

일개 병원기반 코호트에서 관찰한 장기간의 뇌졸중 재발률

분당서울대학교병원 뇌졸중센터 신경과, 신경외과^a, 영상의학과^b, 재활의학과^c

고영채 박정현 김옥주 양미화 권오기^a 오창완^a 정철규^b 백남종^c 한문구 배희준

The Long-term Incidence of Recurrent Stroke: Single Hospital-based Cohort Study

Youngchai Ko, MD, Jung-Hyun Park, MD, Wook-Joo Kim, MD, Mi Hwa Yang, O-Ki Kwon, MD^a, Chang Wan Oh, MD^a, Cheolkyu Jung, MD^b, Nam-Jong Paik, MD^c, Moon-Ku Han, MD, Hee-Joon Bae, MD

Departments of Neurology, Neurosurgery^a, Radiology^b, and Rehabilitation Medicine^c, Seoul National University College of Medicine, Stroke center, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, Korea

Background: Recurrent stroke is a major cause of morbidity and mortality among stroke survivors. However, studies of the long-term prognosis after acute stroke are very rare, especially in Asia. This study aimed to provide estimates of recurrent stroke rates by age, gender, and subtype of stroke in an unselected cohort of patients hospitalized to a community-based general hospital due to acute stroke.

Methods: Based on a prospective stroke registry, acute stroke patients were enrolled within 7 days of symptom onset and followed retrospectively or prospectively for up to 3 years. Information was gathered about stroke recurrence and other vascular events. The cumulative risk of recurrent stroke was calculated using the Kaplan-Meier method.

Results: Two-thousand and sixty-eight patients were enrolled in this study. The cumulative risks of stroke recurrence were 2.3%, 5.5%, 8.6%, and 10.0% at 90 days and 1, 2, and 3 years, respectively. The prevalence of stroke recurrence increased with age and the presence of previous stroke history ($p < 0.001$), but not with gender or stroke subtype.

Conclusions: To the best of our knowledge, this is the first cohort study of stroke recurrence in Korea. Its limitation of being a single hospital-based study warrants community- or multicenter-based cohort studies to identify high-risk groups for stroke recurrence.

J Korean Neurol Assoc 27(2):110-115, 2009

Key Words: Cerebrovascular disorders, Epidemiology, Recurrence, Stroke outcome

서 론

뇌졸중의 재발은 뇌졸중으로 인한 이환율(morbidity)과 사망률(mortality) 증가의 주된 원인이며,¹ 과거보다 높아진 생존율

에도 불구하고, 환자 개인과 가족 나아가 국가적으로도 뇌졸중으로 인한 질병부담이 높아지는 주된 이유이기도 하다.²

그럼에도 불구하고 뇌졸중 재발에 관한 연구는 의외로 적으며, 특히 아시아에서는 거의 찾아보기 힘들다. 국내에서도 일부 뇌졸중 아형에 따른 허혈뇌졸중의 재발률에 대한 연구³나 재발된 뇌졸중의 위험인자에 관한 단면 연구(Cross sectional study)⁴들이 보고되고 있을 뿐, 미국의 NOMAS study²나 영국의 Oxfordshire Community Stroke Project⁵와 같은 형태의 뇌졸중 환자 기반의 장기간 코호트 연구 결과는 아직 보고된 적이 없다.

과거 대규모의 전향적 연구들의 보고에서 뇌졸중의 재발 위험은 1개월 이내에 1.7~4%, 1년 이내에 6~13%, 그리고 이후 2~5년까지는 매년 5~8%씩 증가하여 결과적으로 5년 이후 재

Received November 17, 2008 Revised December 29, 2008

Accepted December 29, 2008

* Hee-Joon Bae, MD

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Stroke center, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7467 Fax: +82-31-787-4059
E-mail: braindoc@snu.ac.kr

* 본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A060171)

발률은 19~42%에 이른다고 하였다.^{2,6} 연구 디자인, 연구 집단의 사회인구학적 요소, 뇌졸중 재발의 정의 그리고 재발을 막기 위한 항혈전제의 복용 여부 등의 차이로 인하여 연구 간에 재발률의 차이가 있었으나,¹ 대부분에서 발병 1년 이내 뇌졸중의 재발 위험은 이후 4년간 평균 재발률의 두 배 정도로 높았다.^{2,5,7} 따라서, 환자뿐 아니라 의사의 입장에서조차 자신들이 진료하는 환자의 연간 뇌졸중 재발률을 파악하고, 발병 초기부터 재발에 관여하는 위험인자를 평가하고 관리하는 것은 매우 중요할 것이다.

이에 저자들은 본 병원에 입원하여 등록된 뇌졸중 환자 코호트를 기반으로 하여 발병 후 1년 동안의 뇌졸중 재발률 및 성별, 연령별, 입원 시 중요한 임상적 특성에 따른 재발률의 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

전향적으로 일관되게 수집한 분당서울대학병원 뇌졸중등록

Table 1. Baseline characteristics of study population

Demographics	N=2086
Age, years (mean±SD)	66.50±12.65
≤64	839 (40.2)
65~74	672 (32.2)
75~84	463 (22.2)
≥85	112 (5.4)
Male	1236 (59.3)
Onset to arrival time, hours, median (interquartile range)	10 (2 to 41)
NIH stroke scale at admission, median (interquartile range)	4 (2 to 8)
Systolic blood pressure (mmHg, mean±SD)	161.23±28.61
Diastolic blood pressure (mmHg, mean±SD)	87±17.42
Hypertension	1281 (61.4)
Diabetes mellitus	579 (27.8)
Hyperlipidemia	335 (16.1)
Smoking (current or quit <5 years)	593 (28.4)
Previous stroke history	
Yes	382 (18.3)
No	1704 (81.7)
Hemorrhagic stroke	237 (11.4)
Ischemic stroke	1849 (88.6)
TOAST classification (Ischemic stroke only)	
Large artery disease	730 (39.5)
Small vessel occlusion	414 (22.4)
Cardioembolism	361 (19.5)
Other determined	36 (1.9)
Undetermined	308 (16.7)
Thrombolysis (Ischemic stroke only)	
Intravenous rt-PA	77 (4.2)
Intra-arterial thrombolysis	69 (3.7)
Combined	61 (3.3)

Data are expressed as number (%), if not indicated. SD; standard deviation

체제자료를 기반으로, 2004년 5월부터 2008년 6월까지 분당서울대학교병원 신경과에 입원한 발병 7일 이내의 급성 뇌졸중 환자를 대상으로 하였다. 뇌졸중은 세계보건기구(WHO)의 정의에 따라 “혈관성 원인에 의한 24시간 이상 지속하거나 사망을 초래하는 갑자기 발생하는 국소 또는 전반적 뇌기능의 장애를 보이는 임상적 징후”라 하였으며,⁸ 뇌 영상에서 관련된 병변이 확인된 경우로 국한하였다. 뇌졸중의 재발은 기존의 연구에 따라 “지표 뇌졸중 발병 21일 이후에 새롭게 발생한 혈관성 원인에 의해 발생한 신경학적 증상”^{2,5,6} 또는 21일 이후 뇌졸중으로 사망한 경우로 정의하였다.

뇌졸중은 뇌출혈과 뇌경색을 포함하였으며, 뇌경색의 경우 TOAST 분류체계에 따라 큰동맥죽상경화증(Large artery atherosclerosis), 심인성색전증(Cardioembolism), 소동맥 폐쇄(Small artery occlusion), 기타 원인(Other determined cause), 그리고 원인불명(Undetermined cause)으로 분류하였다.⁹

연구 선정의 지표가 되는 뇌졸중(지표 뇌졸중, Index stroke) 발병 때 의무기록을 통하여 나이, 성별, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동, 흡연, 음주 등의 뇌졸중 재발 위험인자에 대한 정보와 과거 뇌졸중 병력, 신경학적 상태의 심한 정도 평가를 위한 NIH stroke scale 점수를 수집하였다. 환자가 급성 뇌졸중으로 2회 이상 중복 입원한 경우는 제일 빠른 입원을 지표 뇌졸중으로 정의하였다.

환자들의 추적 관찰은 2006년 11월 1일 이후 입원한 환자에 대해서는 전향적인(prospective) 방법으로 한 명의 뇌졸중 전문 간호사(양미화)가 발병 3개월과 1년째 두 차례 전화 설문문을 통해 미리 구성된 뇌졸중 재발 여부, 재발 날짜, 재발된 뇌졸중의 종류, 관상동맥질환의 발생 여부, 사망 여부, 사망 날짜, 그리고 사망 원인 등에 관한 질문 사항을 기록하는 방식으로 조사하였고, 2004년 5월 1일부터 2006년 10월 31일 까지 입원한 환자들은 2007년 10월 1일부터 2008년 10월 31일까지 역시 전화 설문을 통하여 후향적인(retrospective) 방법으로 조사하였다. 본원 외래를 통해 추적 관찰하고 있거나 환자가 본원에 뇌졸중 재발로 재입원한 경우는 의무기록 조회를 동시에 병행하였다. 또한 등록된 모든 환자에 대하여 사망 여부 및 사망 원인을 통계사망원인원시자료를 이용하여 확인하였다.

통계분석으로 Kaplan-Meier법을 이용하여 뇌졸중 재발률을 평가하였으며, log-rank test를 통하여 성별, 연령, 뇌졸중의 종류, TOAST 분류에 따른 재발률을 비교하였다. 뇌졸중 재발의 정의에 따라 관찰 기간이 증상 발생으로부터 21일 이내인 환자는 분석에서 제외하였고, 3개월과 이후 1년 단위로 재발률을 관찰하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS for Windows (version

Table 2. Cumulative risks (%) of fatal or nonfatal stroke recurrence after index stroke

	90 days	1-year	2-year	3-year	<i>p</i> , log-rank test
All patients	2.3	5.5	8.6	10.0	-
Gender					
Male	2.7	6.0	8.5	9.7	0.858
Female	1.7	4.8	8.8	10.5	
Age (years)					
≤64	1.2	3.8	5.9	6.4	<0.001
65~74	2.6	5.0	9.2	11.6	
75~84	2.2	7.5	10.6	12.6	
≥85	9.1	12.6	17.5	-	
TOAST classification ⁹					
Large artery disease	2.8	6.6	9.2	9.5	0.087
Small vessel occlusion	0.5	3.6	5.8	6.3	
Cardioembolism	2.8	5.4	11.1	13.7	
Other determined	2.9	10.7	-	-	
Undetermined	3.4	5.8	10.3	13.8	
Type of Stroke					
Ischemic	2.4	5.7	8.9	10.3	0.177
Hemorrhagic	1.7	3.9	6.5	7.9	
Previous Stroke					
Yes	3.4	9.7	13.9	17.9	<0.001
No	2.0	4.3	7.2	7.8	

15.0, Chicago, US)를 사용하였으며 $p < 0.05$ 일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

연구 기간 동안 7일 이내 급성 뇌졸중으로 입원한 환자는 2,246명이었으며, MRI 또는 CT상 상응하는 병변(relevant lesion)이 있는 환자는 2,232명(99.4%)이었다. 이 중에서 중복 입원을 다시 제외한 2,139명이 의도된 연구 대상이었으며, 이 중 추적소실(N=9), 21일 이내 뇌졸중 재발 또는 사망(N=44)을 제외한 총 2,086명(97.5%, 2086/2139)이 최종 분석 대상이 되었다.

환자의 연령은 66.50 ± 12.65 세(평균±표준편차)였고, 65세 이상의 비율이 높았다(59.8%). 남성이 1,236명(59.3%)으로 여성보다 많았으며, 허혈뇌졸중의 비율이 높았다(88.6%). TOAST 분류⁹ 중 큰동맥죽상경화증이 가장 많았으며(39.5%) 혈전용해 시술을 받은 환자는 전체 허혈뇌졸중 환자의 9.9%였다(Table 1).

추적 관찰 기간의 중앙값은 741일, 사분위 범위(interquartile range)는 208일에서 1039일이었다. 관찰 기간 중 152건의 치명적(fatal) 혹은 비치명적(nonfatal) 뇌졸중 재발이 있었으며, Kaplan-Meier법으로 예측한 뇌졸중 재발의 누적 발생률은 3개월 2.3%, 1년 5.5%, 2년 8.6%, 3년 10.0%였다(Table 2). 성별과 64세 미만, 65~74, 75~84, 85세 이상의 4개 연령군, 뇌졸중의 유형, TOAST 분류,⁹ 과거 뇌졸중 병력의 유무에 따라 뇌졸중 재발률을 비교하였다(Table 2, Fig.). 성별과 뇌졸중의

유형에 따라서는 통계적으로 유의한 뇌졸중 재발률의 차이는 없었다. TOAST 분류에서는 심인성색전증과 원인불명에서 3년 누적 재발률이 각각 13.7%와 13.8%로 전반적인 뇌졸중 재발률 10.0%보다 높은 경향이었고, 소동맥폐색은 6.3%로 재발률이 낮았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.087$). 과거 뇌졸중 병력의 유무에 따른 3년 누적 재발률은 17.9%와 7.8%로 뇌졸중 병력이 있는 환자에서 현저하게 재발률이 높았고, 4개의 연령군으로 비교하였을 때에도 연령이 높을수록 재발률이 높았다($p < 0.001$).

고 찰

일개 지역사회 기반 병원에 급성 뇌졸중으로 입원하여 치료를 받은 뇌졸중 환자 2,086명의 1년과 3년 뇌졸중 재발률은 각각 5.5%와 10%였으며, The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)⁵의 13.2%와 24.9%, Perth Community Stroke Study (PCSS)¹⁰의 12.9%와 18.8%, South London Stroke Register⁷의 8%와 14.1%, Northern Manhattan Study (NOMAS)¹¹의 7.7%와 15% 등 과거 지역사회 기반의 연구들과 보고와 비교할 때 재발률이 낮았다(Table 3).

이러한 이유는 다음 몇 가지로 설명할 수 있을 것이다. 첫째, 본 연구는 과거 지역사회 기반의 연구와 달리 단일 병원에 등록되어 있는 환자 기반의 코호트이기 때문에 추적 소실률이 낮았으며 환자나 보호자들이 이차예방에 적극적이었던 점을 들 수 있겠다. 실제로 전화 설문 혹은 의무기록 조사를 통하여, 사망

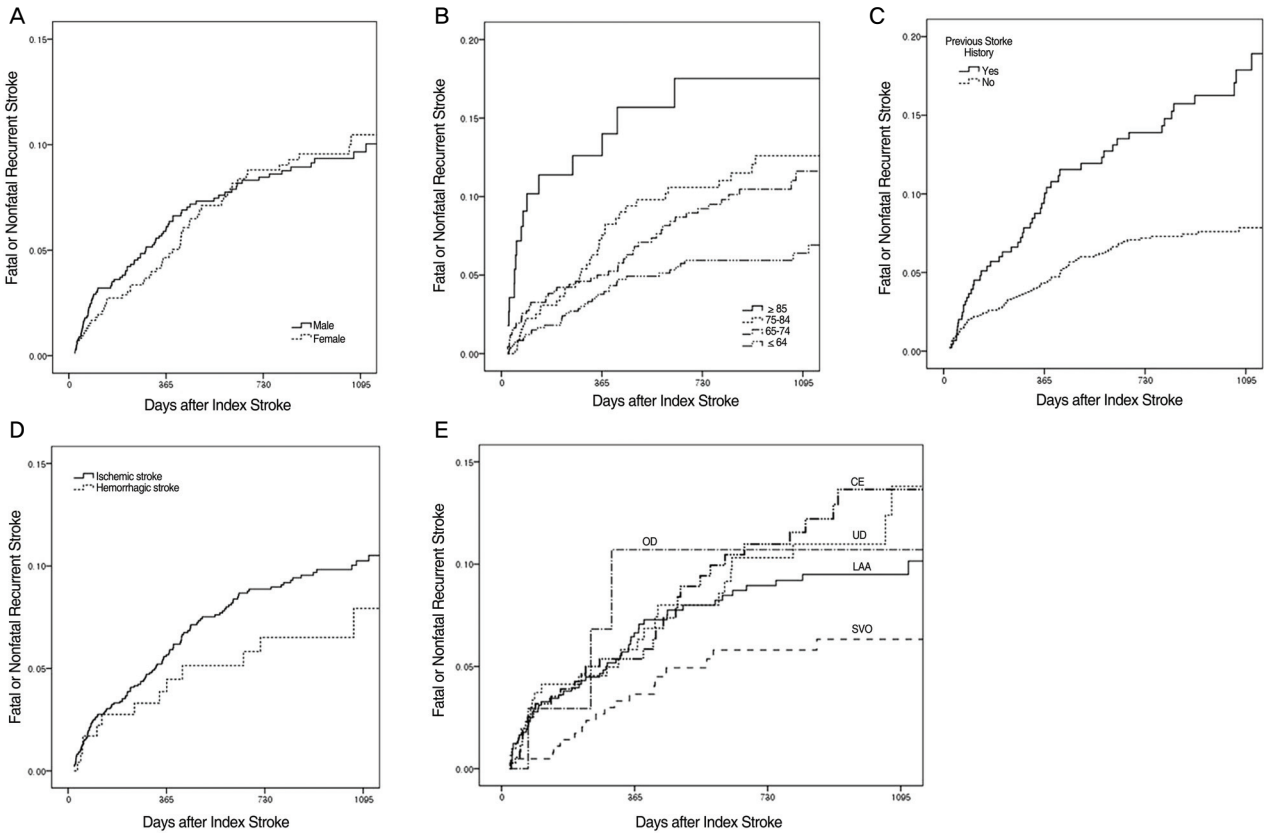


Figure. Kaplan-Meier survival curves comparing risk of nonfatal or fatal recurrent stroke. Cumulative analysis of the primary endpoints shows fatal or nonfatal recurrent stroke rate according to gender (A), age groups (B), previous stroke history (C), type of stroke (D), and TOAST classification (E). LAA; large artery atherosclerosis, SVO; small vessel occlusion, CE; cardioembolism, OD; other determined cause, UD; undetermined cause

환자(N=128)를 제외한 1,958명 중 약 75%가 항혈전제를 복용하고 있다는 결과를 얻을 수 있었다(OCSP의 경우 항혈소판제 복용률은 6%, 항응고제 복용률은 1%였다⁵). 뿐만 아니라, 저자들이 인용한 문헌 중에서 1980년대 이루어진 연구보다 최근 연구일수록 뇌졸중의 재발 빈도가 낮은 것을 알 수 있는데(Table 3), 세대가 변하면서 과거보다 이차예방에 대한 적절한 치료와 함께 위험인자 관리가 잘 되고 있는 것으로 추정할 수 있을 것이다. 둘째, 뇌졸중 재발의 정의가 각 연구마다 조금씩 다른 점이다. 대부분의 연구^{5,7,10}에서 분석의 편의성을 위해 ‘21일 이후 발생한 뇌졸중’이란 정의와 ‘21일 이내 발생한 뇌졸중 가운데 지표 뇌졸중과 명백하게 구분되는 신경학적 증상을 보이는 뇌졸중’이란 정의를 같이 사용하였다. 하지만, 뇌졸중이 재발된 환자가 본원에 내원하지 않는 경우 신경학적 증상에 대해 정확한 정보 수집이 어려워 21일 이후의 시간적 정의만 가져오게 되었다. 따라서, 본 연구에서는 사망 등으로 인해 관찰 기간이 21일 이내인 환자를 제외하였고, 21일 이내에 재발한 경우는 뇌졸

중 재발로 포함하지 않았으므로 실제보다 재발률이 낮게 평가되었을 것이다. 셋째, 연구 대상의 구성이 다른 점을 들 수 있다. 앞서 기술한 과거 4개 연구 대상의 평균 연령이 70대였으며(Table 3), 본 연구에 등록된 환자의 평균 연령이 66세인 점을 고려하면 상대적으로 고령 환자의 비율이 낮다. 그리고, 인종간의 차이와 그에 따른 고위험인자 유병률의 차이를 들 수 있겠다. 저자들이 인용한 외국의 연구 중 가장 뇌졸중 재발률이 낮았던 NOMAS의 고혈압(78.2%)과 당뇨병(43.4%) 유병률¹¹을 비교해도, 각각 61.4%와 27.8%로 빈도가 낮았다(Table 1). 이러한 요인들로 인하여 본 연구의 뇌졸중 재발률이 과거연구보다 낮았을 것으로 생각하였다.

TOAST 분류에 따른 뇌졸중 재발률을 분석하여 보고한 과거 연구는 많지 않으며, 본 연구에서 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 심인성색전이나 원인불명으로 분류된 뇌경색에서 재발률이 높은 경향이 있었다(Fig. E). 보편적으로 색전에 의한 뇌경색이 의심되거나 심인성 원인을 찾지 못할 때 원인불명으로

Table 3. Comparisons of cumulative risks (%) of stroke recurrence within defined time interval between the previous studies and ours

	30 days	0-3 month	0-6 month	6-12 month	0-1 year	1-2 year	2-3 year	0-3 year
A	-	-	8.6	4.6	13.2	6.7	5	24.9
B	-	-	8.8	4.1	12.9	1	4.9	18.8
C	-	2.6	-	-	8	-	-	14.1
D	1.5	-	-	-	7.7	-	-	15
E	-	2.3	-	-	5.5	3.1	1.4	10
A	Oxfordshire ⁵		Community (105,000) based 1st-stroke patient (n=675) Male; 47%, Mean age; 72 Follow-up period; 2~6.5 years Ischemic stroke; 80%, Hemorrhagic stroke; 20%					
B	Perth Community ¹⁰		Community (138,708) based 1st-stroke patient (n=370) Male; 53%, Mean age; 73±13 Follow-up period; 5 years (median) Ischemic stroke; 73%, Hemorrhagic stroke; 14.3%, Unknown; 12.7%					
C	South London Stroke Register ⁷		Population (234,533) based 1st-stroke (n=1,626) Male; 48.7%, Mean age; 71.4±14.2 Follow-up period; 432 days, 32 to 1090 (median, interquartile range) Ischemic stroke; 71.8%, Hemorrhagic stroke; 14.6%, Unknown; 13.6%					
D	NOMAS (2006) ¹¹		NOMAS cohort, >40 year-old, 1st- ischemic stroke (n=655) Male; 44.6%, Mean age; 69.7±12.7 Follow-up period; 4 years (median) Ischemic stroke; 100%					
E	SNUBH Cohort		Seoul National Univ. Bundang Hospital Cohort Single hospital based cohort, acute stroke (n=2,086) Male; 59.3%, Mean age; 66.5±12.65 Follow-up period; 741 days, 208 to 1039 (median, interquartile range) Ischemic stroke; 88.6%, Hemorrhagic stroke; 11.4%					

분류되는 경우가 많다는 것을 고려하면, 원인불명의 뇌경색에서 재발률이 높은 것은 색전뇌경색의 재발률이 반영된 것으로 추정된다. 독일의 연구¹²에서 심인성색전에 의한 2년 뇌졸중 재발률이 22%로 가장 높았으며 소동맥폐색은 11%로 재발률이 낮았다. 뇌출혈과 뇌경색의 재발률의 차이는 통계적 의미를 부여하기 어려운데, 이는 뇌경색보다 뇌출혈 환자의 수가 적고, 신경과에 입원한 뇌출혈 환자만을 대상으로 하여 상대적으로 증상이 심한 뇌출혈 환자들이 배제되었을 우려가 높기 때문이다. 연령에 따른 재발률은 확실한 차이가 있었는데 이러한 양상들은 과거 외국연구들과 유사한 결과이다.^{5,7,10,11}

본 연구의 제한점으로 단일기관(single center) 기반의 연구라는 점과 뇌졸중 재발률을 조사하는 방식에서 후향적 방법과 전향적 방법이 섞여 있는 점을 들 수 있겠다. 이를 보완하기 위하여 의무기록을 같이 조회하였으며, 통계청사망원인원시자료를 이용하여 추적 소실을 최소화하려고 노력하였으나, 외래에서 통원치료를 받지 않아 의무기록이 없고 입원 날짜가 오래 전인 경우 전적으로 전화 응답자의 기억에 의존해야 하는 등 정보 수집의 제한에 따른 바이어스가 있을 가능성은 인정해야 할 것이다.

뇌졸중에 이환된 환자와 보호자는 뇌졸중 재발을 항상 두려워하며, 담당 의사로부터 예방에 대한 조언과 정보를 얻기 원한다.⁵ 그러므로, 자신이 진료하는 환자들의 뇌졸중 재발률을 파

악하고, 환자에게 이차예방을 하도록 하였을 때 얼마나 재발률을 낮출 수 있는가에 대한 정보를 환자에게 제공하는 것은 뇌졸중 환자를 진료하는 의사들에게 있어서 매우 중요한 일일 것이다. 하지만, 실제 아시아권에서는 이에 대한 연구가 발표되지 못하고 있다. 본 연구의 고찰을 준비하는 과정에서 2008년 10월부터 11월 사이에 PubMed, KoreaMed, MEDLIS, 국회도서관의 인터넷 검색을 통해 체계적인 문헌 검색을 하였는데, 주제어는 한국어 검색의 경우 뇌졸중, 재발 등 2개의 단어로 조합하여 검색하였고, 영문 검색의 경우 Stroke, Recurrence, Outcome을 각각 조합하여 검색하였으나 국내는 물론 아시아권에서조차 뇌졸중 환자 코호트의 뇌졸중 재발률을 조사한 연구를 찾기 못하였다. 따라서, 향후 국내에서도 재발을 포함한 뇌졸중 환자의 장기 예후에 관하여 다기관(multicenter) 혹은 지역사회 기반의 대규모 코호트 연구가 시급한 것으로 판단하였다.

REFERENCES

- Mohr JP CD, Grotta JC, Weir B, Wolf PA. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 4 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004;42.
- Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-634.

3. Shin DH, OY Bang. Mechanisms of Recurrence in Subtypes of Ischemic Stroke: A Hospital-based Follow-up Study. *J Korean Neurol Assoc* 2005; 23:158-164.
4. Shin DS, Song MK, Lee SM, Choi SM, Kim BC, Kim MK, et al. Factors Determining the Severity of Recurrent Stroke. *Korean J Stroke* 2002; 4:30-35.
5. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994;25:333-337.
6. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50:208-216.
7. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34:1457-1463.
8. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989;20:1407-1431.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
10. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;29:2491-2500.
11. Dharmoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006;66:641-646.
12. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-2740.