral infarction. *Stroke* 1993, 24: 465-468.
14. Kistler JP, Singer DE, Millenson MM, Bauer KA, Gress R, Barzegar S, Hughes RA, Sheehan MA, Maravento SW, Oertel LB, Rosner B, Rosenberg RD for the BATAAF investigators: Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1993, 24: 1360-1365.
15. Lancaster T, Mant J, Singer DE.: Stroke prevention in atrial fibrillation. Warfarin is most effective when the INR lies between 2.0 and 4.0. *BMJ* 1997, 314, 1563-1564.
16. Mendel T. Źródła zatoru mózgowego pochodzenia sercowego. *Nowa Klinika* 1997, 4, 12: 611-617.
17. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL i wsp.: AHA Conference Proceedings. Etiology of stroke. *Stroke* 1997, 28: 1501-1506.
18. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, Kowey P. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol.* 1996, 77: 38A-44A.
19. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, i wsp.: Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989, i: 175-179.
20. Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) study: Final results. *Circulation* 1991, 84, 527.
21. Sherman DG.: Stroke prevention trials in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 1992, 2 (suppl 1) 14-17.
22. Sherman DG, Dyken ML, Gent M, Harrison MJG i wsp.: Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. An update. *Chest* 1995, 4: 444S-456S.
23. Sherman DG.: Atrial fibrillation and stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1997, 6, 165-166.
24. Streifler JY, Katz M.: Cardiogenic cerebral emboli: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 1995, 8: 45-54.
25. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: The stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. *Circulation* 1991, 84: 527-539.
26. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med.* 1992, 116: 1-5.
27. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. II Study. *Lancet* 1994, 343: 687-691.
28. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-density, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III. Randomised clinical trial. *Lancet* 1996, 348: 633-638.
29. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993, 24: 26-30.
30. Wolf PA, Abott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991, 22: 983-988.