급성 뇌경색 환자에서 심초음파 좌심방 확장소견과 입원 중 심방세동 발견의 연관성

이경복¹, 김지선¹, 노학재¹, 안무영¹, 박병원², 현민수²순천향대학교 의과대학 순천향대학교 서울병원 ¹신경과, ²심장내과

Association between Left Atrial Enlargement on Echocardiography and In-hospital Detection of Atrial Fibrillation in Patients with Acute Ischemic Stroke

Kyung Bok Lee¹, Ji-Sun Kim¹, Hakjae Roh¹, Moo-Young Ahn¹, Byoung Won Park², Min Su Hyon²Departments of ¹Neurology and ²Cardiology, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective: Longstanding hypertension lead to left ventricular diastolic dysfunction with a development of a left atrial enlargement (LAE) which may result in vulnerability to atrial fibrillation (AF). Paroxysmal AF is usually unrevealed in the acute period of ischemic stroke, but is crucial for anticoagulation to prevent recurrent stroke. This study was aimed to investigate the frequency of LAE and the predictors of paroxysmal AF during the hospitalization of acute ischemic stroke.

Methods: A total 1,643 consecutive patients with acute ischemic stroke were registered in between January 2005 and December 2014. The subjects who had AF before index stroke or at admission were excluded. The clinical and echocardiographic findings of all patients were reviewed. Paroxysmal AF were detected on electrocardiography of Holter monitoring during hospitalization. LAE were defined as LA diameter larger than 44 mm in echocardiography. We compared the frequency of LAE between the patients with or without AF. Logistic regression analysis were performed to determine the echocardiographic parameters for prediction of paroxysmal AF.

Results: The mean age was 67.3 and the male was 55.6%. AF were detected in 123 (11.4%) of LAE(-) group but were detected in 102 (49.0%) in LAE(+) group. In logistic regression analysis, LAE significantly predicted for newly detected AF during hospitalization after adjusting covariates (odds ratio, 5.698; 95% confidence interval, 3.799-8.546; $P < 0.001$).

Conclusion: LAE was an independent predictor for AF during hospitalization in patients with acute ischemic stroke. Prolonged electrocardiography monitoring should be meticulously indicated for acute ischemic stroke with LAE to detect paroxysmal AF.

Keywords: Atrial fibrillation; Left atrial function; Echocardiography; Stroke

서론

심방세동은 치명적인 뇌경색의 원인으로 전체 뇌경색의 약 30%에서 발견되며[1], 고령, 오랜 고혈압, 심장판막증 등에서 발생이 증가되는 것으로 알려져 있다[2]. 하지만 심방세동은 대부분 발작성(paroxysmal)으로 나타나기 때문에 급성 뇌경색 환자에서 상당히

오랜 기간 찾아내기 어려운 경우가 많다[3]. 뇌경색의 아형 중 충분한 검사에도 그 원인이 밝혀지지 않은 경우 잠복성(cryptogenic) 뇌경색이라 하며, 전체 뇌경색 중 25-40%가 잠복성 뇌경색에 해당한다[4,5]. 많은 연구에서 잠복성 뇌경색의 원인의 가장 많은 원인으로 심방세동을 꼽고 있으며, 실제 잠복성 뇌경색의 9-29%에서 추후 심방세동이 발견된다고 알려져 있다[6]. 하지만 잠복성 뇌경색을 발

Correspondence to: Kyung Bok Lee

Department of Neurology, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9026, Fax: +82-2-709-9226, E-mail: kblee@schmc.ac.kr

Received: Sep. 14, 2015 / Accepted after revision: Oct. 7, 2015

© 2015 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

견하기 위해서는 퇴원 후 지속적인 심장 monitoring 검사가 필요하며[7], 일부 device는 고가와 invasive technique이기 때문에 우리나라에는 아직 거의 도입되지 못하고 있는 실정이다.

뇌경색 후 심방세동의 발견은 향후 뇌경색의 재발 방지에 매우 중요한 의미를 가지고 있다. 항응고제의 투여는 일반적인 aspirin과 같은 항혈소판제에 비해 뇌경색의 재발률을 30-40% 낮출 수 있고 [8], 최근 널리 쓰이고 있는 새로운 경구용 항응고제(new oral anti-coagulant)는 와파린에 비해서 우월한 효과와 적은 부작용을 가지고 있다[9]. 우리나라에서도 고령인구의 증가와 함께 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등 심혈관질환의 위험인자 유병률이 점차 높아짐에 따라 심방세동을 가지고 있는 노령인구의 비율 및 심방세동으로 인한 뇌경색도 증가하고 있는 추세이다[10]. 따라서 뇌경색 환자에서 심방세동의 발견을 예측할 수 있는 인자를 통한 향후 심방세동의 발견은 뇌경색의 치료에 중요한 매우 의미를 가진다고 할 수 있으나, 아직 급성 뇌경색 환자에서 심방세동의 발견을 정확히 예측할 수 있는 임상소견이나 검사소견은 정립되어 있지 않다.

본 연구는 심방세동에서 동반될 수 있는 좌심방확장(left atrial enlargement, LAE) 소견이 급성 뇌경색 환자에서 나타나는 빈도 및 입원 중 심방세동의 발견과 연관되어 있는지 여부, 그리고 급성 뇌경색으로 입원 중 심방세동의 발견을 예측할 수 있는 심초음파(transthoracic echocardiography) 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 2005년 1월부터 2014년 12월까지 순천향대학교 서울병원에 입원한 발생 후 7일 이내의 급성 뇌경색 또는 일과성 뇌허혈 환자를 대상으로 하였다. 레지스트리는 내원한 환자를 빠짐없이 웹 기반으로 전향적으로 등록하였으며, 환자의 임상양상, 검사 및 영상소견, 치료종류 및 퇴원 후 예후에 대한 정보를 포함하고 있다. 입원 중 확장강조자기공명영상(diffusion weighted imaging)에 병변이 보이지 않는 일과성 뇌허혈 환자와 이전에 심방세동의 병력을 가진 환자, 입원 초기 심전도검사상 심방세동이 발견된 환자, 그리고 입원 중 7일 이내 심초음파검사를 시행하지 않은 환자는 분석에서 제외되었다. 환자들은 입원 1주 이내 1회의 Holter 모니터링검사를 받았으며, 필요한 경우 심전도검사를 추가로 시행하였다. 심방세동의 유무는 의무기록을 통해 Holter 모니터링과 심전도검사의 결과를 후향적으로 발작성(paroxysmal)/지속성(persistent)/영구성(permanent)의 구별 없이 유무를 확인하였다. 본 연구의 디자인은 연구 전 순천향대학교 서울병원 윤리심의위원회의 승인을 받았다(2013-06-012).

2. 심초음파검사 소견

모든 환자에서 심초음파검사는 필립스 Ie33 M-모드 도플러(Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA)를 사용하였다. 심초음파는 2명의 심장내과 전문의가 연구의 목적이나 뇌경색 환자의 정보를 알지 못한 상태에서 시행하였다. 심초음파에서는 좌심방직경(left atrial diameter), 좌심실수축기말/이완기말용적(left ventricular end-systolic/end-diastolic dimensions), 이완기좌심실벽두께(LV septal/posterior wall thickness during diastolic phase), 좌심실박출계수(left ventricular ejection fraction), 좌심실구획단축률(left ventricular fractional shortening)이 측정되었으며, LAE는 좌심방직경이 44 mm 이상일 때로 정의하였다[11]. 좌심실확장기능부전(left ventricular diastolic dysfunction)은 미국 심초음파학회(American Echocardiographic Society)의 정의에 따라 정상, 1단계(abnormal relaxation), 2단계(pseudonormal), 3단계(restrictive)로 분류하였다[12].

3. 통계분석방법

결과에서 범주형 변수는 빈도, 연속형 변수는 평균/표준변차로 제시하였다. 심방세동의 유무에 따라 두 군의 기본 임상양상 및 검사소견을 비교하였으며, 카이제곱검정을 통해 심방세동과 LAE의 연관성을 분석하였다. 심방세동의 유무와 연관된 인자는 로지스틱 회귀분석을 통해 조사하였는데, 주요 임상지표 및 혈관위험인자, 심초음파 측정치를 공변량으로 사용하였다. 유의수준 P값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 의미가 있는 것으로 하였으며, 모든 통계분석은 PASW SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 대상 환자 및 임상양상

2005년 1월부터 2014년 12월까지 순천향대학교 서울병원에 입원한 1주 이내의 뇌경색으로 diffusion-weighted imaging에서 급성 병변이 확인된 환자는 총 1,643명이었으며, 이 중 213명(13.0%)은 입원 전 또는 입원 시 심방세동이 발견되어 연구에 포함되지 않았다. 또한 입원 1주 이내에 심초음파검사를 시행하지 않은 96명의 환자는 분석에서 제외하여 총 1,334명을 대상으로 하였다. 전체 환자의 평균 나이는 67.3 ± 12.9 세였고, 남자는 742명(55.6%)이었다. 한편, 전체 환자의 90.3%에서 심초음파검사를 시행하였으며, 86.7%에서 Holter 모니터링을 시행하였다.

2. 심초음파 소견

심방세동의 유무에 따른 임상양상, 위험인자 및 심초음파검사 소견은 Table 1에 기술되어 있다. 입원 후 심초음파 시행까지의 시

Table 1. Baseline clinical and echocardiographic characteristics of stroke with or without AF

Characteristic	Stroke without AF (n=1,122)	Stroke with AF (n=212)	P-value
Age (yr)	66.0±13.1	73.9±9.0	<0.001
Sex (male)	159 (51.3)	549 (56.7)	0.163
Risk factors			
Hypertension	769 (68.5)	148 (69.8)	0.747
Diabetes mellitus	458 (40.8)	69 (32.5)	0.026
Smoking	396 (35.3)	56 (26.4)	0.007
Hyperlipidemia	233 (20.8)	30 (14.2)	0.030
Onset-to-echocardiography time (day)	2.83±3.7	2.97±3.7	0.308
Holter monitoring	970 (86.4)	187 (88.2)	0.570
Hospitalization (day)	13.62±9.4	14.97±10.5	0.264
Echocardiography parameters			
M-mode left atrial diameter (mm)	35.97±5.38	41.66±7.74	<0.001
LV end-systolic dimension (mm)	27.64±5.37	30.58±8.56	<0.001
LV end-diastolic dimension (mm)	47.32±5.54	48.29±8.31	0.057
LV septal wall thickness, diastolic (mm)	10.56±2.09	10.43±2.21	0.138
LV posterior wall thickness, diastolic (mm)	10.22±1.95	10.20±2.21	0.043
LV ejection fraction (%)	66.19±8.08	60.82±12.03	<0.001
LV fractional shortening (%)	41.75±7.4	37.27±9.25	<0.001
Mitral inflow peak E velocity (cm/sec)	62.99±19.51	77.99±31.29	<0.001
Mitral inflow peak A velocity (cm/sec)	79.22±20.72	74.21±29.98	<0.001
Mitral inflow peak E' velocity (cm/sec)	5.21±1.98	5.65±2.35	<0.001
Mitral deceleration time (ms)	215.91±70.32	194.19±87.26	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

AF, atrial fibrillation; LV, left ventricular.

간은 심방세동이 없는 군과 있는 군에서 차이가 없었다(2.83±3.7 days and 2.97±3.7 days, P=0.308). 또한 양 군에서 심방세동의 발견을 위한 Holter 모니터링의 시행률에 차이가 없었으며(86.4% vs. 88.2%, P=0.570), 총 입원기간도 차이가 없었다(13.62±9.4 days and 14.97±10.5 days, P=0.264).

M-모드 심초음파검사상 좌심방 크기는 심방세동이 발견되지 않은 군에서 35.97±5.38, 발견된 군에서 41.66±7.74로 차이가 있었다. 좌심실두께는 각각 10.22±1.95, 10.20±2.21로 차이가 없었으나. 좌심실박출계수는 66.19±8.08, 60.82±12.03로 심방세동이 발견되지 않은 군에서 높았다. 좌심실구획단축률은 41.75±7.4, 37.27±9.25로 심방세동이 발견된 군에서 낮게 측정되었다.

좌심방 크기가 44 mm 이하인 경우 입원 중 심방세동이 발견된 경우는 953명(88.6%)이고, 심방세동이 발견되지 않은 경우는 123명(11.4%)이었다. 한편, 좌심방 크기가 44 mm 이상인 경우로 정의된 LAE가 있는 군에서는 106명(51.0%)에서 심방세동이 발견되었으며, 102명(49.0%)에서는 심방세동이 발견되지 않았다. 또한 심초음파검사상에서 승모판 혈류속도 분석을 통한 좌심실확장기능부전을 측정하였는데, 정상의 40.0%, grade I의 10.8%, grade II의 5.6%, grade III의 34.2%에서 각각 심방세동이 발견되었다(Table 2).

Table 2. Proportion of newly detected AF during hospitalization in each LAD and LVDD group

Echocardiography parameters	Stroke without AF (n=1,121)	Stroke with AF (n=212)	P-value
LAD			<0.001
≤44 mm	953 (88.6)	123 (11.4)	
>44 mm	106 (51.0)	102 (49.0)	
LVDD			<0.001
Normal	45 (60.0)	30 (40.0)	
Grade I	634 (89.2)	77 (10.8)	
Grade II	272 (94.4)	16 (5.6)	
Grade III	171 (65.8)	89 (34.2)	

Values are presented as number (%).

AF, atrial fibrillation; LAD, left atrial diameter; LVDD, left ventricular diastolic dysfunction.

Table 3. Multivariable logistic regression model for newly detected atrial fibrillation

Variable	Exp (B)	95% confidence interval	P-value*
Age (10 yr)	1.904	1.599-2.267	<0.001*
Male	1.300	0.843-2.005	0.236
Hypertension	1.113	0.716-1.729	0.635
Diabetes	0.734	0.491-1.097	0.132
Hyperlipidemia	0.925	0.553-1.548	0.767
Smoking	0.860	0.535-1.383	0.534
LV end-systolic dimension (mm)	0.720	0.572-0.908	0.005*
LV end-diastolic dimension (mm)	1.196	1.026-1.394	0.022*
Fractional shortening (%)	0.845	0.755-0.945	0.003*
LV ejection fraction (%)	0.969	0.938-1.001	0.054
LVDD			
Grade I	0.129	0.067-0.212	<0.001
Grade II	0.097	0.044-1.098	0.139
Grade III	0.642	0.330-1.251	0.193
LA enlargement (LA diameter >44 mm)	5.698	3.799-8.546	<0.001*

LV, left ventricular; LVDD, left ventricular diastolic dysfunction; LA, left atrial.

*P<0.05.

3. 급성 뇌경색 입원 중 심방세동 발견의 예측

로지스틱회귀분석에서 LAE 유무는 매우 유의하게 입원 중 심방세동의 발견과 연관되었다(odds ratio [OR], 5.698; 95% confidence interval [CI], 3.799-8.546; P<0.001). 그 외 나이가 많을수록(OR, 1.904; 95% CI, 1.599-2.267; P<0.001), 이완기 좌심실용적이 클수록(OR, 1.196; 95% CI, 1.026-1.394; P=0.022) 입원 중 심방세동의 발생이 유의하게 많았다. 한편, 수축기말좌심실용적이 작을수록(OR, 0.720; 95% CI, 0.572-0.908; P=0.005), 좌심실구획단축률이 작을수록(OR, 0.845; 95% CI, 0.755-0.945; P=0.003), 좌심실확장기능부전 grade I에서(OR, 0.129; 95% CI, 0.067-0.212; P=<0.001) 입원 중 심방세동의 발견이 적었다(Table 3).

고 찰

본 연구는 일개 병원에 10년간 내원하여 빠짐없이 등록된 급성 뇌경색 환자들 중에서 이전 심방세동의 병력이 없거나 입원 초기 심전도검사상 심방세동이 발견되지 않았던 환자를 대상으로 심초음파검사상 LAE 소견을 보일 때 입원 중 심방세동의 발견 가능성이 높음을 보여주었다. 아직까지 급성 뇌경색 환자에서 LAE의 빈도 및 입원 중 이전에 없던 심방세동의 발견과 연관성을 밝힌 의미 있는 연구는 없었다.

이전 연구에서 LAE가 추후 심방세동의 발생과 연관되어 있다는 결과는 논란이 있다[2,13-15]. 뇌경색이나 일과성 뇌허혈이 있었던 환자를 대상으로 Holter 모니터링을 하였을 때 LAE는 추후 심방세동의 발생 빈도를 2.3배 높였으나 뇌영상에서 뇌경색의 양상에 따른 소견을 변수로 추가하였을 때는 통계적 유의성이 없었다($P=0.185$) [2]. 또한 잠복성 뇌경색 이후 심방세동 발견의 유무를 예측할 수 있는 심초음파, 뇌영상의 소견을 알아본 연구에서 좌심방 크기는 심방세동이 발견된 군과 발견되지 않은 군에서 차이가 없었다(3.6 cm vs. 3.5 cm, $P=0.39$). 한 연구에서는 LAE, 나이, 신경학적 결손, 혈관성 원인 유무를 각각 점수를 매겨 뇌경색 이후 심방세동을 예측할 수 있는 체계를 개발하였고, receiver operating characteristic (ROC) 곡선 이하 영역이 0.94로 우수한 모델임을 주장하였으나[14], 다른 급성 뇌경색 집단을 대상으로 한 연구에서는 같은 점수체계를 적용하였을 때 LAE는 ROC 곡선 이하 영역이 0.64로 그다지 의미 있게 나오지 않았다[16]. 한편, 지금까지 거의 모든 연구는 급성 뇌경색으로 입원한 시기가 아닌 퇴원 후 또는 외래에 내원한 환자를 대상으로 하고 있어 표본선택편파(selection bias)의 우려 및 대표성이 결여되어 있는 문제가 있다. 하지만 본 연구는 내원하여 빠짐없이 등록된 급성 뇌경색 환자를 대상으로 하고 있으며, 다른 센터의 경우와[17] 달리 심초음파검사가 90% 이상의 환자에서 시행되어, 급성기 뇌경색 환자에서 LAE의 빈도 및 향후 AF의 발견 가능성이 높은 심초음파 지표를 알아보는 데 상당히 의미 있는 연구라 할 수 있겠다.

오랜 고혈압, 당뇨, 대동맥판막증 등은 좌심실강직(left ventricular stiffness)을 증가시키고, 이에 따라 좌심실확장기능부전(left ventricular diastolic dysfunction)이 발생한다. 이때 증가된 압력이 좌심방에 압력이 전달된 좌심방의 수축압 증가와 함께 LAE가 발생하게 되며, 전기적 불응기를 초래하여 심방세동의 발생에 취약해지게 된다[18]. 따라서 LAE의 존재는 오랜 기간 심혈관계 위험인자에 노출되어 있었을 가능성을 내포하고 있으며, 심방세동을 동반하고 있을 가능성이 높게 된다. 따라서 발생 기전상 LAE는 심방세동의 발생에 가장 가까운 단계를 나타낼 수 있는 지표로서 다른 심초음파 소견에 비해 심방세동의 발생과 연관될 가능성이 더 높다고 추측해 볼 수 있다. LAE는 심방의 혈전상태를 증가시킬 수 있고, 부

정맥의 빈도 및 심인성 색전의 가능성을 높일 수 있다[19,20]. 본 연구에서 고령, 이완기 좌심실용적 증가, 수축기 좌심실용적 감소, 좌심실구획단축률 감소, 낮은 좌심실확장기능부전에서 심방세동의 발생이 다소 증가하였으나 모두 LAE와 심방세동의 연관성 정도에는 미치지 못했다. 또한 심초음파검사상 흔히 주목받는 심실박출계수(ejection fraction)도 심방세동의 발견과는 크게 연관되지 않고 있는데, 이는 수축기 기능이 심방세동 및 색전의 위험과 그다지 밀접하게 관련되어 있지 않다는 이전 연구의 결과와 유사하다[21].

비판막성 심방세동을 동반한 뇌경색에서 새로운 항응고제가 기존의 와파린에 비해 효과와 부작용 측면에서 우월하다는 결과 이후, 최근 새로운 항응고제를 잠복성 뇌경색의 치료에도 효과가 유의한지를 알아보고자 하는 연구가 이루어지고 있다[22,23]. 잠복성 뇌경색은 전체 뇌경색의 25-40%에 이르는 것으로 알려져 있고, 상당수에서 심방세동이 있을 가능성이 높아[24], 새로운 항응고제의 치료효과 가능성은 충분하다. 또한 입원 초기 뇌경색의 원인이 밝혀지지 않은 뇌경색 환자 중 향후 심방세동의 발견 가능성이 높은 환자를 예측할 수 있다면 좀 더 심전도검사를 더 자주 그리고 더 오랫동안 시행하여 심방세동의 발견율을 높일 수 있겠고, 치료의 정확성을 향상시킬 수 있을 것이다. 이와 같은 맥락에서 볼 때 본 연구의 결과인 LAE와 입원 심방세동의 발견과의 연관성은 임상적으로 유용한 의미가 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 첫째, 좀 더 LAE 측정으로 정확한 경식도심초음파검사가 아닌 경흉부심초음파검사로 시행한 연구라는 점을 들 수 있다. 하지만 급성 뇌경색 연구에서 경식도심초음파검사를 모든 환자에서 시행하기에는 많은 어려움이 있고, 경흉부심초음파검사도 LAE를 측정하는 데는 크게 무리가 없을 것으로 보인다. 둘째, 비록 전향적으로 등록한 환자를 대상으로 뇌경색에 대한 정보를 알지 못하는 심장내과 전문의가 시행한 심초음파 자료를 대상으로 하였으나, 상대적으로 적은 숫자의 단일 병원 심초음파 자료를 후향적으로 분석하였다는 점이다. 이는 본 연구가 지닌 근본적인 한계로 향후 좀 더 많은 환자수를 가진 다기관 자료의 분석이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구에서 LAE는 뇌경색 환자에서 입원 중 발견된 심방세동의 발견과 유의한 연관성을 가지고 있었다. 이는 LAE가 입원 초기 심방세동의 유무를 알지 못하는 환자 중 향후 심방세동의 유무를 더 집중적으로 확인해야 할 환자를 선별하는 데 중요한 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.

2. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2010;41: 2596-600.
3. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.
4. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31:1062-8.
5. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
6. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-40.
7. Ritter MA, Kochhauser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Decherling DG, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 2013;44: 1449-52.
8. 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;154:1449-57.
9. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
10. Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Bae HJ, Lee JS, et al. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. *J Stroke* 2013; 15:2-20.
11. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2012;33:904-12.
12. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146-62.
13. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35: 1647-51.
14. Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2009;40: 2866-8.
15. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991;22:727-33.
16. Horstmann S, Rizos T, Guntner J, Hug A, Jenetzky E, Krumdorf U, et al. Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients? *Eur J Neurol* 2013;20:147-52.
17. Rizos T, Quilitzsch A, Busse O, Haeusler KG, Endres M, Heuschmann P, et al. Diagnostic work-up for detection of paroxysmal atrial fibrillation after acute ischemic stroke: cross-sectional survey on German stroke units. *Stroke* 2015;46:1693-5.
18. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636-44.
19. Pujadas Capmany R, Arboix A, Casanas-Munoz R, Anguera-Ferrando N. Specific cardiac disorders in 402 consecutive patients with ischaemic cardioembolic stroke. *Int J Cardiol* 2004;95:129-34.
20. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation* 2012;126:2353-62.
21. Sandhu RK, Hohnloser SH, Pfeffer MA, Yuan F, Hart RG, Yusuf S, et al. Relationship between degree of left ventricular dysfunction, symptom status, and risk of embolic events in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Stroke* 2015;46:667-72.
22. ClinicalTrials.gov. Rivaroxaban versus aspirin in secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients with recent embolic stroke of undetermined source [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; c2015 [cited 2015 Sep 8]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02313909>.
23. ClinicalTrials.gov. Dabigatran etexilate for secondary stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; c2015 [cited 2015 Sep 8]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02239120>.
24. Seo JY, Lee KB, Lee JG, Kim JS, Roh H, Ahn MY, et al. Implication of left ventricular diastolic dysfunction in cryptogenic ischemic stroke. *Stroke* 2014;45:2757-61.