

Atrial Fibrilasyonlu İskemik İnme Hastalarında İnme Alt Tipleri ve Diğer Risk Faktörleri*

STROKE SUBTYPES AND OTHER RISK FACTORS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Ihsan Şükrü ŞENGÜN¹, Kürşad KUTLUK¹, Gül ERGÖR²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: İskemik inme hastalarında atrial fibrilasyonun varlığı halinde genellikle inmenin kardioembolik tipte olduğu düşünülür. Bu hastalara klinik pratikte yaygın olarak antikoagulan tedavi başlanır. Aneak bazı durumlarda, atrial fibrilasyonlu hastalarda görülen iskemik inmelemin kardioembolizme bağlı olduğu kesin olarak ortaya konamaz. Diğer risk faktörlerinin ve başka potansiyel inme mekanizmalarının da iyi değerlendirilmeleri gerekir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, serebrovasküler hastalıklar polikliniğimizin inme veri tabanına kayıtlı olan 1509 hasta içinde atrial fibrilasyonu olanların inme alt tipleri ve diğer risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiştir.

Bulgular: İskemik inme grubundaki hastaların 118'inde (%9,52) atrial fibrilasyon saptandı. Atrial fibrilasyonlu hastalar arasında en sık görülen inme alt tipinin kardioembolik inme (%61) olduğu belirlendi ve bunu sırasıyla aterotrombotik inme (%17), küçük damar hastalığı (%12) ve değerlendirilemeyen grup (%10) izledi.

Sonuç: Atrial fibrilasyonlu iskemik inme hastalarında tek mekanizma kardioembolizm değildir. Potansiyel etyolojinin, diğer risk faktörlerinin ve inme alt tipinin de bu olgularda iyi belirlenmesi gerekir. Antikoagulan tedavi kararında ve warfarin dozunun ayarlanmasında bu heterojen durum etkili olabilir.

Anahtar sözcükler: Atrial fibrilasyon, inme alt tipi, inme risk faktörleri

SUMMARY

Objective: In ischemic stroke patients with atrial fibrillation, anticoagulation therapy is widely used in clinical practice since cardioembolism is thought to be the cause. However, cardioembolism may not be the cause in every case. Other risk factors and potential mechanisms of stroke may also be considered.

Material and method: This study has evaluated stroke subtypes in ischemic stroke patients with atrial fibrillation and the relation with other risk factors. Data from the outpatient stroke clinic of 1509 patients has been used and other risk factors.

Results: There were 118 cases (9.52%) with atrial fibrillation among ischemic stroke patients. Stroke subtype was mainly cardioembolism in atrial fibrillation group (61%). Other categories were atherothrombotic stroke (17%), small vessel occlusion (12%), and unidentified group (10%) respectively.

Conclusion: Cardioembolism is not the only mechanism of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. Determination of potential etiology, other risk factors, and stroke subtype is necessary in these cases since decision of anticoagulation therapy and adjustment of warfarin doses may be affected by this heterogenous condition.

Key words: Atrial fibrillation, stroke subtype, risk factors

Ihsan Ş. ŞENGÜN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

İnciraltı-İZMİR

Tel: 0 (232) 4124060

e-posta: isengun@deu.edu.tr

* Bu çalışma 2002 Nöroloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur

Atrial Fibrillation (AF), hem inme hem de sonraki rekürrensler açısından önemli bir risk faktörüdür. Antikoagulan tedavi ile bu risk belirgin şekilde düşürülebilse de eşlik eden diğer risk faktörlerinin antikoagulan tedaviye başlama kararı, ilaç dozu ve tedavi süresi üzerine etkileri olabilir (1). Inme alt tipinin belirlenmesi uygulanacak tedavinin seçilmesinde en önemli adımdır (2). Atrial fibrilasyon sıklıkla kardiyembolik inmeye neden olsa da, büyük damar aterosklerozunda ve küçük damar hastalığında da görülebilir (3,4). Bu nedenle AF'li hastalarda kardiyembolik ve aterotrombotik inme arasında ayırım yapmak güç olabilir (5). Bu çalışmada AF'li iskemik inme olgularında diğer risk faktörleri ve bunların inme alt tipleri ile olan ilişkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

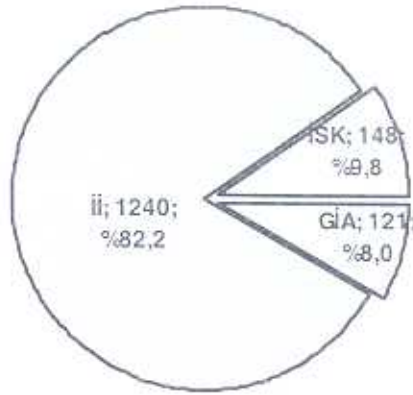
Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı İnme Veritabanı'nda kayıtlı 1509 hastanın kayıtları incelendi. Bu hastalar arasında AF'li hastalar belirlendi ve TOAST kriterlerine göre inme alt tipleri belirlendi (6). Bu kriterlere göre iskemik inmeli hastalar beş kategoriye ayrılmaktadır: nörogörüntüleme 1,5 cm'den büyük kortikal ya da serebellar ve beyin sapı ya da subkortikal hemisferik infarkt saptanan; potansiyel kardiyak emboli kaynağı olmayan, servikal doppler ultrasonografi ve/veya anjiyografide inme kliniği ile uyumlu intrakraniyal ya da ekstrakraniyal bir arterin %50'den daha fazla daraldığı belirlenen hastalar **aterotrombotik inme** olarak; en az bir kardiyak embolizm kaynağı saptanan ve yapılan incelemelerde aterotromboz lehine herhangi bir bulgu görülmeyen hastalar **kardiyembolik inme** olarak; klasik laküner sendromlardan birine sahip ya da hiçbir serebral disfonksiyon bulgusu olmayıp nörogörüntüleme 1,5 cm'den daha küçük çaplı uygun beyin sapı ya da subkortikal hemisferik lezyona sahip olan ya da herhangi bir lezyonu bulamayan, kardiyembolik ve aterotrombotik inme lehine bir bulgu taşımayan hastalar **küçük damar hastalığı** olarak; ateroskleroz dışında vaskülopati,

hiperkoagülebilirite ya da hematolojik bir hastalık saptanan ve kardiyembolik ya da aterotrombotik inme lehine bir bulgu taşımayan hastalar **başka etyolojili inme** olarak; herhangi bir olası inme nedeni saptanamayan ya da iki ve daha fazla potansiyel inme nedeni bulunan hastalar **tanımlanamayan inme etyolojisi** grubunda yer almaktadır (4).

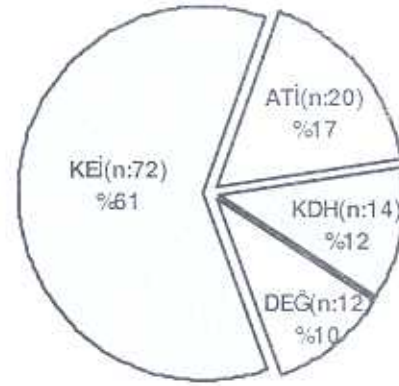
AF'li hastalar demografik özellikler ve eşlik eden diğer risk faktörleri açısından incelendi ve sonuçlar inme alt tipi açısından değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan risk faktörleri; sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, konjestif kalp yetersizliği ve önceden geçirilmiş inme ve/veya geçici iskemik atak öyküsü oldu.

BULGULAR

Anabilim Dalımıza ait inme veri tabanında kayıtlı 1509 hastanın 1240'ını iskemik inmeli hastalar oluşturmaktadır (Şekil 1). İskemik inme grubundaki hastaların 118'inde (%9,52) atrial fibrilasyon saptandı. Cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında AF'si olmayan grupta erkek, AF'li grupta ise kadın hastaların daha yoğunlukta olduğu görüldü (Şekil 2). AF'li hasta grubunun yaş ortalaması 70,8 yıl (42-88 yıl) olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortalaması 70,2 (42-88) yıl, erkek hastaların ise 71,7 (54-87) yıl olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sigara kullanımı, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve önceden geçirilmiş inme ve/veya GHA gibi risk faktörleri açısından AF'li ve AF'siz hastalar karşılaştırıldı ve sadece sigara kullanımının AF'siz grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 1). AF'li hastalar inme alt tipine göre değerlendirildiğinde, en sık görülen inme alt tipinin kardiyembolik inme olduğu belirlendi ve bunu sırasıyla aterotrombotik inme, küçük damar hastalığı ve değerlendirilemeyen grup izledi (Şekil 3). AF'li hastalarda diğer risk faktörlerinin inme alt tipleri ile ilişkisi Tablo II'de verilmiştir.

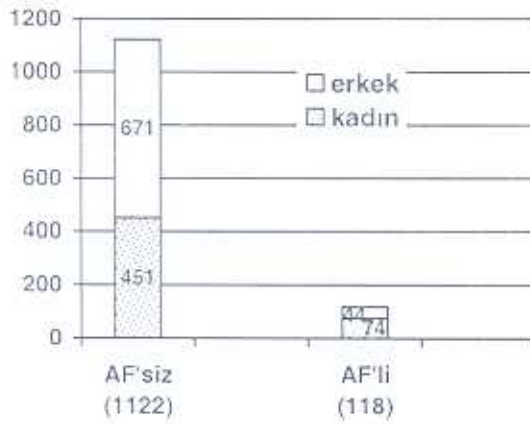


Şekil 1. İnme veritabanına kayıtlı 1509 hastanın tanıları
İİ: İskemik İnme, İSK: İnteratriyal Kanama, GİA: Geçir İskemik Atak



Şekil 3. AF'li iskemik inmeli hastaların inme alt tipine göre dağılımları

KEİ: Kardiyomiyolitik İnme, ATİ: Atriyofibrilasyonlu İnme, KDH: Küçük Damar Hastalığı, DEĞ: Diğer İskemik İnme



Şekil 2. AF'siz olan ve olmayan iskemik inme hastalarında cinsiyet dağılımı

Tablo 1. İskemik inmede diğer risk faktörlerinin AF'li ve AF'siz hastalardaki dağılımı

Risk Faktörleri	İSKEMİK İNMEDE AF VE DİĞER RISK FAKTÖRLERİ		p
	AF'li (n:118) n(%)	AF'siz (n:1122) n(%)	
İnme ve GİA öyküsü	35 (29,6)	346 (28,0)	0,75
Hipertansiyon	81 (69,0)	779 (64,0)	0,35
Diyabet	23 (19,0)	319 (26,0)	0,08
Hiperlipidemi	23 (19,0)	304 (25,0)	0,08
Şişmanlık	22 (16,0)	427 (35,0)	0,00
Koroner Arter Hast.	29 (24,6)	238 (19,0)	0,08

Tablo 2. AF'li iskemik inme hastalarında risk faktörlerinin inme alt tipine göre dağılımı

Risk Faktörleri	KEİ (n:72)	ATİ (n:20)	KDH (n:14)	DEĞ (n:12)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HT	48 (66,7)	15 (75,0)	11 (78,6)	7 (58,3)
Eski inme/GİA	29 (40,3)	6 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
KKY	20 (27,8)	2 (10,0)	0 (0,0)	3 (25,0)
KAH	16 (22,2)	9 (45,0)	2 (14,3)	2 (16,7)
Hiperlipidemi	16 (22,2)	2 (10,0)	2 (14,3)	3 (25,0)
DM	15 (20,8)	6 (30,0)	2 (14,3)	0 (0,0)
Şişmanlık	12 (16,7)	4 (20,0)	3 (21,4)	3 (25,0)

HT: Hipertansiyon, GİA: Geçir İskemik Atak, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, DM: Diyabet Mellitus, KEİ: Kardiyomiyolitik İnme, ATİ: Atriyofibrilasyonlu İnme, KDH: Küçük Damar Hastalığı, DEĞ: Diğer İskemik İnme

TARTIŞMA

AF inmede hem ilk atak için hem de sonraki rekürrensler için önemli bir risk faktörüdür (1). Valvüler olmayan AF en sık görülen aritmi formu olup inme riskini beş kat artırır. Valvüler AF'de ise inme riski on yedi kat daha fazladır (7). Ancak antikoagulan tedavi ile bu hastalardaki inme riski önemli ölçüde azaltılabilmektedir (8,9). AF dışındaki diğer risk faktörleri de AF'li hastalarda inme riskinin artmasına neden olur (10). Bu risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hiperlipidemisi ve daha önce inme ya da geçici iskemik atak geçirme öyküsü sayılabilir (11-13). AF'li hastalarda diğer risk faktörlerinin de değerlendirilmesi hem uygun tedavi yaklaşımı açısından hem de prognozun tahmini açısından gereklidir (14).

AF'li inme hastalarında diğer risk faktörlerini değerlendiren geniş çalışmalarda ileri yaşın önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (11,15). "Atrial Fibrillation Investigators" (AFI) çalışmasında inme riskinin her dekad için 1,4 kat, "Stroke Prevention in Atrial Fibrillation" (SPAF) çalışmasında ise 1,8 kat arttığı saptanmıştır (11,16). Bizim çalışmamızda AF'li hastalarımızın yaş ortalaması 70,8 (44-88) yıl olarak bulunmuştur. Önceki çalışmalara göre yaş faktörü açısından en riskli hastaların 75 ya da daha yukarı yaş grubundaki hastalar olduğu, 65-75 yaş grubundaki hastaların orta derecede inme riski taşıdığı, 65 yaşından daha genç hastaların ise inme açısından düşük risk taşıdığı belirlenmiştir (11-13).

İskemik inme grubu içinde yer alan hastalarımızı cinsiyet dağılımı açısından incelediğimizde, AF'siz olmayan hastaların (n:1122) %60'ını erkek hastaların oluşturduğunu gördük. Farklı olarak, AF'li hastalarımız arasında kadın hastalar erkek hastalardan 1,7 kat (K/1:74/44) fazlaydı. SPAF çalışmasında bu oran 1,6 olarak bildirilmiştir (16).

Hipertansiyon açısından bakıldığında AF'li ve AF'siz hastalar arasından anlamlı bir fark olmadığını saptadık (sırasıyla %69 ve %64). Ancak görüldüğü gibi AF'li olsun ya da olmasın hastalarımızın 2/3'ü hiper-

tansiftir. SPAF sonuçlarında sistolik kan basıncı 160 mmHg'nin üzerinde olan AF'li hastalarda inme riskinin 2,3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (16). Bizim AF'li hastalarımızda bu oran 2,2 olarak hesaplanmıştır.

AF'ye bağlı inme riskinin yaşla arttığı bilinmektedir. DM ve HT gibi diğer risk faktörleri de ileri yaşlarda daha sık görülür. Randomize çalışmalarda kardiyembolik inmenin önlenmesinde antikoagulasyonun etkili olduğu gösterilmişse de, yaşla ve diğer risk faktörleriyle birlikte birlikte antikoagulan tedavinin kontrendikasyonları ve komplikasyonları da artmaktadır (15,17). Bu nedenle sekonder korunmaya karar verirken hastaya ait tüm parametreler dikkatlice gözden geçirilmelidir. AF'li inme hastalarının çoğu kardioembolik kökenli olduğu halde, antikoagulan tedaviye başlamadan önce inme alt tipinin iyi belirlenmesi; hem hastanın antikoagulan tedaviden sağlayacağı yarar açısından hem de intraserebral hemoraji gibi komplikasyonlardan kaçınmak açısından büyük önem taşır (2,5,18,19).

Inme alt tipinin kesin olarak belirlenebilmesi, ileri vasküler ve nörogörüntüleme tekniklerine karşın her zaman olası değildir. Ayrıca tüm hastalarda arteriyel sistem incelemesi her zaman yapılamadığı gibi bazı embolik inmelerin kaynağı aorta ya da intrakraniyal damarlar da olabilir (5,7,20,21). AF'nin varlığı, diğer potansiyel mekanizmaların eşlik ettiği durumlarda inme alt tipinin belirlenmesini zorlaştırabilir (9). Antikoagulasyon, AF'li inme hastalarının büyük bölümünün rekürrenslerini önlemede etkili olduğu halde, AF ile birlikte diğer inme alt tiplerinin söz konusu olduğu durumlarda (3,22) antikoagulan tedavinin farklı etkilerini göz ardı etmemek gerekir (2,23,24). Kardiyembolizm tanısında kuşku yoksa, rekürrent infarktların önlenmesi için profilaktik tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır. Mortalite ve morbiditenin azaltılmasında bu çok önemlidir. "Cerebral Embolism Task Force" çalışmasında, ilk kez kardiyembolik inme geçiren hastaların %6-12'sinde ilk iki hafta içinde yinelenen emboliler geliştiği saptanmıştır (25,26). Bu erken embolik rekürrensler kardiyembolik inmeli hastalarda erken hasta ölümlerinin en önemli nedenidir (5,27).

Antikoagulan tedavi ile bu riskin, plasebo ve aspirin kullananlarla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşürüldüğü bildirilmektedir (11-13,16).

AF'lı olgularımızın %61,02'si kardioembolik inme, %16,95'i ise aterotrombotik inme alt tipinde idi. Yamamotochi ve ark. nin 82 inme hastası üzerinde yaptıkları otopsi çalışmasında bu oranlar sırasıyla %64,6 ve %15,9 olarak bildirilmektedir (28). Görüldüğü gibi AF'li inme hastalarının yaklaşık %40'ı kardioembolik olmayan grupta yer almaktadır. Antikoagulan tedavinin bu grupta, inme görülme oranını azaltmada aspirine karşı bir üstünlüğü olmadığı gibi yüksek intraserebral kanama riski de taşıdığı ileri sürülmektedir (9,24).

Benzer şekilde bazı laküner inmeler kardioembolik ya da aterotrombotik bir kökene sahip olabilir (26,20). Küçük damar hastalığında antikoagulan tedavinin rekürrens riski üzerine bir etkisinin bulunmadığı ve warfarin'e bağlı intrakraniyal kanama riskinin yüksek olduğu gerçeği, AF'li laküner inme hastalarında antikoagülasyon yapılırken hatırlanmalıdır (24,17,13,29).

Bu çalışmada konjestif kalp yetersizliği (KKY), kardioembolik inmeli hastalarda aterotrombotik inmeli hastalara oranla yaklaşık üç kat daha fazla bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda da benzer sonuçların bulunmuş ve KKY'nin kardiyak atımda azalmaya neden olarak iskemik beyin bölgelerinin otoregülasyon kapasitesini düşürdüğü ve dolayısıyla serebral kan akımını azalttığı anlaşılmıştır. AF'li inme hastalarının AF'si olmayanlara göre daha kötü prognoza sahip olmaları, bu hastalarda KKY'nin sık görülmesine bağlı olabilir (5,30,31).

Aterotrombotik inmeli hastalarımızda koroner arter hastalığı (KAH) görülme oranı kardioembolik inmeli hastalarımıza göre iki kat daha yüksekti. Genel aterosklerozun farklı klinik gösterimleri oldukları için KAH ve aterotrombotik inmenin birlikteliği beklenen bir durumdur. KAH sıklıkla bir inmeye eşlik etse de inmenin direkt nedeni olmayabilir. Ancak KAH olan inme olguları prognoz ve uygulanacak tedavi açısından ayrı bir önem taşırlar.

Inme için risk faktörleri arasında sayıları sigara kullanımı açısından inme alt tipleri incelendiğinde dört

inme alt tipi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Sigara kullanımı ve inme alt tipi arasındaki ilişki önceki çalışmalarda da kurulamamıştır (5). Yine hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından bakıldığında inme alt tipleri arasında istatistiksel bir farklılık yoktu.

İskemik inmede risk sınıflamasına yönelik önerilen şemalardan biri de CHADS₂ (**C**: Konjestif kalp yetersizliği, **H**: Hipertansiyon, **A**: Yaş ≥75, **D**: Diabetes Mellitus, **S**: Stroke/Geçici İskemik Atak öyküsü) şemasıdır (12). Bu değerlendirme skalasında hastalarda önceki inme ya da geçici iskemik atak öyküsü bulunması en yüksek risk faktörü olarak değerlendirilip 2 skor puanı ile (S₂), diğer risk faktörleri ise 1 puan ile değerlendirilmektedir. Daha önceden geçirilmiş inme/GIA öyküsü açısından bakıldığında, AF'li hastalarımız (%29,6) ile AF'si olmayan hastalarımız (%28) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Ancak AF'li hastalarımız inme alt tiplerine göre değerlendirildiğinde; KEİ'li hastalarımızın (%40,3), Aİ'li hastalara (%30) oranla biraz daha fazla eski inme/GIA öyküsüne sahip oldukları görülmektedir. CHADS₂ sınıflamasına göre düşük risk skoruna sahip hastalarda aspirin, yüksek risk skorlularda ise warfarin tedavisinin rekürrenslerin önlenmesi için tercih edilmesi gerektiği öne sürülmektedir (12).

Sonuç olarak, iskemik inme farklı mekanizmaları ve farklı tedavi uygulamaları nedeniyle heterojen bir hastalıktır. AF'li iskemik inme olgularında da bu heterojenite söz konusudur. AF'nin inme oluşumunda ne derece rol oynadığını, bir başka deyişle iskemik olayın kardioembolik olup olmadığını kesin olarak ortaya koymak her zaman kolay değildir. Küçük damar hastalığı ya da büyük arter aterosklerozu olan iskemik inme olgularında primer olarak antikoagülasyon enli-kasyonu bulunmamaktadır. Antikoagülasyon bu olgularda rekürrensi önleme açısından antiagregan tedaviden daha üstün olmadığı gibi, kanama riski de daha yüksektir (32,33). Bu nedenle, kardioembolizmin çok net olmadığı, başka risk faktörlerinin ve potansiyel inme mekanizmalarının da bulunduğu iskemik inme olgularındaki AF tedavisinde antikoagulanlar dikkatli kullanılmalı ve daha yakın izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003;114:206-210.
2. Evans A, Perez I, Yu G, Karla L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2001; 32:2828-2832.
3. Bogousslavsky J, van Mele G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990; 40: 1046-1050.
4. Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993; 43:1281-1287.
5. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Intern J Cardiol* 2000; 73:33-42.
6. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle J et al. III, and TOAST Investigators. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
7. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28:973-977.
8. Evans A, Perez I, Yu G, Karla L. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke* 2000; 32: 2106-2111.
9. Hart RG, Pearce LA, Miller VT et al. For the SPAF Investigators. Cardioembolic vs noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:39-43.
10. Caplan LR. Multiple potential risks for stroke. *JAMA* 2000; 283: 1479-1480.
11. Rockson SG, Albers GW. Comparing the Guidelines: Anticoagulation Therapy to Optimize Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation. *JACC* 2004; 43: 929-935.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting strokes: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2844-2870.
13. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119:194-206.
14. Modrego PJ, Pina MA, Lerin FJ. The impact of ageing on stroke subtypes, length of stay and mortality: study in the province of Teruel, Spain. *Acta Neurol Scand* 2003; 108:435-442.
15. Desbiens NA. Deciding on anticoagulating the oldest old with atrial fibrillation: Insights from cost-effectiveness analysis. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 863-869.
16. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) investigators. *Stroke* 1999; 30:1223-1229.
17. Beyth RJ. Hemorrhagic complications of oral anticoagulation therapy. *Clin Geriatr Med* 2001; 17:49-56.
18. Chamorro A, Vila N, Saiz A, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: a safety study. *Neurology* 1995; 45: 861-865.
19. Stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT) study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.
20. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke* 1999;30: 2644-2650.
21. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000; 31:1081-1089.
22. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
23. Yamamoto H, Bogousslavsky J. Mechanism of second and further stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 771-776.
24. Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM, Rothrock JW, Anderson DC, Hart RG. Differential effect of aspirin vs warfarin on clinical stroke types in patients with

- atrial fibrillation. *Neurology* 1996; 46:238-240.
25. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43:71-84.
 26. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989; 46:727-743.
 27. Arboix A, Garcia Erdes L, Massons J, Oliveres M. Predictive clinical factors of in hospital mortality in 231 consecutive patients with cardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:8-13.
 28. Yamamoto H, Nagura H, Mizutani T, Matsushita S, Esaki Y. Embolic brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation: a clinicopathologic study in the elderly. *Neurology* 1997; 48:1593-1597.
 29. Gerner JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53:1319-1327.
 30. Keller TS, McGillicuddy LE, La Bond VA, Kindt GW. Volume expansion in focal cerebral ischemia: the effect of cardiac output on local cerebral blood flow. *Clin Neurosurg* 1982; 29: 40-50.
 31. Lavy S, Stren S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* 1980; 11: 35-38.
 32. The SPIRIT Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42:587-865.
 33. Hankey GJ. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) Trial: Is warfarin really a reasonable therapeutic alternative to aspirin for preventing recurrent noncardioembolic ischemic stroke? *Stroke* 2002; 33: 1723-1726.