

## ARAŞTIRMA YAZILARI

### İSKEMİK İNMEDE TOAST (TRIAL OF ORG 10172 IN ACUTE STROKE) KRİTERLERİ KULLANILARAK ETYOLOJİK SUBTİPLERİN BELİRLENMESİ VE KARŞILAŞTIRMASI

Babür DORA, Sevin BALKAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya

#### ÖZET

İskemik inmenin etyolojisi prognozu ve tedavi yaklaşımını etkiler ve inme subtipinin hızlı bir şekilde belirlenmesi hem hekimin yaklaşımı hem de klinik inme çalışmalarının organizasyonu açısından önemlidir. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji kliniğinde tedavi gören 210 iskemik inmeli hasta retrospektif olarak taranılarak bu hastalarda serebrovasküler risk faktörleri, tutulan damar, karotis doppler bulguları ve EKO bulguları kaydedildi ve hastalar klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak güvenilir etyolojik bir klasifikasyon sistemi olan TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre hastalar 5 sub tipe ayrılmaktadır: büyük arter ateroskleroza, kardioembolizm, küçük damar oklüzyonu, diğer etyolojik sebeplere bağlı olanlar ve etyolojisi belirlenemeyen infarktlar. Hastalardan 16'sı (%7.6) büyük arter ateroskleroza, 50'si (%23.8) kardiyak embolizm, 28'i (%13.3) küçük damar oklüzyonu, 2'si (%0.9) diğer etyolojik nedenler ve 114'ü (%54.3) etyolojisi belirlenemeyen grubunda yer aldı. Etiyolojisi belirlenemeyen inmeler grubundaki 114 hastadan 15'inde (%13.2) birden fazla olası etyoloji saptandı.

TOAST grupları arasında yaş, cinsiyet, serebrovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi, TIA, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, aterosklerotik kalp hastalığı), vasküler lokalizasyon ve exitus oranı açısından fark bulunamadı. Kardioembolizm grubunda TOAST kriterlerine göre orta ve yüksek dereceli kardiyak risk faktörleri arasında yer almayan EKO bulgularından 1 ve 2. dereceden mitral yetmezliği ve sol atrial dilatasyon diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.005$ ). Bu faktörlerin kardioembolik grupta bu kadar sık görülmesi ve diğer kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak bulunması MY ve SAD'un da kardioembolik bir risk faktörü olarak ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** İskemik inme, etyoloji, sınıflandırma, kardioembolizm

#### IDENTIFICATION AND COMPARISON OF ETIOLOGIC SUBTYPES IN ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO THE TOAST (TRIAL OF ORG 10172 IN ACUTE STROKE) CRITERIA

The etiology of ischemic stroke affects the prognosis and therapeutic approach and fast determination of stroke subtype is essential for the treatment choice of the physician and organisation of clinical stroke studies. Two-hundred and ten patients with ischemic stroke who had been followed in the neurological clinic of the Akdeniz University, were studied retrospectively and cerebrovascular risk factors, vascular localisation, carotid doppler ultrasound findings and results of echo-cardiography were determined and the patients were classified according to the TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke) criteria which is a valid etiological classification system in stroke. The TOAST criteria divide patients with ischemic stroke into 5 categories: large artery atherosclerosis, cardioembolism, small vessel occlusion, other causes of stroke and infarcts of undetermined cause.

Sixteen (7.6%) of our patients were classified as large artery atherosclerosis, 50 (23.8%) as cardioembolic, 28 (13.3%) as small vessel disease, 2 (0.9%) as other causes and 114 (54.3%) had an undetermined cause of stroke. In the group with an undetermined cause 15(13.2%) patients had two or more probable etiologies.

There were no differences between the TOAST subgroups in regard to age, gender, cerebrovascular risk factors, vascular localisation and death rates. We found that mitral valve insufficiency (MY) and left atrial dilatation (SAD), which are not regarded as medium or high risk factors for cardioembolism according to the TOAST criteria, were significantly ( $p<0.005$ ) overrepresented in the cardioembolism group. The fact that these factors are so frequent in the cardioembolism group and that they are independently seen from other cardiac risk factors leads us to the conclusion that MY and SAD should also be considered as cardioembolic risk factors.

**Key Words:** ischemic stroke, etiology, classification, cardioembolism

#### GİRİŞ

İskemik serebral inmenin etyolojik klasifikasyonu verilecek olan tedavinin seçimi açısından önemlidir. Geçmişte risk faktörleri, klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine (BBT ve kranial MRG) dayanan klasifikasyon şemaları

sıkça kullanılmıştır (1, 2, 3). Ancak sırf kliniğe dayalı ya da radyolojik bulguların da desteklediği bir klasifikasyon genellikle yanıltıcı sonuçlar verir çünkü farklı etyolojilere bağlı infarktlar benzer klinik ve radyolojik görünümlere sahip olabilir ve klinik ve radyolojik görünümler genellikle belli bir iskemik inme subtipine spesifik değildir. Diğer

tetkik metodları da gözönüne alındığında iskemik inmenin etyolojisi hakkında fikir yürütülebilir ancak çoğunlukla bu tür etyolojik sınıflamalar standardize değildir ve klinikten kliniğe, hatta kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Trial of Org 10172 in Acute Stroke (TOAST) çalışmasında kullanılan etyolojik klasifikasyon sistemi tüm klinik ve laboratuvar bulgularını içine alan standardize bir sınıflamaya imkan tanımaktadır (4). Bu sınıflamanın değerlendiriciler arası uyuşma derecesi iyidir (5).

TOAST klasifikasyon sistemi hastaları klinik, radyolojik görüntüleme (BBT veya MRG), kardiyak görüntüleme (EKO kardiografi), ekstrakranial damarların dupleks görüntülemesi ve protrombotik durumlara yönelik laboratuvar incelemelerine göre 5 kategoriye ayırmaktadır (4):

1) Büyük arter ateroskleroza, 2) Kardioembolizm, 3) Küçük arter oklüzyonu (lakünler), 4) Diğer etyolojik nedenlere bağlı inme, 5) Nedeni belirlenemeyen inme

Büyük arter ateroskleroza kategorisi 1.5 cm'den büyük bir infarkt ve buna uygun intra- ya da ekstrakranial bir arterde ateroskleroza sekonder %50'nin üzerinde stenoz veya oklüzyon saptanan hastaları içermektedir (4).

Kardioembolizm kategorisine kalpten köken alan bir embolus'a bağlı arteriel oklüzyonu olan hastalar alınmaktadır. Bu sınıflamada kabul edilmiş olan kardioembolizm risk faktörleri yüksek riskli ve orta derecede riskli olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar Tablo-1'de verilmiştir. Hastanın kardioembolik olarak sınıflanabilmesi için bu risk faktörlerinden en az birisinin bulunması gerekmektedir (4).

Küçük arter oklüzyonu kategorisi klasik laküner sendromlardan birini gösteren, kortikal disfonksiyon bulgusu olmayan ve BBT veya MRG'de 1.5 cm'den küçük bir infarktın görülebildiği veya görüntülemenin normal olduğu hastaları içermektedir (4).

Diğer etyolojik nedenlere bağlı inme grubunda ise nadir görülen nedenlere bağlı inmeleri olan hastalar sınıflandırılmıştır (4).

Nedeni belirlenemeyen inme kategorisine tüm araştırmalara rağmen hiçbir etyolojik neden saptanamayan hastalar, yetersiz araştırılmış hastalar ve birden fazla kategoriye uyabilecek etyolojik nedenler saptanan hastalar alınmaktadır (4).

Bu retrospektif çalışmada hastanemizde takip edilmiş olan hastaları TOAST kriterlerine göre sınıflandırarak çeşitli etyolojik gruplar arasındaki

ve değişik lokalizasyonlardaki infarktlar arasındaki farklılıkları ortaya koymayı hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji kliniğinde Ocak 1999 - Nisan 2000 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve dosyalarına ulaşılabilen 210 iskemik inmeli hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastalarda serebrovasküler risk faktörleri, vasküler lokalizasyon, karotis doppler bulguları ve EKO bulguları kaydedildi. Hastalar klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak TOAST kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Vasküler lokalizasyona BBT ya da MRG'deki lezyon lokalizasyonundan yola çıkarak karar verildi. Posterior serebral arter (PCA), beyin sapı paramedian perforatör ve beyin sapı sirkumferan arterleri posterior dolaşım infarktları olarak sınıflandı, lakünler hariç diğer infarktlar da anterior dolaşım infarktları olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 9.05 for Windows programı ile ki-kare, Pearson, Fisher's exact testi, One-way Anova ve Scheffe testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  alınmıştır.

## SONUÇLAR

İkiyüzon hastadan 89'u (%42.4) kadın 121'i (%57.6) erkekti. Yaş ortalaması  $64.11 \pm 12.20$  idi.

TOAST kriterleri uygulandığında hastalardan 16'sı (%7.6) büyük arter ateroskleroza (LA), 50'si (%23.8) kardiyak embolizm (CE), 28'i (%13.3) küçük damar oklüzyonu (S), 2'si (%0.9) diğer etyolojik nedenler ve 114'ü (%54.3) etyolojisi bilinmeyen (U) olarak sınıflandırıldı. Diğer etyolojik nedenler grubundaki hastalardan birinde neden polisitemi, diğerinde ise primer antifosfolipid sendromu idi. Bu grup hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analizlere alınmadı. Etiyolojisi bilinmeyen grubundaki 114 hastadan 15'inde birden fazla etyolojik neden bulundu, 57 hasta yetersiz olarak araştırılmıştı ve 42 hastada tüm araştırmalara rağmen herhangi bir neden bulunamadı.

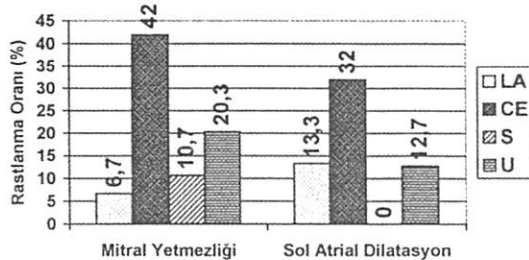
TOAST grupları arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo-2). Serebrovasküler risk faktörlerinden Hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), Hiperkolesterolemi, transient iskemik ataklar (TİA), aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH), geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü ve periferik arter

**Tablo-1:** TOAST sınıflamasında yüksek ve orta derecede riskli kardioembolizm faktörleri (MI: miyokard infarktüsü) (Adams HP Jr et al. Stroke 1993; 24: 35-41)

Kardioembolizm Risk Faktörleri (TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)	
Yüksek Riskli Faktörler	Orta Derecede Riskli Faktörler
Mekanik prostetik kapak	Mitral valv prolapsı
Mitral stenoz ± atrial fibrilasyon	Mitral anulus kalsifikasyonu
Atrial fibrilasyon (başka bulgularla birlikte)	Mitral stenoz
Sol atrial trombus	Sol atrial spontan EKO kontrast
Hasta sinus sendromu	Atrial septal anevrizma
Bir aydan kısa zaman içerisinde geçirilmiş MI	Patent foramen ovale
Sol ventriküler trombus	Atrial flutter
Dilate kardiomyopati	Atrial fibrilasyon (tek başına)
Akinetik sol ventriküler segment	Bioprostetik kalp kapağı
Atrial miksoma	Nonbakteriel trombotik endokardit
Enfektif endokardit	Konjestif kalp yetmezliği
	Hipokinetik sol ventriküler segment
	Son 1-6 ay içerisinde geçirilmiş MI

**Tablo-2:** TOAST sınıflamasında yüksek ve orta derecede riskli kardioembolizm faktörleri (MI: miyokard infarktüsü) (Adams HP Jr et al. Stroke 1993; 24: 35-41)

	LA	CE	S	O	U
Vaka sayısı	16	50	28	2	114
Yaş	66.94±11.23	64.56±11.11	63.57±10.10	41.50±30.41	64.05±12.73
Cinsiyet: Erkek	11 (%68.8)	23 (%46)	19 (%67.9)	2 (%100)	66 (%57.9)
Kadın	5 (%31.3)	27 (%54)	9 (%32.1)	—	48 (%42.1)
Hipertansiyon	10 (%62.5)	31 (%62)	23 (%82.1)	1 (%50)	80 (%70.2)
Diabetes mellitus	7 (%43.8)	10 (%20)	12 (%42.9)	0	34 (%29.8)
Hiperkolesterolemi	4 (%25)	10 (%20)	5 (%17.9)	1 (%50)	33 (%28.9)
TIA	0	2 (%4)	3 (%10.7)	1 (%50)	7 (%6.1)
Atrial fibrilasyon	0	19 (%38)	0	0	15 (%13.2)
KKY	0	24 (%48)	0	0	20 (%19)
ASKH	1 (%6.3)	10 (%20)	2 (%7.1)	0	19 (%16.7)
Geçirilmiş SVH	3 (%18.8)	12 (%24)	3 (%10.7)	0	22 (%19.3)
Periferik Arter Hast.	0	1 (%2)	0	0	0
Exitus	2 (%12.5)	4 (%8)	0	0	11 (%9.6)



**Şekil-1:** TOAST gruplarında EKO bulgularından 1-2. dereceden mitral yetmezlik ve sol atrial dilatasyonun dağılımı (sadece EKO yapılan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır) (LA: Büyük arter hastalığı, CE: kardioembolizm, S: laküner infarkt, U: sebebi belirlenemeyen infarktler, MY: 1 ve 2. dereceden mitral yetmezlik, SAD: sol atrial dilatasyon)

hastalığı (PAH) açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-2). Büyük arter ateroskleroza grubunda hiç TIA'ya rastlanılmamıştır.

Anterior ve posterior dolaşım infarktlerinin TOAST gruplarına göre dağılımına küçük arter oklüzyonu grubu çıkartılarak bakıldı. Anterior dolaşım infarktlerinin 37'si (%33.3) CE, 13'ü (%11.7) LA ve 61'i (%55.0) U grubundaydı, posterior dolaşım infarktlerinin 13'ü (%28.9) CE, 3'ü (%6.7) LA ve 29'u (%64.4) U grubundaydı ve aradaki fark anlamlı değildi.

TOAST gruplarında exitus oranları şu şekilde dağılmıştı: LA grubunda 2 (%12.5), CE grubunda 4 (%8), U grubunda 11 (%9.6) hasta exitus olmuştu ve S grubunda exitus yoktu (Tablo-2). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. U grubunda exitusların sayısal olarak fazla olması sadece grubun sayısal büyüklüğünden değil, tetkikleri tamamlanmadan ölen hastaların bu grupta bulunmasından kaynaklanmış olabilir. Bu hastalar eğer tetkikleri yapılabilmiş olsaydı muhtemelen CE ya da LA gruplarından birinde yer alacaklardı.

EKO bulgularının birçoğu TOAST sınıflandırılmasında hastaların kardioembolik olarak sınıflanmasının da kullanıldığı için karşılaştırmaya alınmadı. Ancak 1 ve 2. dereceden Mitral yetmezlik (MY) ve sol atrium dilatasyonu (SAD) TOAST kriterlerinde kullanılan orta ve yüksek dereceli kardiyak risk faktörleri arasında yer almadığı için gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu iki EKO bulgusuna da CE grubundaki hastalarda anlamlı derecede daha fazla rastlandı (MY için  $p=0.002$ , SAD için  $p=0.0015$ ) (Şekil-1). Mitral yetmezliği olan olgularda 41 hastadan sadece 9'unda (%22) ek olarak yüksek risk kardiyak embolizm bulgularından biri ya da ikisi vardı, 32'sinde (%78.0) mitral yetmezliğine yüksek risk kardiyak embolizm bulgusu eşlik etmiyordu. Sol atrial dilatasyon bulunan olgularda ise 28 hastadan sadece 9'unda (%32.1) ek olarak yüksek risk kardiyak embolizm bulgularından biri ya da ikisi vardı, 19'unda (%67.9) mitral yetmezliğine yüksek risk kardiyak embolizm bulgusu eşlik etmiyordu.

Karotis doppler bulgularından sadece %50 ve üzerinde stenozu olanlar TOAST kriterlerine göre LA grubuna dahil olabilmektedir. Karotis doppleri normal olanların ve minimal aterosklerotik değişiklikler ya da %50'nin altında stenozu olanların TOAST gruplarındaki dağılımına bakıldığında CE grubunda hastaların 24'ünde (%48.0) normal bulgular, 26'sında (%52.0) ise hemodinamik olarak anlamlı olmayan lezyonlar, S

grubunda hastaların 10'unda (%35.7) normal bulgular, 18'inde (%64.3) hemodinamik olarak anlamı olmayan lezyonlar ve U grubunda da hastaların 45'inde (%65.2) normal bulgular, 24'ünde (%34.8) ise hemodinamik olarak anlamı olmayan lezyonlar saptanmıştır. U grubunda normal karotis doppler bulguları anlamlı olarak daha sıkı ( $p=0.042$ ). S ve U grubu birleştirilerek CE grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

Nedeni belirlenemeyen inmeler grubundaki 114 hastadan 15'inde (%13.2) birden fazla olası risk faktörü saptandı. On hastada klinik olarak klasik laküner sendromlardan biri bulunmasına rağmen birlikte kardiyak bir emboli kaynağı (7 hasta), %50'nin üzerinde karotis stenozu (2 hasta) veya her ikisi (1 hasta) saptandı. Dört hastada kardiyak bir emboli kaynağı ile birlikte %50'nin üzerinde karotis stenozu ve bir hastada karotis oklüzyonu ile birlikte antifosfolipid antikor pozitifliği vardı.

## TARTIŞMA

Bu araştırmada iskemik inme tanılı 210 hastada serebrovasküler risk faktörleri ve lezyonların vasküler dağılımı incelenmiştir. Bu hastalar etyolojik nedenlerine göre TOAST kriterleri kullanılarak sınıflandırılmış ve gruplar arasındaki farklılıklar ortaya konmaya çalışılmıştır.

Daha önce benzer bir etyolojik sınıflandırma kullanılarak yapılan bir çalışmada 454 iskemik inmeli hastanın %16.3'ünde büyük arter ateroskenozu, %29.1'inde kardiyak embolizm, %15.9'unda lakün, %2.6'sında diğer sebepler saptanmış ve %36.1'inde bir neden belirlenememiştir (6). Bizim dağılımımız bu çalışmadakine benzer olmasına rağmen iki grup açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda sebebi belirlenemeyen hastaların oranı çok daha yüksek ve büyük arter lezyonu olan hastaların oranı daha düşüktür. Bu farklılık iki çalışmada kullanılan etyolojik sınıflandırma kriterleri arasındaki farklılıktan, özellikle sebebi belirlenemeyen grubunun farklılığından kaynaklanıyor olabilir. TOAST sınıflamasında bu grup oldukça geniş tutulmuş ve yetersiz araştırılan hastalar da bu grubun içerisine dahil edilmiştir. Yeterli araştırma yapılamayan hastalar bizim çalışmamızda bu grubun %50'sini ve total hasta popülasyonumuzun %27'sini oluşturmaktaydı. Petty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu grup için kullanılan kriterler açık olarak verilmemiştir. Dağılım oranlarının karşılaştırılması yetersiz araştırılan hastalar

çıkartılarak yapıldığında oranlar arasında önemli bir fark kalmamaktadır (LA %10.4, CE %32.7, S %18.3, O %1.9 ve U %37.3). Karotis dopplerde %50 ve üzerinde stenoz saptanan 24 hastadan ancak 16'sı LA grubuna alınabilmiştir, diğer hastalar sınıflandırmamız icabı birden fazla risk faktörüne sahip oldukları için U grubunda değerlendirilmiştir. Bu da etyolojisinde büyük arter lezyonu saptanan hastaların oranının düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktu. Petty ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalamaları bizim çalışmamıza göre daha yüksekti ve kardiyembolik grubunda diğer gruplardan daha yüksekti (6). Büyük arter lezyonu erkeklerde kadınlara göre daha sıkı. Bizim çalışmamızda yaş ortalamasının bu çalışmaya göre daha düşük olması ülkemizde yaşam beklentisinin ve serebrovasküler yaş ortalamasının ABD'lerinden daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

TOAST gruplarının arasında serebrovasküler risk faktörleri açısından bir farklılık bulunamadı. Petty ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar arasında HT, DM ve TIA açısından farklılık yoktu ancak nonkardiyembolik gruplar karşılaştırıldığında mitral valv hastalığı ve atrial fibrillasyon laküner infarkt grubunda büyük arter ve sebebi belirlenemeyen grubuna göre daha azdı. Konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrillasyon ve mitral kapak hastalığı (mitral yetmezlik hariç) bizim çalışmamızda TOAST kriterlerine bağlı olarak kardiyembolik risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve diğer gruplardan sadece sebebi belirlenemeyen grubunda olabilmesi mümkündür ve bu nedenle karşılaştırılmamıştır.

Normalde TOAST kriterlerine göre orta veya yüksek riskli kardiyembolik risk faktörü kabul edilmeyen mitral yetmezliği ve sol atrial dilatasyon (Tablo-1) bizim çalışmamızda kardiyembolik grupta anlamlı derecede sıkı (MY %42, SAD %32;  $p<0.005$ ). Öyle ki bu bulguların olduğu hastaların %78'inde mitral yetmezliği ve %68'inde ise sol atrial dilatasyon herhangi bir yüksek derecede kardiyak risk faktörü olmadığı halde vardı. Sol atrial dilatasyon kardiyembolik infarktlarda oldukça sık görülen bir bulgudur ve Timsit ve arkadaşları serilerinde %58 ile bizim çalışmadakinden daha yüksek bir oran bildirmektedirler (7). Bir başka çalışmada ise sessiz serebral infarktlarda sol atrium dilatasyonunun bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da bu

faktörlerin kardioembolik grupta bu kadar sık görülmesi ve prostetik kalp kapağı, atrial veya ventriküler trombus, dilate kardiomyopati veya akinetik sol ventriküler segmentten bağımsız olarak bulunması MY ve SAD'un da kardioembolik bir risk faktörü olarak ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR:

- 1) Weisberg LA. Diagnostic classification of stroke, especially lacunes. *Stroke* 1988; 19: 1071-1073.
- 2) Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
- 3) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
- 4) Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- 5) Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP Jr, Clarke W, Kappelle LJ, Woolson RF and the TOAST investigators. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke. *Neurology* 1993; 43: 1021-1027.
- 6) Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: A population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30: 2513-2516.
- 7) Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992; 23: 486-491.
- 8) Mounier-Vehier F, Leys D, Rondepierre Ph, Godefroy O, Pruvo JP. Silent infarcts in patients with ischemic stroke are related to age and size of the left atrium. *Stroke* 1993; 24: 1347-1351.