

HEMİSFERİK KAROTİD SİSTEM TİA'LARINDA ETYOLOJİ*

M.Akif TOPÇUOĞLU, Hakan AY, Kaan KAYAHAN, Okay SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., Ankara

ÖZET;

Hemisferik karotid TIA (HC-TIA) larında etyolojiden sorumlu olan faktörlerin en önemlisi karotid arterin aterosklerotik hastalıklarıdır. Son çalışmalar, 45 yaş üzerinde ve kalp hastalığı öyküsü olmayan hastalarda ekokardiyografinin rutin yapılmasını önermemektedir. Bu çalışma HC-TIA'larında sorumlu etyolojik faktörün belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. 1990-1995 yılları arasında hospitalize edilerek incelenen 42 ardışık hasta çalışma kapsamına alınmış ve EKG, EKO ve bilateral karotid dopler USG'yi de içeren tetkiklerle incelenmiştir. Etiyolojik sorumlu neden olarak %28.6 hastada kardiyembolizm ve %42.9 hastada ise karotid aterosklerozu belirlenmiştir. %16.7 hastada miks etyolojik faktör saptanırken, %11.8'inde etyoloji aydınlatılamamıştır. Klinik ile uyumlu BT lezyonu CİTD (Cerebral Infarct Transient Deficit) %19.04 hastada saptanmış olup bu grupta EKO patolojileri daha yüksek oranda tespit edilmiştir. (P<0.005) Sonuç olarak, bu çalışmada hemisferik karotid sistem TIA'larında kardiyembolizm literatürden yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgu HC-TIA veya CİTD'li hastaların evaluasyonunda ekokardiyografiyi de içeren detaylı kardiak incelemenin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler; Transient iskemik atak, karotid sistem, etyoloji

ETIOLOGY IN HEMISPHERIC CAROTID TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS

Carotid artery atherosclerosis is the most important etiologic factor in hemispheric carotid transient ischemic attacks (HCTIA). Recent studies suggest that echocardiography has no use in HCTIA patients over 45 and without history of cardiac disease. The aim of this study is to determine the etiology and risk factors in HCTIA.

Fourty two consecutive patients with HCTIA, hospitalised between years 1990-1995 were included. All patients underwent an extensive etiologic evaluation according to a standard protocol (including electrocardiography, echocardiography and bilateral carotid doppler ultrasound). Cardioembolism was found to be responsible in 28.6% while carotid artery atherosclerosis in 42.9% of patients. 16.7% were unclassified and 11.8% remained unknown. A clinically correlated cerebral lesion (Cerebral Infarct Transient Deficit; CİTD) was determined in 19.04%. Echocardiographic pathologies were significantly higher in this group (p<0.05).

Hence cardioembolism ratio is found to be higher than the literature, detailed cardiologic evaluation must be performed in patients with HCTIA and CİTD.

Key Words: Transient ischemic attacks, Carotid system, etiology

GİRİŞ

Tüm iskemik serebrovasküler olayların %10-22'si transient iskemik ataklardır (1-3). Karotid sistemde TIA (CTIA) posterior sisteme göre yaklaşık olarak 4 kat daha fazladır (2-4). Karotid TIA'ların %66-80'inde amarozis fugax olmamakta ve sadece hemisferik (HCTIA) semptomlar görülmektedir (3,5-7). Amarozis fugax (AFx)' a göre farklı prognostik ve terapötik özellikleri olduğu bilinen HCTIA'lar da etyolojiden sorumlu faktörlerin en önemlisi aterosklerotik karotid arter hastalıklarıdır (5,8). Konkomitan ya da tek başına kardiyembolizm sıklık ve oranı AFx olan hastalardan daha fazladır (9-11). Literatürde kalp hastalığı öyküsü olmayan 45 yaşın üzerindeki HCTIA hastalarında ekokardiyografi gibi ileri kardiak inceleme önerilmemektedir (10,12-18).

Bu çalışma hemisferik karotid TIA'larında etyolojik faktörlerin görülme sıklıklarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

HC-TIA	: Hemisferik Karotid TIA
CİTD	: Serebral Infarct Transient Deficit
CTIA	: Karotid Sistemde TIA
AFx	: Amorozis Fugax
CTS	: Serebral Infarct Transient Signs

1990-1995 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Nöroloji servisinde, hemisferik karotid TIA tanısı (Tablo-1) ile hospitalize edilerek standart protokol (Tablo-2) çerçevesinde etyolojik incelemesi tamamlanmış olan ve öncesine ait iskemik stroke hikayesi olmayan 42 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalar etyolojik olarak 6 gruba ayrılmıştır (31): Gruplara dahil edilme kriterleri Tablo-3'de özetlenmiştir. Karotid aterosklerotik lezyonları ise stenozun derecesi ve yayılımına (32) göre 6 gruba ayrılmıştır (Tablo-4). Ekokardiyografik inceleme sonucu ortaya konulan kardiak patolojiler embolizm riskine göre major (prostatik kalp kapakları, mitral darlık, intrakardiak trombus, kardiak duvar hareket buzukluğu) ve minör (Sol ventrikül hipertrofisi, Valvuler ve/veya Annulus Kalsifikasyonu gibi) olarak gruplandırılmıştır(11).

Etyolojik grupların görülme sıklıkları belirlenmiş ve gruplar yaş, cinsiyet, ateroskleroz risk faktörleri (Hipertansiyon, sigara, DM, hiperlipidemi) açısından kıyaslanmıştır. Ayrıca TIA lateralizasyonu ya da BT'de iskemik lezyon olup olmamasına göre de gruplar karşılaştırılmıştır. Hastalarda TIA sayısı ya da süresi ayrıca incelemeye alınmamıştır. İstatistik işlemleri için X2 ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo I:Hemisferik Karotid TIA Tanı Kriterleri (5,10,19,20-30)

Non-provokatif ve ani olarak ortaya çıkan, en çok 24 saatte tam olarak düzelen, objektif hikayeye dayanarak ya da akut atak sırasında muayene edilerek aşağıdaki klinikler saptanmış ise;
 1-Yüz±kol±bacağı ilgilendiren ('hemi' fenomeni) motor ve/veya hissi defisit
 2-Afazi, neglect veya apraksi gibi tipik kortikal semptomlar olması
 3-Aynı vasküler sahada amarozis fugax olmaması
 4-Vertigo, ataksi, diplopi, disfaji, perioral parestezi, dizatri olmaması
 *: Hemiparazi ile birlikte olması durumunda CTIA semptomu olarak kabul edildi.

Tablo II:Standart Etiyoloji Araştırma Protokolü

1- Total kan sayımı ve tüm kan biyokimyası
 2- 14 saatlik açlık sonrası kan lipid ve lipoprotein analizi
 3- EKG
 4- Transtorasik ekokardiografi
 5- Karotid ve vertebral renkli dopler ultrasonografi
 6- Kranial BT ve MRI
 7- Hematolojik inceleme (Protein C, S, antitrombin - III, fibrinojen)
 8- İmmünolojik inceleme(ANA, Anti-DNA ve Antikardiolipin antikor)
 9- Holter monitörizasyon
 10- Serebral anjiyografi
 *Spesifik endikasyonlarda

BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 hastanın ortalama yaşı 55,9 dur. Hastaların 27 (%64.3)'si erkek, 15 (%35.7)'si de kadındır. Kadınlar için ortalama yaş 55.92 (25-85) ve erkekler için 55.89 (33-78) olup aralarında fark yoktur.

TIA'lar 21 (%50) hastada sadece sağ, 14 (%35.7) hastada sadece sol, 7 (%14.3) hastada her iki taraftan geçirilmiştir. Bilateral TIA'lar eşzamanlı değildir.

En az bir ateroskleroz risk faktörü saptanan hasta oranı %71.4'dür. Hipertansiyon 17(%40.5), sigara alışkanlığı 13(%30.9), hiperlipidemi 9(%21.4) ve DM 5(%11.9) hastada bulunmuştur. %35.7 hastada kalp hastalığı öyküsü belirlenmiştir.

Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1996, 2:37-42

Bunların %60'ı koroner arter hastalıkları, %13.4'ü kalp kapak hastalıkları ve % 26.6'sı prostetik kapağı olan hastalardır. %23.8 hastada risk faktörü belirlenememiştir.

Tablo III: Etiyolojik Sınıflama Kriterleri

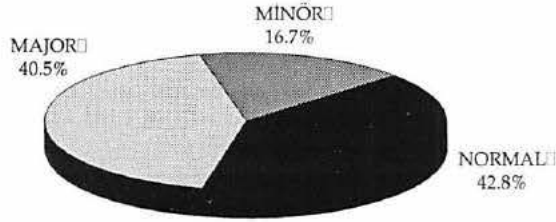
1-Kardiyoembolizm:(Tüm kriterler)
 1-Ekokardiyografi (EKO) de potansiyel kardiyoembolik odak tespiti
 2-İpsilateral karotid arterde %50'den fazla darlık olmaması
 3-İpsilateral karotid arterde %50'den daha az darlık olması durumunda plağın ülser, tromboze veya heterojen eko'da olmaması
 4-Başka bir etyolojik faktörün belirlenememiş olması
 2-Aterosklerotik karotid hastalığı(Tüm kriterler)
 1-İpsilateral karotid arterde %50 ve daha fazla daralma yapan aterom plağı tespiti
 2-İpsilateral karotid arterde %50'nin altında daralma yapan plağın ülser, tromboze ya da heterojen görünümde olması
 3-EKO'da kardiyoembolik odak bulunmaması
 3-Diğer(Sınıflanamayan):(Üçünün birarada oluşu)
 1-EKO'da potansiyel kardiyoembolik odak olması
 2-İpsilateral karotid arterde %50 veya daha fazla darlık olması
 3-İpsilateral karotid arterde %50'den az daralma yapan plağın tromboze, ülser ya da heterojen EKODA olması
 4-Hematolojik, immünolojik yada diğer bir stroke nedeninin bulunması
 4-Neden bulunamayan
 5-Nonaterosklerotik Vaskülopati
 İnflamatuar: SLE, Behçet, diğer sistemik vaskülitler, infektif vs.
 Non-inflamatuar: diseksiyon, radyasyon, displazi, FMD, Moyamoya vs.
 Reversibl: migren, toksemi, peripartum, ergotizm vs.
 6-Hematolojik:
 Hiperviskozite, koagülopati, anemi

Tablo IV: Karotid stenozu dereceleme sistemi(32)

0=Aterosklerotik lezyon yok.
 1=İpsilateral %20 altında stenoz
 2=İpsilateral %20-50 stenoz veya bilateral %20 altında stenoz
 3=İpsilateral %50-70 stenoz veya bilateral %20-50 stenoz
 4=İpsilateral %70den fazla stenoz veya Bilateral %50-70 stenoz veya kontrilateral oklüzyon
 5=İpsi/bi-lateral oklüzyon veya bilateral %70 üzerinde stenoz

24 (%57.2) hastada EKO patolojik bulunmuştur (Şekil-1). Onyedisi (%40.5) hastada yüksek potansiyelli kardiyak emboli odağı belirlenirken %16.7 hastada minör potansiyelli odak bulunmuştur. Onyedisi hastada sol ventrikül diastolik disfonksiyonu (SVDD) saptanmış olup bunların 8'inde başka strüktürel EKO patolojisi tespit edilmemiş ve bu hastalar ekokardiyografik olarak normal kabul edilmiştir. EKO'da patoloji saptanan hastaların %45.83'ünde bilinen kalp hastalığı (prostatik kapak;3, valvülopati;2, koroner arter hastalığı;6) vardır. Kalp hastalığı olmayanlarda EKO %48.1 patolojik olup, saptanan patolojilerin %23.07'si major embolijenik potansiyelle sahiptir. EKG'de bir hastada non-valvüler, birinde de "lone" AF saptanmıştır.

Şekil 1: Ekokardiyografi Bulguları



MINÖR: MY+SVDD (2), Sol ventrikül Hipertrofisi (1), Valvuler ve/veya Annulus Kalsifikasyonu (4) MAJOR: Valvulopati (9) Prostetik kapak (2) Sol atrial trombus (2) Kardiyak duvar hareket Bozukluğu (4)

Karotid Doppler USG 15 (%35.7) hastada normal iken 27 (%64.3) hastada çeşitli derecelerde karotid aterosklerozu göstermiştir. Karotid hastalığı derecesi ve eşlik eden kardiyak patolojiler Şekil-2'de gösterilmiştir.

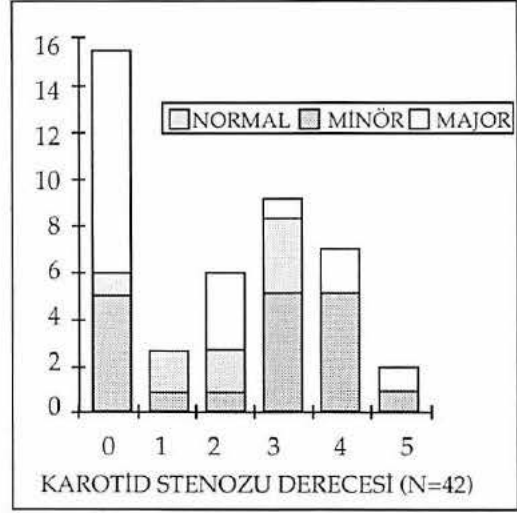
Karotid arter patolojisi saptanan hastalarda %51.9 oranında EKO patolojisi (%29.6 major, %22.3 minör) saptanmıştır. Bu oran Grade-II ve altında karotid patolojisi gösterenlerde %77.8 (%44.5 major ve %33.3 minör) iken Grade-III ve üzerinde patolojisi olanlarda %38.9 (major %22.2 minör

Tablo 5: Etyolojik grupların özellikleri

	Kardiyembolik	Atherotrombotik	Sınıflanamayan	Bulunamayan
n(%)	12 (%28.6)	18 (%42.9)	7 (%16.7)	5 (%11.8)
Yaş	46.4	60.5	59.0	57.8
% Erkek	%50	%66.7	%85.7	%60
TIA R	%50	%44.5	%71.4	%40
L	%41.7	%33.3	%14.3	%40
Bilateral	%8.3	%22.2	%14.3	%20
Öyküde kalp hast.	%41.7	%38.9	%28.6	%0
EKG'de KAH	%14.3ğ	%42.9	%57.1	%0
Ateroskleroz risk (En az bir)	%58.3	%88.9	%100	%0
CTde iskemik lezyon	%50	%5.6	%57.1	%40
(Yeni/Eski)	4/2	0/1	3/1	1/1

%16.7) dir. (p>0.05)

Şekil :Karotid arter ve birlikte bulunan EKO patolojileri



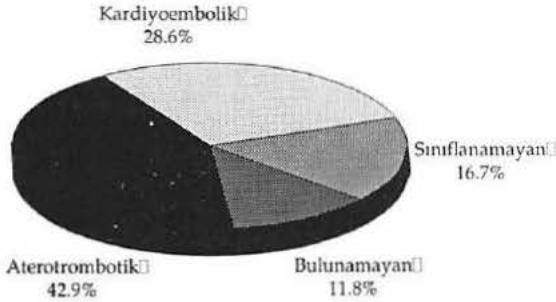
EKO'da major embolijenik odak saptanan hastaların %70.6'sına doppler yapılmış olup %66.7 patolojik bulunmuştur. Grade-III ve fazla darlık oranı %33.4'dür. Minör kardiyak patoloji saptanan hastaların tamamına doppler yapılmış ve %85.7 patolojik bulunmuştur. Grade-III ve fazla darlık oranı %42.9'dur. (P>0.05)

13 hastanın Kranial BT'si patolojik olup, 5 (%11.9) hastada eski ve 8 (%19.04) yeni-klinik ile uyumlu iskemik lezyon (=Cerebral İnfarct Transient Deficit: CITD) bulunmuştur. Kranial BT'de iskemik saptanan hastalar yaş, cinsiyet, TIA lateralizasyonu ve ateroskleroz risk faktörleri açısından diğerlerinden farklı değildir (P>0.05). Ancak BT'de iskemik lezyon varlığı, etyolojiden kardiyembolizmin sorumlu olduğu hastalar (P<0.3) ile EKO'su patolojik bulunan hastalarda (P<0.05) daha yüksektir.

%28.6 hastada kardiyembolizm, %42.9 hastada karotid arter stenozu, %16.7 hastada miks tip etyoloji saptanırken %11.8 hastada etyoloji

aydınlatılmamıştır [(Şekil-3)(Tablo-5)]. Etyoloji bulunan gruplar arasında yaş, cinsiyet, TIA lateralizasyonu, kalp hastalığı öyküsü açısından fark yoktur. EKG'de koroner arter bulgusu doppleri normal olan hastalarda daha azdır ($P<0.05$). Karotid Doppler USG'de patoloji saptanan hastalarda ateroskleroz risk faktörleri normal olanlara göre belirgin olarak sıktır ($P<0.01$).

Şekil 3: Etyoloji



TARTIŞMA

TIA oldukça heterojen bir klinik sınıflamadır. Anterior ve posterior sirkülasyon lokalizasyonlu TIA'ların çok farklı klinik, diagnostik, etyolojik ve prognostik özellikleri olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra ön sistemde amaroşis fugax ve hemisferik TIA'lar da ayrı gruplardır. Hemisferik TIA'larda ise olayın embolik veya hemodinamik mekanizmalarla oluşu ya da BT'de infarkt bulunmasıyla tablonun özelliklerinin değiştiği vurgulanmıştır (33). Bu antiteleri klinik ve nöroradyolojik kriterlerle ayırtmak mümkündür(34)

Bu çalışmada sadece hemisferik karotid sistemden TIA geçiren hastalar incelemeye alınmış ve etyolojik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Hastaların tümüne EKG, EKO, bilateral Karotid doppler USG yapıldığı için etyolojide karotid stenozu ve kardiyembolizmin sorumluluk derecesi ve birlikteliği belirlenebilmiştir.

Hastaların %57.2'sinde EKO patolojiktir. Bu oran literatürde %9.7-%17.2 (10,21,35-37) iken trans-toraksik EKO yanı sıra EKG, trans-ösefagial EKO, Holter ve koroner anjio kullanılırsa %22.4-33.6'ya çıkmaktadır(35,38-42). Kalp hastalığı öyküsü yok ise %7.1-9.4 düzeyinde kalır(10,43). Mevcut bu bilginin tersine çalışmamızda kalp hastalığı olmayan hastaların %48.1'inde EKO patolojisi, bunların da %23.7'sinde yüksek potansiyelli kardiyak emboli odağı bulunmuştur. Atrial fibrillasyon (AF) oranı literatürde %1.6-14.0 arasında iken (4,10,44,45) serimizde %9.2 olarak bulunmuştur. Ancak AF'un etyolojiden sorumlu olduğu düşünülen hasta oranı %2.4'dür.

HCTIA'larda ipsilateral karotid stenozu %42-68 oranında bildirilmiş (10) olup bunların da %90'ında ataktan sorumlu tutulmuştur(10,46). Çalışmamızda karotid stenozu bulma oranında (%64.3) fark yok iken bu patolojinin ancak %42.9 hastada ataktan sorumlu olması popülasyonumuza ait bir diğer önemli farklılığı ortaya koymaktadır. Karotid arter patolojisi saptanan hastaların yaklaşık yarısında EKO'da kardiyak emboli odağı saptanmıştır. Bunların da %57'si major riskli embolijenik patolojilerdir. Bu hastalarda koroner arter hastalığı da yüksek orandadır. Prognostik önemi olduğu bildirilen bu durum, hastalarda uygulanacak tetkik ve tedavinin koroner arter hastalıklarını da içermesini telkin etmektedir.

Etyolojinin aydınlatılmadığı hasta oranı literatürde %3.6-15.6 arasındadır (10,47). çalışmamızda ise %11.8'dir. Bu grupta klinik yaklaşım henüz literatürde de tam olarak belirlenememiş olmakla beraber prognozlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir(33). Bu hasta grubunda etyolojik araştırma daha da derinleştirilmeli, trans-ösefagial EKO, Holter monitörizasyon, MR-karotid arter anjio gibi non-invazif tetkikleri içermelidir. Ancak sayı oldukça az olmakla beraber çalışmamızda bu incelemeler ile etyolojide daha ileri bir belirlenim ortaya konulamamıştır.

BT'de kliniği açıklayabilecek yeni lezyon oranı literatürden fazla bulunmuştur. (%19.04 vs %8.5-11.8) (48-56). Bu çalışma iddia edilen aksine CITS veya CITS olarak adlandırılan bu antitede EKO patolojisi ve kardiyembolizm oranının bilinenden (47,48,56) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tüm hemisferik TIA geçiren hastalarda nöroradyolojik inceleme yapılmalı, eski ya da klinikle uyumlu lezyon bulunan hastalarda detaylı şekilde kardiyak araştırma mutlaka gerçekleştirilmelidir.

HCTIA ve CITS (CITS) hastalarında kardiyembolizm literatürde belirtilenin aksine yüksek orandadır. Sekonder profilaksi açısından önem taşıyan bu durum, hastalarda ayrıntılı kardiyak incelemeyi de gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke-1988;19:1083-1092
- 2-Hachinski V., Norris J.W.Diagnosis of transient ischaemic attacks. The Acute Stroke. Philadelphia:F A Davis, 1985: 65-77
- 3-Humprey P. Stroke and transient ischaemic attacks. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1994;57: 534-543
- 4-Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP, A comparison of risk factors and prognosis for transient ischaemic attacks and minor strokes. The Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke-1989;20:1494-1499

- 5-Landi G. Clinical diagnosis of transient ischaemic attacks. *Lancet*-1992;339:402-405
- 6-The amarois fugax study group:Current management of amarois fugax. *Stroke*-1990;21: 201-208
- 7-Toole JF. Transient ischaemic attack. *Health Rep*-1994;6:111-113
- 8-Lindgren A, Roijer A, Norrvig B, Wallin L, Eskilsson J, Johansson BB. Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction. *Stroke*-1994; 25; 2356-2362
- 9-Bogousslavsky J, Hachinski V.C., Boughner D.R., Fox A.J., Vinuela F., Barnett H.J.M. Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischaemic attacks. *Arch Neurol*-1986;43:223-228
- 10-Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, Fox AJ, Vinuela F, Barnett HJM. Clinical predictors of cardiac and arterial lesions in carotid transient ischaemic attacks. *Arch Neurol*-1986;43:229-233
- 11-Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism: The second report of the cerebral embolism task force. *Arch Neurol*-1989; 46: 727-743
- 12-Brown RD, Evans BA, Wiebers DO, Petty GW, Meissner J, Dale AJ. Transient ischaemic attacks and minor ischaemic stroke:an algorithm for evaluation and treatment. *Mayo Clin Prog*-1994;69:1027-1039
- 13-Knopman DS, Anderson DC, Asinger RW et al. Indications for echocardiography in patients with ischaemic stroke. *Neurology*-1982; 32:1005-1011
- 14-Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJM. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients.*Stroke*-1985;16:950-956
- 15-Robbins JA, Sagar KB, French M et al. Influence of echocardiography on management of patients with systemic emboli. *Stroke*-1983;14: 546-549
- 16-Shuaib A, Hachinski VC, Oczkowski WJ. Transient ischaemic attacks and normal cerebral angiograms:a follow up study. *Stroke*-1988;19:1223-1228
- 17-Sirna S, Biller J, Skorton DJ, Seabold JE. Cardiac evaluation of patient with stroke. *Stroke*-1990; 21; 14-23
- 18-Tegeler CH, Downes TR. Cardiac imaging in stroke. *Stroke*-1991;21:1206-1211
- 19-Ad Hoc Committee on cerebrovascular disease: Classification of cerebrovascular disease-III. *Stroke*-1990;21; 637-676
- 20-Dennis MS, Bamford JM, Sandcock PAG, Warlow CP. Lone bilateral blindness:a transient ischaemic attack. *Lancet*-1989;i:185-189
- 21-Donnan G.A. Investigation of patients with stroke and transient ischaemic attacks. *Lancet*-1992;339:473-477
- 22-Donnan GA, O'Malley HA. The capsular warning syndrome:Pathogenesis and clinical features. *Neurology*-1993; 43; 957-962
- 23-Dyken M.L., Connealy P.M., Haerer A.F., Gotshall R.A., Calanchini P.R., Poskanser D.C., Price T.R., Swanson P.D. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischaemic attacks I:Background, organisation, and clinical survey. *JAMA*-1977;237:882-886
- 24-Feldman E., Willerdink J. The symptoms of transient cerebral ischaemic attacks. *Seminars in neurology*-1991;11;80-90
- 25-Hankey GJ, Warlow CP. Lacunar transient ischaemic attack:a clinically useful concept? *Lancet*-1991;337:335-338
- 26-Kernan W.N., Feinstein A.R., Brass L.M. A methodological appraisal of research on prognosis after transient ischaemic attacks. *Stroke*-1991;22;1108-1116
- 27-Koudstaal PJ, vanGijn J, Staal A., Duivenvoorden HJ, Gerritsma JGM, Kraajeveld CL. Diagnosis of transient ischaemic attacks: improvement of interobserver agreement by a check-list in ordinary language. *Stroke*-1986;17:723-728
- 28-Koudstaal PJ, Gerritsma JGM, vanGijn J. Clinical disagreement on the diagnosis of transient ischaemic attack: Is the patient or the doctor to blame? (Letter) *Stroke*-1989; 20:300-301
- 29-Kraayeveld CL, van Gijn J, Schouten HJA, Staal A. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischaemic attacks. *Stroke*-1984;15:723-725
- 30-Laloux P., Osseman M., Jamart J. Stroke subtypes and risk factors associated with silent infarctions in patients with first-ever ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Acta Neurol Belg*-1994;94;17-23 (Abstract)
- 31-Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Lee Gordon D, Marsh EE III. and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischaemic stroke: Decision for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*-1993;24;35-41
- 32-Zenker G., Koltringer P., Bone G. et al. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*-1986;17;942-945
- 33-Toole JF. The Willis Lecture:Transient Ischaemic attacks, scientific method, and New realities. *Stroke*-1991;22:99-104
- 34-Mohr JP, Gautrier JC, Pessin MS. Internal Carotid artery disease. In *Stroke-pathophysiology, diagnosis and management*.2nd edition. Edt by Barnett et all-1992; Churchill-Livingstone,P:285-335
- 35-Cujec B, Polasek P,Voll C, Schuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke*-1991;22:727-733
- 36-Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic Stroke result from three current stroke data banks. *Neuroepidemiology*-1994;13;318-323
- 37-Tsurunda JS, Saloner D, Anderson C. Noninvasive evaluation of cerebral ischaemia. *Circulation*-1991;83 (suppl-1): 177-189
- 38-DeRook FA, Comess KA, Albers GW, Pop RL. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke. *Ann Intern Med*-1992;117:922-932
- 39-Donaldson RM, Erumal RM, Earl CJ. The role of two-dimensional echocardiography in the detection of potential embolic intracardiac masses in patients with cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1981;44:803-808
- 40-Hart RG. Cardiogenic embolism to brain. *Lancet*-1992;339:589-594
- 41-Koudstaal PJ, VanGijn J, Klootwijk APJ, VenDer Mecheé FGA, Kapelle LJ. Holter monitoring in patients with transient and focal ischaemic attacks of the brain. *Stroke*-1986;17:192-195
- 42-Pop G, Sutherland GR, Koudstaal PJ, Tak WS, deJong G, Roelandt JRTC. Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischaemic attacks. *Stroke*-1990;21;560-565
- 43-Pop G, Koudstaal PJ, Meeder HJ, Algra A, Van Latum JC, vanGijn J,for the Dutch TIA trial study group. Predictive value of clinical history and electrocardiogram in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke for subsequent cardiac and cerebral ischaemic events. *Arch Neurol*-1994;51;333-341
- 44-Harrison MJG, Marshall J. Atrial fibrillation, TIA's and stroke. *Stroke*-1984;15;441-442
- 45-Hankey CJ, Slattery JM, Warlow CP. The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1991;54:793-802
- 46-Howard G., Evans GW, Crouse JR, Toole JF, Ryu JE, Tegeler C, Frye-Pierson J., Mitchell E., Sanders L. A prospective reevaluation of transient ischaemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke*-1994;25;342-345
- 47-Howard G., Evans GW, Thomas JL, Ryu JE, Kaht FR, Crouse JR. Reevaluation of transient ischaemic attacks as a risk factor for early mortality. *Stroke*-1991;22;582-585
- 48-Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarction with transient signs (CITS): Do TIAs correspond to small deep infarcts in internal carotid artery occlusion? *Stroke*-1984;15:536-539
- 49-Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarct in apparent transient ischaemic attack. *Neurology*-1985;35;1501-1503
- 50-Chodosh EH, Foulkes MA, Kase C et al. Silent stroke in NINCDS atroke data bank. *Neurology*-1988;38;1674-1679
- 51-Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG, Molyneux AJ, Warlow CP. Computerised tomography in patients with transient ischaemic attacks: When is a transient ischaemic attack not a transient ischaemic attack. *J Neurol*-1989;236:182-184
- 52-Herderschec D, Hijdra A, Algra A, Kappelle LJ, Koudstaal

PJ, van Gijn J. Silent infarction on a second CT scan in 91 patients without manifest stroke in Dutch TIA trial. *Clin Neurol Neurosurg*-1994;96:219-221

53-Herderschee D, Hijdra A, Algra A, Koudstaal PJ, Kapelle LJ, van Gijn J. Silent stroke in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *Stroke*-1992;23:1220-1224

54-Kase C, Wolf PA, Chodosh EH et al. Prevalence of silent stroke in patients with initial stroke: The framingham Study. *Stroke*-1989;20:850-852

55-Koudstaal PJ, van Gijn J, Lodder J, Frenken WGM, Vermeulen M, Franke CL, Hijdra A, Bulens C. Transient ischaemic attacks with and without a relevant infarct on computed tomographic scans cannot be distinguished clinically. *Arch Neurol*-1991;48:916-920

56-Murros KE, Evans GW, Toole JF, Howard G, Rose LA. Cerebral infarction in patients with transient ischaemic attacks. *J Neurol*-1989;236:182-184