

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(3):385-392

doi: 10.26559/mersinsbd.752980

Kriptojenik inme hastalarında lezyon lokalizasyonu ile paroksizmal atriyal fibrilasyon arasındaki ilişkinin araştırılması

 Nevra Öksüz¹,  İbrahim Arda Yılmaz¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Kriptojenik inme, standart vasküler, kardiyak veya serolojik değerlendirmeye rağmen kardiyembolizm, büyük damar aterosklerozu veya küçük arter hastalığı gibi belli bir etiyojiye kesin olarak bağlanamayan beyin enfarktüsü olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık üçte birini (%35) oluşturmaktadır. Patofizyolojisinde birçok olası mekanizma tanımlanmış olmasına rağmen daha çok kardiyak nedenler suçlanmıştır. Paroksizmal atriyal fibrilasyon bu nedenlerden biridir. Internal karotis arter veya vertebral arterlerden kaynaklanan emboli tek sulama alanında enfarkt ile karşımıza çıkarken, kalp ya da asendan aortadan kaynaklanan emboli bazen bir, bazen birden fazla arter sulama alanında enfarkt ile karşımıza çıkabilmektedir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda tek veya birden fazla sulama alanında enfarkt olan hastalarda, paroksizmal atriyal fibrilasyon varlığı açısından fark olup olmadığını araştırdık. **Yöntem:** Bu amaçla, serebral dolaşımı 3 ana alana ayırdık; sağ ön, sol ön ve arka dolaşım. Bu alanların herhangi ikisinde enfarkt olan hastaları multiple serebral enfarkt, tek alanda enfarkt olanları ise tek serebral alan enfarkt grubuna dahil ettik. Her iki gruba yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerlik gösteren otuzar kriptojenik inme hastası aldık ve tüm hastalara 24 saat süre ile Holter elektrokardiyografi, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, beyin manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans anjiyografi uyguladık. **Bulgular:** Paroksizmal atriyal fibrilasyon, multiple serebral enfarkt grubunda %26.7 (n=8) ve tek serebral alan enfarkt grubunda %20.0 (n=6) oranında gözlemlendi. **Sonuç:** Paroksizmal atriyal fibrilasyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=0.260) İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olmaması hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: Paroksizmal atriyal fibrilasyon, holter elektrokardiyografi, kriptojenik inme

Yazının geliş tarihi: 15.06.2020

Yazının kabul tarihi: 15.06.2021

Sorumlu Yazar: Nevra Öksüz, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin
Tel: 0530 6122042, E-posta: nvrksz@gmail.com

Investigation of association of lesion localization and paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients

Abstract

Aim: Cryptogenic stroke is defined as brain infarction that is not attributable to a source of definite cardioembolism, large vessel atherosclerosis or small artery disease despite a standart vascular, cardiac and serologic evaluation. Cryptogenic stroke constitutes about a third of patients (35%). Although many possible mechanisms have been described in its etiology, mostly cardiac sources have been accused. Paroxysmal atrial fibrillation is one of the causes. Embolism from the heart or ascending aorta sometimes can cause infarcts in single artery territory and sometimes in multiple artery territories, in contrast, embolism from internal carotid artery or vertebral arteries can cause infarcts in only one artery territory. In this study, we investigated whether there is a difference in the presence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with infarcts in one or more territories. **Method:** For this purpose, we divided the cerebral circulation into 3 main territories; right front, left front and posterior circulation. We included patients with infarcts in any of these two territories into multiple cerebral infarction group and patients with infarcts in any of these territories into single cerebral infarction group. In both groups thirty patients with cryptogenic stroke who were similar in terms of age and gender distribution were included. 24-hour Holter eletrocardiography, 12-lead eletrocardiography, transthorasic echocardiography, brain magnetic resonance imaging, computed tomography and/or magnetic resonance angiography were performed to all patients. **Results:** Paroxysmal atrial fibrillation was detected 26.7% (n=8) in multiple cerebral infarction group and 20.0% (n=6) in single cerebral infarction group. **Conclusion:** There was no significant difference in paroxysmal atrial fibrillation incidence between the groups. (p=0.260) The absence of a statistically significant difference may be due to the small number of patients.

Keywords: Paroxysmal atrial fibrillation, holter eletrocardiography, cryptogenic stroke

Giriş

İnme, vasküler kaynaklı, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların saniyeler veya saatler içerisinde yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. İnmeler, iskemik ve hemorajik inme olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve bunların yaklaşık %87'si iskemik tiptedir.¹ İskemik inmelerin çoğu kardiyoembolizme, büyük damar aterotromboembolisine, küçük damar oklüzyonlarına veya diğer bilinmeyen mekanizmalara bağlı olarak oluşmaktadır. Standart değerlendirmelerde muhtemel bir etiyoloji saptanamayan grupise kriptojenik inme olarak sınıflandırılmaktadır.² İnmelerde optimal tedavi yönetimi altında yatan hastalığı da içerdiğinden, kriptojenik inmeler büyük önem taşımaktadır.

Atriyal fibrilasyon (AF), sıklığı nedeni ile kalp kaynaklı inme nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir ve kriptojenik inmeler için güçlü bir risk

faktörüdür. Kılavuzlara göre otuz saniyenin üzerindeki ritm bozuklukları AF olarak kabul edilmektedir. Tüm inmelerin %10'u, kardiyoembolik inmelerin ise yaklaşık yarısı (%45) bu aritmiye atfedilmektedir.³ Hastaların yaklaşık %30'u, AF'nin sıklıkla asemptomatik olması nedeni ile tanılarının farkında değildir, bu oran Paroksizmal atriyal fibrilasyonda (PAF) %90'a ulaşmaktadır. PAF, intermittan olması nedeniyle rutin elektrokardiyografide (EKG) saptanması oldukça güçtür ve diğer klinik AF türleri ile benzer tromboemboli riskine sahip olduğundan oldukça önem arz etmektedir.^{4,5}

Serebral dolaşım, sağ ve sol internal karotis arterler ve her iki vertebral arterin birleşmesi ile oluşan baziller arter tarafından sağlanmaktadır. Arka dolaşımı vertebrobaziller sistemin dalları oluştururken, ön sistemi internal karotisin dalları oluşturmaktadır. Beyinde sağ ön, sol ön ve arka olmak üzere 3 farklı dolaşım alanı tanımlamak mümkündür. Büyük damar

aterosklerozuna bağılı gelişen inmelerde, o damara ait sulama alanında enfarkt alanı gözlenirken diğeri sulama alanlarında lezyon gözlenmesi beklenmemektedir. Kardiyoembolik inmelerde ise birden fazla arter sulama alanında enfarkt gözlenebilmektedir.⁶

Buradan hareketle çalışmamızda tek sulama alanında enfarkt olan hastalar ile birden fazla sulama alanında enfarkt olan hastalar arasında PAF sıklığı açısından fark olup olmadığını araştırdık. Kalp kaynaklı inmelerde birden fazla sulama alanında enfarkt olma olasılığı daha yüksek olduğundan, PAF sıklığının bu grup hastada daha yüksek olacağı düşüncesiyle çalışmayı planladık. Tek standart EKG ile tanı olasılığının düşük olması nedeniyle, kriptojenik inme ile izlenen hastalara erken (başvurusunu takiben 7 gün içinde) 24-saat Holter EKG uyguladık. Günümüzde PAF ve inme riski arasındaki ilişkiyi tanımlayan birçok çalışma bulunmaktadır ancak, inme lokalizasyonu ile PAF arasındaki ilişkiyi tanımlayan benzer çalışma bulunmamaktadır.

Yöntem

Hasta seçimi, dahil etme ve dışlama kriterleri

Nöroloji servisinde yatırılarak takip edilen, kriptojenik inme tanısı almış 60 hasta aldık. Serebral diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarına göre akut iskemik inme tanısı alan, tek veya birden fazla sulama alanında enfarkt olan, 18 yaş üstü, yaş ve cinsiyet oranları açısından benzer hastaları dahil ettik.

AF öyküsü olan veya rutin 12 derivasyonlu EKG'de AF saptanan, ekokardiyografide (EKO) ciddi (2.derece ve üzeri) mitral yetmezliği, mitral darlığı, protez mitral kapağı, romatizmal kapak hastalığı veya patent foramen ovale saptanan, büyük arter diseksiyonu olan, karotis arter veya vertebral arterlerde semptomatik (%50 ve üzeri) darlığı olan hastalar ile geçici iskemik atak ve laküner enfarkt tanısı alan hastaları dahil etmedik. Manyetik rezonans veya bilgisayarlı

tomografi (BT) anjiyografide, baziller arter yerine internal karotis arterden (IKA) köken alan posterior serebral arter (PSA) varlığında, karotisten gelen emboli hem ön hem de arka sistemde aynı anda enfarkta yol açabileceğinden, bu şekilde doğumsal varyantı olan hastaları da çalışmadan dışladık.

Veri toplama

Yapılandırılmış bir veri formu oluşturduk ve hastaların demografik verileri ile risk faktörlerini kaydettik. Tüm hastalara, nörolojik muayene ile değerlendirildikten sonra 24 saat süre ile Holter EKG, 12 derivasyonlu EKG, transtorasik ekokardiyografi (EKO), beyin MRG, BT ve/veya MR anjiyografi uygulandı. Holter EKG sonuçları kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi ve 30 saniyeden uzun PAF saptanan hastalar kaydedildi.

Tanımlamalar ve istatistiksel analiz

Serebral dolaşımı sağ ön, sol ön ve arka dolaşım olmak üzere 3 ana alana ayırdık. Bu alanlardan herhangi ikisinde enfarkt olan hastaları multiple serebral enfarkt (MSE), tek alanda enfarkt olanları ise tek serebral alan enfarkt (TSE) grubuna dahil ettik ve her iki gruba otuzar hasta aldık. IKA'den kaynaklanan emboli, tek taraflı ön sistemin her iki arter alanını (anterior serebral arter ve medial serebral arter) tutabileceğinden, bu şekilde enfarkt olan hastaları da TSE olarak kabul ettik. Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlenmesinde, gruplar arası frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında Ki-kare testi, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Yorumlamalarda $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan toplam 60 kriptojenik inme hastası değerlendirildi. Hastaların temel klinik karakteristik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta özellikleri (n=60)

Yaş	62.8±12.0
Cinsiyet	
Erkek n,(%)	40 (%66.6)
Kadın n,(%)	20 (%33.3)
Diyabet	10 (%16.7)
LDL >100 (mg/dL)	30 (% 50)
Kapak yetmezliği	19 (% 31.6)
EKO	
Sol atrium çapı 4 cm < n, (%)	42 (% 70)
EF 50 < n,(%)	46 (%76.7)

Tablo1: gruplar arası yaş ortalaması, erkek ve kadın cinsiyetteki olgu sayıları açısından anlamlı fark yoktur (sırası ile p=0.841, p=0.584). EF: Ejeksiyon fraksiyonu LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Her iki ön sistem ile arka ve ön sistemin birlikte tutulduğu multiple serebral enfarkta sahip hasta sayısı toplamda 30, tek

tarafli ön sistem veya sadece arka sistemin tutulduğu tek serebral alan enfarktına sahip hasta sayısı toplamda 30 olup dağılımları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Enfarkt alanları ve dağılımları

Tanı	Sayı	Yüzdesi
Bilateral ön sistem (MSE)	14	%23.3
Unilateral ön sistem (TSE)	27	%45.0
Arka ve ön sistem (MSE)	16	%26.7
Arka sistem (TSE)	3	%5

MSE ve TSE gruplarında Holter EKG sonuçları Tablo 3’te verilmiştir. PAF saptanan hasta sayısı MSE grubunda 8 (%26.7), TSE grubunda 6 (%20.0) olup

toplamda 14’tür (%23.3). Bu sonuçlara göre gruplar arasında Holter EKG’de PAF oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.260, Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arası Holter EKG sonuçları

		Grup	
		Birden fazla alan	Tek alan
PAF	Sayı	8	6
	Yüzdesi	%26.7	%20.0
VES	Sayı	2	1
	Yüzdesi	%6.7	%3.3
SVT	Sayı	2	0
	Yüzdesi	%6.7	%0
Normal	Sayı	18	23
	Yüzdesi	%60.0	%76.7
Toplam	Sayı	30	30
	Yüzdesi	%100.0	%100.0

PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon, VES: Ventriküler ekstrasistol, SVT: Supraventriküler taşikardi

PAF saptanan hastalarda ayrıca tekrarlayan inme riskinin belirlenmesi için CHADS₂ skorlarına bakılmıştır. MSE grubunda

PAF saptanan 8 hastadan skoru 3 ve >3 olan hasta sayısı 5 (%62.5), TSE grubunda ise 2’dir (%33.3). (p=0.588).

Tablo 4'te belirtilen iskemik inmeye neden olabilecek diğer risk faktörleri de

gruplar arasında tek tek değerlendirilmiş, anlamlı fark bulunamamıştır. (p>0.05)

Tablo 4. Gruplar arası risk faktörleri

	MSE Sayı(yüzdesi)	TSE Sayı(yüzdesi)	Toplam Sayı(yüzdesi)
Sol atrium çapı			
>4 cm	23(%76.7)	19(%63.3)	42(%70)
<4 cm	7(%23.3)	11(%36.7)	18(%30)
LDL (mg/dL)			
>100	19(%63.3)	11(%36.7)	30(%50)
<100	11(%36.7)	19(%63.3)	30(%50)
EF			
%50 ve üstü	23(%76.7)	23(%76.7)	46(%76.7)
%50 ve altı	7(23.3)	7(%23.3)	14(%23.3)
DM			
Var	5(%16.7)	5(%16.7)	10(%16.7)
Yok	25(%83.3)	25(%83.3)	50 (%83.3)
Kapak yetmezliği			
Var	8(%26.7)	11(%36.7)	19(%31.6)
Yok	22(%73.3)	19(%63.3)	41(%68.3)

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, DM: Diyabetes mellitus

Tartışma

Kriptojenik inme ve PAF ilişkisi uzun zamandır üzerine araştırmalar yapılan bir konudur. Biz de çalışmamızda, bu ilişkiyi saptamaya yönelik lezyon lokalizasyonu ile PAF varlığını araştırdık. Kardiyolojik embolik inmelerde birden fazla arter sulama alanında enfarkt oluşma ihtimalinin daha yüksek olduğu varsayımından yola çıktık ve multiple serebral enfarkt grubunda PAF oranını, tek serebral alan enfarkt olan gruba göre daha fazla bulmayı bekledik. PAF, çoğunlukla asemptomatik ve intermittan olduğundan tüm hastalara 24-saat Holter EKG uyguladık. Multiple serebral enfarkt grubunda PAF oranını, tek serebral enfarkt olan gruba göre daha fazla bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Stroke geçiren hastalarda atriyal fibrilasyon tanımlandığı anda oral antikoagülanlar ile tedavi gerektirir ve antiagregan tedaviye kıyasla rekürren stroke riskini azaltır.^{7,8} Bu nedenle tanı alması oldukça önemlidir. Kriptojenik inme grubunda, PAF oranlarının %5 ila %20 arasında olduğu bilinmektedir.⁹

Çalışmamızda bu oran %23.3 olarak bulunmuştur ancak, birden fazla sulama alanında enfarkt olan hastaları özellikle seçmiş olmamız oranın yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

2007 yılında, 21 ila 159 saat Holter EKG monitorizasyonu ile izlenen kriptojenik inme hastalarında PAF varlığını araştıran çalışmalar derlenmiş ve PAF saptanma oranları %3.8-7.7 bulunmuştur. Holter EKG monitorizasyon süreleri arttıkça PAF saptanma olasılığının arttığı gösterilmiştir. Görüldüğü gibi PAF oranları çalışmalarda oldukça değişkenlik göstermekle birlikte, uygulanan Holter monitorizasyon süreleri de oldukça farklıdır.¹⁰

Benzer bir çalışmada, inme ya da GİA tanısı almış hastalarda, AF'yi araştırmak amacıyla 30 gün süre ile taşınabilir kardiyak monitör takibi yapılmış, kontrol grubuna ise 2 kez farklı zamanlarda 24-saat Holter EKG uygulanmıştır. Kriptojenik inme nedeni ile takip edilen 55 yaş üstü hastalar değerlendirilmiş ve her altı hastadan birinde (%16.6) PAF saptanmıştır. Sonuçta, bir ya da iki kez tekrarlanan 24 saat Holter EKG'nin

yeterli olmadığı ve uzun süreli izlemin daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Biz ise çalışmamızda, 18 yaş üstü hastaları aldık ve 24-saat süre ile Holter EKG izlemi yaptık. Geniş yaş grubundan hastaların seçilmiş olması, lezyonun sulama alanlarındaki dağılımının dikkate alınması çalışmamızın üstün yönleri sayılabilir.¹¹

Bir başka çalışmada, kriptojenik inme ya da GİA geçiren 40 hasta 21 gün gezici kardiyak monitör ile takip edilmiş ve PAF oranlarının saptanması amaçlanmıştır. Bilinen AF hastaları ya da inmeye görünür bir neden olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuçta, hastaların %25'i çalışmaya uyum sağlayamamış, uyum sağlayanlarda ise takipte AF saptanmamıştır. Bu çalışmada da lezyon sulama alanları dağılımı dikkate alınmamıştır ancak, hastalara daha uzun süre ile Holter EKG uygulanmıştır.⁹

Çalışmamıza en yakın olanı, arter sulama alanlarındaki lezyonların ayrıntılı olarak değerlendirildiği 329 hasta ile yapılmış olandır. Lezyon sayılarına göre hastalar; tek serebral hemisfer ön sistemde enfarktı olanlar (grup A), her iki serebral hemisfer ön sistemde enfarktı olanlar (grup B), arka sistemde enfarktı olanlar (grup C), ön ve arka sistemde enfarktı olanlar (grup D) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Sonuçta A, B ve C gruplarında enfarkt sayısının birden fazla olması büyük arter ateroskleroza ile D grubunda ise kardiyembolizmle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, lezyon dağılımı, sayısı ve yeri ile kardiyembolizm arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmış, özellikle PAF açısından ayrı araştırma yapılmamıştır. Her ne kadar hastalar Holter EKG ile taranmasa da, lezyon dağılımı ve etiyoloji ilişkisini araştırması açısından önemli bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda sadece kriptojenik inme hastaları alınmış, aynı sulama alanındaki enfarktların tek ya da birden fazla sayıda olması önemsenmemiştir.¹²

Biz çalışmamızda Holter EKG monitorizasyonunu ilk 1 hafta içinde uyguladık ancak, yeni çalışmalar gösterdi ki, inme sonrası sempatik ve parasempatik aktivite dengesizliği ile ilişkili olarak, özellikle insular kortekste enfarktı olan

hastalarda kısa süreli AF olabilir. Poststroke AF olarak adlandırılan bu durum ilk günlerde saptanan her 4 AF'den birini oluşturmaktadır. Genellikle kendiliğinden sonlanmakta ve oral antikoagülan ile tedavi gerektirmemektedir. Otonomik ve inflamatuvar bir fenomen olarak düşünülen bu AF halen belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda yüksek oranda saptadığımız PAF oranı (%23.3) geçici poststroke AF'yi de içermiş olabileceğinden, gerçek oranımızın diğer çalışmalara benzer şekilde daha düşük olduğunu varsayabiliriz.¹³

İnme hastaları çoğu merkezde ilk anda diffüzyon MRG ile değerlendirilmektedir. MRG'de sadece lezyon lokalizasyonlarına bakarak, henüz hastaya standart tetkikler uygulanmadan önce, etiyoloji hakkında fikir sahibi olunabilir mi veya tedavi o doğrultuda yönlendirilebilir mi sorusunun cevabını aradık. Çalışmamızda sadece kardiyembolik nedenlerden PAF'yi değerlendirdik. Aortadan kaynaklı inmeye neden olabilecek kompleks aterom plakları değerlendirmedik çünkü, tüm hastalara transözefageal EKO veya aorta çıkışı itibari ile BT anjiyografi uygulayamadık.¹⁴ DM, hipertansiyon gibi diğer bağımsız risk faktörlerini ve bu faktörlerin AF ile etkileşimini göz ardı ettik.¹⁵

Çalışmamızda, multiple serebral enfarkt grubunda PAF oranı, tek serebral alan enfarktı grubuna göre daha yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, kriptojenik inme hastalarında tedavi ve prognoza katkı sağlayacağından, Holter EKG izlemi ile paroksizmal atriyal fibrilasyonun tanımlanması önemlidir. Bunun için daha geniş hasta serileri ile daha uzun süreli Holter EKG monitorizasyonlarının uygulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmalarda uygulanan Holter EKG süreleri değişkenlik göstermekle birlikte, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) atriyal fibrilasyon kılavuzu tarafından PAF ataklarını saptamak için en az 72 saatlik kayıt önerilmektedir. Holter EKG monitorizasyon süresi arttıkça

PAF saptanma olasılığının arttığı göz önünde bulundurulursa bizim çalışmamızda kullandığımız 24 saat Holter EKG uygulaması yetersiz olabilir. Hastalara erken dönemde Holter EKG uygulamış olmamız, poststroke AF olan hastaları da içermiş olabileceğinden PAF oranları çalışmamızda yüksek çıkmış olabilir.

Yazar katkısı: Hastaların muayene edilmesi ve hastaların MR görüntülerinin yorumlanması her iki yazar tarafından yapılmıştır. Hastaların verilerinin toplanması ve veri setine kaydedilmesi Nevra Öksüz tarafından yapılmıştır. Veri sonuçlarının analizi her iki yazar tarafından yapılmış ve yorumlanmıştır. Nevra Öksüz ve Arda Yılmaz makalenin yazılması ve yayınlanması sürecinde eşit katkıda bulunmuşlardır.

Çıkar çatışması/Mali destek: Bu çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Mali destek sağlanmamıştır.

Teşekkür

Holter EKG sonuçlarının değerlendirilmesine katkı sağlayan Prof. Dr. Ahmet Çamsarı'ya verdiği destekten dolayı teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018.
2. Saver JL. Clinical Practice. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2065
3. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J: Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 1992;12:305(6867):1460-5.
4. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or

combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2156-2161.

5. 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 J*. 2014;66(2):188-92.
6. Chandra A, A Li W, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and the cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circ*. 2017;3(2):45-56.
7. Thomson R, Parkin D, M Eccles, M Sudlow, Robinson A. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2000;355(9208):956-962.
8. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med*. 2003;138:831-838.
9. Kamel H, Navi BB, Eljovich L, et al. Pilot randomized trial of outpatient cardiac monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke* 2013;44:518-530.
10. 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(11):2935-40.
11. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke* 2015; 46(4):936-41.
12. Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH. Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000;31:688-694.
13. Sposato LA, Riccio PM, Hachinski V. Post stroke atrial fibrillation: cause or consequence? Critical review of current views. *Neurology* 2014;82(13):1180.
14. Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk

factor, risk marker, or innocent by stander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1018-1024.

15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA.* 1979;241:2035-2038.