원 저

http://dx.doi.org/10.17340/jkna.2015.3.6

심근효소 수치의 뇌졸중의 예후 예측에서의 효용성

박성규 황선재[a] 이성화 박순창 박성욱 한상균 민문기 김용인 류지호 염석란 박맹렬

부산대학교 의학전문대학원 응급의학과교실, 신경과학교실[a]

The Usefulness of Cardiac Biomarker in Patients with Acute Ischemic Stroke

Seong Kyu Park, MD, Sunjae Hwang, MD[a], Sung Hwa Lee, MD, Soon Chang Park, MD, Sungwook Park, MD, SangKyoon Han, MD, Mun Ki Min, MD, Yong In Kim, MD, Ji Ho Ryu, MD, Seok Ran Yeom, MD, Maeng Real Park, MD

Departments of Emergency Medicine and Neurology[a], Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Background: Cardiac enzymes such as creatine kinase-MB, troponin I, and brain natriuretic peptide (BNP) are thought to be useful prognostic factors in patients with acute ischemic stroke. This study investigated the efficacy of cardiac biomarkers as prognostic factors.

Methods: We reviewed patients with acute ischemic stroke whose cardiac biomarkers had been measured and who were admitted to our hospital between January 2012 and December 2013. The cardiac biomarkers were measured within 24 hours after admission to the emergency room. We evaluated the clinical characteristics and compared the outcomes of the patients based on their cardiac biomarkers.

Results: The following cardiac biomarkers were measured in 219 patients with acute ischemic stroke: creatine kinase-MB (n=218), troponin I (n=219), and BNP (n=143). Statistically significant differences were observed in older age (68.77±12.42 vs. 74.59±6.68, p<0.05), insula involvement (30.5% vs. 59.1%, p<0.01), and higher BNP (259.75±422.65 vs. 667.06±1093.22, p<0.01).

Conclusions: These results suggest that measuring all cardiac biomarkers may be not effective in determining the prognosis of acute ischemic stroke. However, BNP may be a superior to troponin I in predicting the prognosis.

J Korean Neurol Assoc 33(3):173-177, 2015

Key Words: Cerebral infarction, Clinical markers, Prognosis

서 론

급성뇌졸중 환자가 내원하면 초기 진료를 담당하는 의료진들은 영상 검사 외에도 일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사, 전해질검사 등과 함께 심근효소검사를 시행하고 있다. 이 중 심근효소검사의 시행은 허혈심장질환, 동반된 심근경색, 심부전의 선별검사 등의 목적으로 시행하는 것으로 이해되고 있다. 그러나 신경계증상 외에 심장질환과 연관한 증상이 전혀 없는 환자와 현훈, 두통과 같은 경증에도 신경과 진료를 위해서는 심근효소검사까지 시행하도록 하는 일들이 흔히 발생하고 있다. 연구자들은 환자의 증상과 무관하게 심근효소검사를 시행하는 것이 심혈관계 증상이 없는 환자에게는 고가의 심근효소검사로 불필요한 의료자원을 낭비하는 것일 수 있다 생각하여, 심혈관계 증상이 없이 상승한 심근효소의 임상적 의미와 상승하는 경우에는 심혈관조영술과 같은 심장질환에 대한 추가적인 정밀검사 등을 시행하는지 궁금하였다. 2013년 미국뇌졸중협회(American Stroke Association)의 치료지침에서는 급성허혈뇌졸중 환자의 5-34%에서 심근효소가 상승할 수 있고, 상승하면 예후에 영향을 미칠 수 있다고 하였다.[1] 급성뇌졸중 환자에서는 뇌손상으로 인한 신경

Received February 21, 2015 **Revised** May 28, 2015
Accepted May 28, 2015

Address for correspondence: Maeng Real Park, MD
Department of Emergency Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea
Tel: +82-55-360-2143 Fax: +82-55-360-2173
E-mail: mreal.park@pusan.ac.kr

계증상 외 다른 여러 가지 신체에 미치는 증상이 있을 수 있으며 심혈관계 역시 주요한 영향을 받는 것으로 알려져 있다.[2] 심혈관계에 미치는 영향은 심전도의 변화와 함께 심근손상의 지표인 심근효소 수치도 상승한다는 것이다.[3,4] 그러나, 심근효소검사를 뇌경색이 심장원인에 의한 것인지를 감별하기 위해서라고 잘못 이해하고 있는 경우도 있으며, 검사 결과가 급성허혈뇌졸중 환자에게 어떤 의미를 갖는지를 제대로 이해하지 못하고 미리 정해둔 약속처방으로 환자에게 처방하는 경우도 많다. 연구자들의 병원에서도 급성허혈뇌졸중이 의심되는 환자들은 일반적인 혈액검사에 심근효소검사를 추가하고 있으며, 트로포닌I (Troponin I), 크레아틴키나아제MB (Creatine Kinase-MB, CK-MB), 뇌나트륨이뇨펩티드(Brain Natriuretic Peptide, BNP) 등의 3가지를 주로 시행하고 있다. 이전의 많은 연구에서는 CK-MB와 트로포닌I의 경우에 허혈뇌졸중 환자에서 그 수치가 상승하는 것이 환자의 불량한 예후와 관계가 있을 수 있다고 보여주고 있으며,[5-12] 다른 연구에서는 N말단프로BNP (N-terminal proBNP)가 급성허혈뇌졸중에서 뇌졸중의 크기가 클수록 증가한다는 것을 이용하여 예후인자로서 유용성을 제시하였다.[13,14] 그러나 또 다른 연구에서는 트로포닌I와 N말단프로BNP가 급성 허혈뇌졸중의 예후와 연관성이 없었다.[15] 하지만, 2013년 미국뇌졸중협회의 치료지침에서는 심근효소들 중에서도 트로포닌I가 뇌졸중의 중증도, 사망률, 불량한 예후와 연관이 있다고 소개하고 초기에 검사하도록 권하고 있다.[1]

연구자들은 미국뇌졸중협회의 지침대로 급성허혈뇌졸중에서 트로포닌I 검사를 시행하는 것은 의학적 근거가 있다는 것을 확인하였다. 그러나 우리나라의 뇌졸중임상연구센터에서 2013년에 발표한 뇌졸중진료지침에는 심근효소검사의 시행에 대해서는 명확한 지침이 없었으며 국내 환자를 대상으로 한 연구는 적었다.[16] 응급실을 내원하는 급성허헐뇌졸중 환자에게 트로포닌I 외에도 CK-MB와 BNP까지 모두 시행하는 것이 과연 검사에 따른 의료비의 증가를 고려하였을 때 임상적으로 유용한지 의문이었다. 만약 급성허혈뇌졸중에서 모든 심근효소 검사를 시행하는 것이 그 목적이나 가치가 명확하지 않다면 가급적 최소한의 검사만을 시행함으로써 의료비의 불필요한 상승을 방지할 수 있을 것이고, 허혈뇌졸중 의심 증상으로 내원하였으나 실제로는 뇌졸중이 아닌 환자나 증상이 매우 경미한 환자에게는 불필요한 의료비 지출을 줄일 수 있을 것이다. 이에 우리나라의 환자에서 급성허혈뇌졸중 환자의 중증도의 변화와 내원 시에 시행한 CK-MB, 트로포닌I, BNP 등의 심근효소 검사의 결과가 어떤 관계를 갖는지를 확인해보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2012년 1월부터 2013년 12월까지 다양한 급성허혈뇌졸중의 증상으로 양산부산대학교병원 응급실로 내원한 모든 환자 중 급성허혈뇌졸중을 확진하여 중환자실 및 일반병동에서 입원치료를 시행한 18세 이상의 성인을 대상으로 응급실 내원 시에 시행하였던 심근효소검사의 결과를 의무기록 조회를 통해 조사하였다. 위 기간 동안 급성뇌졸중의 증상으로 신경과 진료가 필요한 경우에는 모든 환자에서 심근효소검사를 시행하고 있었다.

이들을 대상으로 연령, 성별, 기저질환 등을 조사하였으며 내원 24시간 이내에 시행한 뇌MRI를 조회하여 뇌섬엽 부위(insular area)를 침범하였는지 여부를 확인하고, 혈액검사 결과에서 CK-MB, 트로포닌I, BNP 등의 심근효소검사 결과 등을 함께 조사하였다. 급성허혈뇌졸중의 중증도의 평가는 NIH뇌졸중척도(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)를 이용하였는데, 내원 시 응급실에서 NIHSS를 평가하여 기록하였고, 퇴원 시 또는 재활의학과로의 전과 시 NIHSS를 평가하였다. 각 환자의 NIHSS 평가는 동일한 검사자에 의해 시행하였으며 응급실 내원 시와 비교하여 퇴원 또는 전과할 당시의 NIHSS를 비교하여 임상호전 혹은 유지군과 임상악화군으로 나누었다. 임상호전 혹은 유지군은 NIHSS가 호전이 있거나 3점 이하의 변화가 있는 군으로, 임상악화군은 NIHSS가 4점 이상 악화되거나 사망한 경우로 정의하였다. 환자가 사망하는 경우에는 퇴원 시의 NIHSS를 최고값인 42점으로 정하였다.[10]

통계분석은 연속변수의 경우에는 평균±표준편차로 나타내었으며, 연속변수의 분석은 스투덴트*t*검정(student *t* test)으로 비연속변수의 분석은 카이제곱검정(Chi-square test)을 이용하였다. 중증도의 호전 혹은 유지군과 악화군의 심근효소들의 변화는 정규분포를 하지 않으므로 비모수평균비교를 이용하였다. 통계적으로 의미가 있는 것으로 나타나는 심근효소검사는 검사법의 유용성을 비교하기 위해 receiver operation characteristic (ROC) 곡선을 그려서 area under curve (AUC) 값을 비교하였다. 각각의 통계는 SPSS for windows ver. 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 주로 이용하였으나 ROC곡선 사이의 AUC값의 차이는 R software ver. 3.2의 pROC 패키지를 이용하여 DeLong검정을 하였다. 모두 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

조사한 기간 동안 연구에 포함된 급성허혈뇌졸중 환자는 모

두 219명(남성 122명, 55.7%)이었으며 연령의 중간값은 72세(29-95세)였다. 이들 중 당뇨병과 고혈압을 기저질환으로 가진 환자들은 각각 50명(22.8%), 125명(57.1%)이었다. 내원 시에 평가한 NIHSS의 중간값은 6점(사분위범위 2-14), 퇴원 또는 전과 시에 평가한 NIHSS의 중간값은 2점(사분위범위 0-7)이었다. 연구에 포함된 환자들 가운데 197명이 내원 시의 NIHSS에 비해서 퇴원 시에는 호전 또는 유지되었으며, 22명의 환자는 악화된 것으로 조사되었는데 이 중 9명은 사망하였다. 총 219명의 환자에서 CK-MB검사를 시행한 경우는 218건이었으며, 트로포닌I는 219건 모두에서 검사하였다. 그러나 BNP를 한 경우는 143건이었다. 이들 중에서 CK-MB가 본원의 검사실에서 정한 참고값의 최대치인 3.1보다 상승한 경우는 82건(37.6%), 트로포닌I가 참고값의 최대치인 0.06보다 상승한 경우는 33건(15.1%), BNP가 참고값의 최대치인 100보다 상승한 경우는 83건(58%)이었다(Table 1).

NIHSS의 변화를 기준으로 예후를 유지 혹은 호전군과 악화 혹은 사망군으로 분류하고 두 집단에서 조사한 각각의 변수들을 비교하였을 때 CK-MB, 트로포닌I의 값은 두 집단 사이에 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다(Mann-Whitney *U* test, *p*값 0.144, 0.275). 반면 BNP값은 *p*값 0.003으로 의미가 있는 것으로 보였다. ROC곡선을 이용하여 예후에 대한 척도로서 각 심근효소검사의 효율성을 비교하였을 때에도 각각의 AUC값이 0.56, 0.61, 0.73으로 BNP검사만 '보통' 정도의 판별력을 보일 수 있는 것으로 측정되었다(Fig.). 각 AUC값을 비교하기 위해 DeLong 검정을 해보았을 때 CK-MB와 트로포닌I의 차이와, 트로포닌I와 BNP의 차이, CK-MB와 BNP의 차이의 *p*값은 각각 0.673, 0.117, 0.033이었다. 연령에 따라서는 *p*값 0.042로 두 집단 사이에 연령에 따른 차이가 있었다. 두 집단 사이의 기저질환의 유무와 각 심근효소의 상승여부는 비척도변수이므로 비모수검정을 이용하였을 때 기저질환의 유무는 의미가 없었으나, 심근효소의 상승여부 중에서 BNP가 정상보다 상승한 경우에는 예후에 따른 차이가 있었다(카이제곱검정, *p*값 0.011). 뇌MRI를 조회하여 트로포닌I가 상승할 수 있는 것을 알려진 뇌섬엽의 침범 여부에 따른 차이를 조사하였는데, 예후가 악화되었던 그룹에서 뇌섬엽을 침범한 빈도가 59.1%로 유지 혹은 호전된 그룹의 30.5%에 비해서 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다(*p*값 0.007, Table 2). 뇌섬엽을 침범한 경우에 CK-MB, 트로포닌I, BNP의 평균값±표준편차는 5.70±12.26, 0.15±0.74, 423.23±668.36이었으며 CK-MB, 트로포닌I는 통계적 의미가 없고 BNP의 경우에만 *p*값 <0.001로 통계적 의미가 있었다. 심근에 대해 가장 특징적인 것으로 알려져 있는 트로포닌I가 상승한 33명의 환자들에서 심전도 소견을 재확인하였을 때 11명(33.3%)은 정상동성리듬이었으며, 다른 이상이 없이 심방세동이 관찰된 경우는 7명(21.2%) ST분절의 상승은 6명(18.2%), ST분절의 하강이나 T파의 역위 등의 허혈변화는 4명(12.1%), 기타의 부정맥이 5명(15.2%)에서 관찰되었다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Variables	N (%)
Demographics	
Age, median (range, years)	72 (29-95)
Male	122 (55.7)
Female	97 (44.3)
Cormobidity	
Hypertension	125 (57.1)
Diabetes mellitus	50 (22.8)
NIHSS (median, IQR)	
Admission	6 (2-14)
Discharge or transfer out	2 (0-7)
Outcomes	
Improved or stationary	197 (90)
Deterioration or death	22 (10)
Case of cardiac biomarkers	
CK-MB	218 (99.5)
CK-MB over normal range	82 (37.6) of 218
Troponin I	219 (100)
Troponin I over normal range	33 (15.1)
BNP	143 (65.3)
BNP over normal range	83 (58) of 143

NIHSS; National Institute Stroke Scale, IQR; interquartile range, CK-MB; creatine kinase-MB, BNP; brain natriuretic peptide.

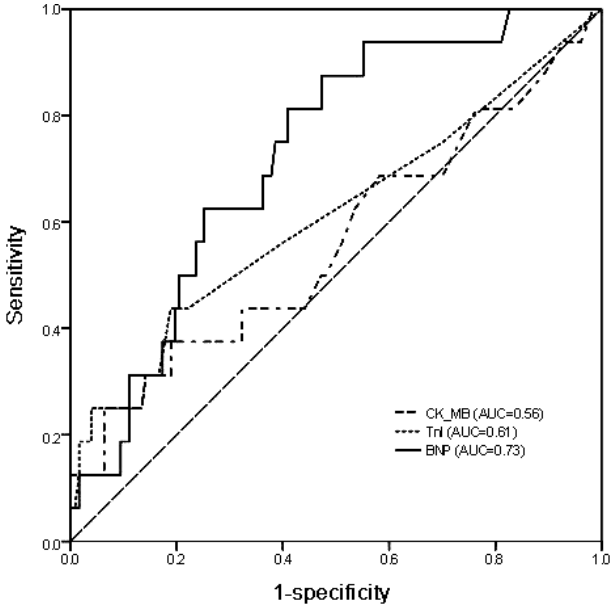

Figure. ROC curves of cardiac biomarkers for prediction of poor prognosis. ROC; receiver operation characteristic, AUC; area under curve, CK-MB; creatine kinase-MB, BNP; brain natriuretic peptide, TnI; troponin I.

Table 2. Comparison of two groups classified by prognosis

Variables	Improve or stationary (n=197)	Aggravation or expire (n=22)	*p* value
Age	68.77±12.42	74.59±6.68	0.042[a]
CK-MB (n)	3.83±5.09 (196)	9.99±19.94 (22)	0.269
Troponin I (n)	0.07±0.23 (197)	0.44±1.33 (22)	0.603
BNP (n)	259.75±422.65 (127)	667.06±1093.22 (16)	0.001[a]
Elevated CK-MB, n (%)	71 (36.2)	11 (50.0)	0.206
Elevated troponin I, n (%)	29 (14.7)	4 (18.2)	0.752
Elevated BNP, n (%)	69 (54.3)	14 (87.5)	0.011[a]
Diabetes melitus, n (%)	44 (22.3)	6 (27.3)	0.601
Atrial fibrillation, n (%)	50 (25.5)	8 (36.4)	0.275
Hypertension, n (%)	110 (55.8)	15 (68.2)	0.267
Involving insula, n (%)	60 (30.5)	13 (59.1)	0.007[a]

Values are presented as mean±SD unless otherwise indicated.
[a]Significant variables with $p<0.05$.
CK-MB; creatine kinase-MB, BNP; brain natriuretic peptide.

이들 중 심초음파를 시행한 경우는 30건이었으며 가장 많은 19명(57.6%)의 환자는 정상의 심초음파소견이었으며 심장의 허혈변화와 심부전이 관찰된 경우는 9명(27.3%), 혈전 등이 관찰된 경우가 2명(6.1%)이었다. 심혈관조영술을 시행한 경우는 33명 중 5명(15.2%)이었는데, 이들 중 3명은 심장동맥이 막히거나 유의하게 좁아져 있는 심혈관질환을 진단하였다.

고 찰

서론에서 언급 바와 같이 급성허혈 뇌손상은 그 기전이 명확히 밝혀지지는 않았지만, 심혈관계에 영향을 미치고 혈중 심근효소의 상승을 일으킨다. 이러한 이유로 급성허혈뇌졸중 환자의 사망이나 불량한 예후에 대한 원인으로 심장성이 흔한 것으로 알려져 있다.[17,18] 실제로 여러 병원의 응급실에서 급성허혈뇌졸중을 의심하여 진료를 할 때에는 심근효소 검사를 기본검사로 시행하고 있다. 그러나, 미국뇌졸중협회의 치료지침에서도 트로포닌I의 시행을 권고수준I로 권하고 있으나 그 근거수준은 C로 낮은 편이다.[1] 연구자들이 시행한 이번의 연구에서는 각각의 변수들을 예후와 비교하는 단변량분석을 하였을 때에는 연령이 높을수록 NIHSS로 평가하는 예후가 좋지 않았던 것과 내원하여 24시간 이내에 시행하는 CK-MB, 트로포닌I, BNP와 같은 심근효소 중에서 예후와 연관이 있는 것으로 알려진 트로포닌I는 통계적 의미가 없었으며, 심장의 울혈변화를 반영하는 BNP의 수치가 높을 수록 NIHSS로 평가하는 뇌졸중의 중증도 악화와 연관이 있는 것을 알 수 있었다. 검사의 유용성을 평가하는 ROC 곡선을 이용하였을 때와 각 심근효소의 상승의 여부만으로 구분하여 분석하였을 때에도 BNP의 상승이 통계적 의미가 있었다. 이러한 결과는 N말단프로BNP나 BNP를 이용해서 예후와 비교하였던 이전의 연구들과 유사한 결과라고 생각되었다.[14,19] 각각의 ROC곡선을 비교하였을 때에는 BNP와 CK-MB의 AUC값 사이에 의미 있는 차이가 있었다. 반면, BNP와 트로포닌I의 차이는 CK-MB와 트로포닌I의 차이에 비해 *p*값이 낮았지만 통계적인 의미는 없었다.

심근효소가 상승한 환자에 대해서 추가로 살펴보았을 때에 심근효소가 상승하였던 모든 환자에서 심혈관에 대한 추가적인 정밀검사를 진행하지는 않았음을 알 수 있었는데, 이는 진료하였던 의료진의 판단이 작용하였을 가능성이 있다. 즉, 뇌졸중에서 심근효소가 상승하면 심혈관계에 대한 검사를 반드시 진행하라는 정해진 진료의 지침은 없으며, 과거의 연구에서도 심혈관계의 원인이 아니라 해도 상승할 수 있음을 보고하였으므로,[9] 의료진이 심근효소의 상승을 대하는데 있어 '허혈뇌졸중이 있으면 당연히 심근효소도 상승할 수도 있어'라고 생각하는 것이 아니었는지 우려된다. 그러나 이러한 판단이 실제 환자의 진료에서는 위험할 수도 있음을 알아야 하는데, 심근효소가 상승한 환자들을 대상으로 심초음파를 시행하였던 최근의 Darki 등[11]의 연구에서는 심장벽의 이상운동과 트로포닌I, BNP 등이 연관이 있음을 발표하였다. 이러한 결과를 본다면 심근효소가 상승한 급성허혈뇌졸중 환자에서는 가급적 심초음파 및 다른 심혈관계에 대한 검사를 고려하여야 함을 알 수 있다.

본 연구에는 비교적 많은 제한점이 있을 수밖에 없는데, 첫째는 후향연구이며, 포함된 환자의 수가 비교적 많기는 하지만 단일 병원에서 시행한 연구이므로 일반화를 하기에는 어려운 점이 있다는 것이다. 둘째는 급성허혈뇌졸중의 발생과 혈액검사의 시행 시간과의 관계는 고려하지 않았고 예후와 연관이 있는 것으로 알려진 다른 변수들을 모두 고려하지는 못하였다는 점이다. 셋째는 심근효소의 상승과 급성허혈뇌졸중 예후와의 단일인자로서의 연관성을 알기 위해서는 연구의 이전에 심장질환에 대한 평가를 통해서 심장질환이 있었던 환자를 배제해야 할 필요가

있으나 진료기록의 미비로 인해서 그렇게 하지를 못하였다. 넷째는 연구 기간 동안 심근효소검사의 시행을 특별한 지침이 없이 '뇌졸중 증상으로 내원한 경우에는 심근효소검사를 시행한다'라는 진료과 지침으로 시행하다 보니 비록 환자의 선별이 없이 연속적인 심근효소검사를 시행하였으나, BNP의 경우에는 초진 후 처방을 시행한 수련의사의 판단에 따라 처방이 되었을 가능성이 있다. 실제로도 다른 심근효소검사를 시행한 횟수에 비해 적었다.

결론적으로 본 연구를 처음 시작하였던 응급실을 내원한 급성허혈뇌졸중 환자에게 CK-MB, 트로포닌I, BNP와 같은 모든 심근효소검사를 시행하는 것이 효율적인지에 대해서, 환자의 연령과 심근효소 중에서 BNP만이 예후와 연관이 있었다. 과거 연구와는 달리 트로포닌I 결과는 통계적으로 유의하지 못하였다. 2013년 미국뇌졸중협회에서 제안한 치료지침을 바탕으로 우리나라의 뇌졸중 진료지침에서도 심근효소 검사의 필요성을 고려하여 치료지침에서 제시할 필요가 있으며, CK-MB, 트로포닌I, BNP 중에서 선택하여야 할 것이다. 하지만 본 연구에서는 BNP가 다른 심근효소검사에 비해 예후를 반영할 수 있는 것으로 확인되었으나, 제한적인 연구이므로 심근효소들 중에서 어느 것이 우리나라 뇌졸중 환자의 예후를 더욱 잘 반영할 수 있는지에 대해서는 관련 연구의 메타분석이나 큰 규모의 전향연구를 시행해야 한다. 본 연구를 비롯한 향후 추가 연구들이 개정되는 대한민국 뇌졸중임상연구센터의 뇌졸중치료지침 중 초기진료 시 심근효소검사 처방의 기준과 유용성에 대한 근거를 제시할 수 있을 것으로 기대한다.

Acknowledgements

Statistical analysis is assisted by Research and Statistical Support, Research Institute of Convergence for Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital.

REFERENCES

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
2. Myers MG, Norris JW, Hachinski V, Weingert M, Sole MJ. Cardiac sequelae of acute stroke. *Stroke* 1982;13:838-842.
3. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32:404-411.
4. Norris JW, Hachinski VC, Myers MG, Callow J, Wong T, Moore RW. Serum cardiac enzymes in stroke. *Stroke* 1979;10:548-553.
5. Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti M, Lorenzano S, Falcou A, et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:76-81.
6. Apak I, Iltumur K, Tamam Y, Kaya N. Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Tohoku J Exp Med* 2005;205:93-101.
7. James P, Ellis C, Whitlock R, McNeil A, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000;320:1502-1504.
8. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Høilund-Carlsen PF, Mickley H. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007;99:108-112.
9. Ay H, Arsava EM, Saribaş O. Creatine kinase-MB elevation after stroke is not cardiac in origin: comparison with troponin T levels. *Stroke* 2002;33:286-289.
10. Kim WJ, Cha JK. Relation between Tropni-I Concentration and Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Korean J Stroke* 2003;5:59-63.
11. Darki A, Schneck MJ, Agrawal A, Rupani A, Barron JT. Correlation of elevated troponin and echocardiography in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovascr Dis* 2013;22:959-961.
12. Hasirci B, Okay M, Agircan D, Kocer A. Elevated troponin level with negative outcome was found in ischemic stroke. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:953672.
13. Maruyama K, Shiga T, Iijima M, Moriya S, Mizuno S, Toi S, et al. Brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:967-972.
14. Iltumur K, Yavavli A, Apak I, Ariturk Z, Toprak N. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006;151:1115-1122.
15. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke* 2005;36:270-275.
16. The writing group of clinical practice guideline for stroke. *Clinical Practice Guidelines for Stroke*. 3rd ed. Seoul: Clinical Research Center For Stroke, 2013.
17. Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE, Wolski D, Silver MD, Hachinski VC. Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion: stroke models in the rat. *Brain Res* 1989;502:296-305.
18. Tokgozoglu SL, Batur MK, Top uoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999;30:1307-1311.
19. Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, Yamada S, Imae S, Tanaka Y, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:157-164.