

İskemik Vasküler Olay Alt Tiplerinde Nörolojik Kötüleşme Nedenleri

Talip Asil, Ufuk Utku, İlkay Uzunca, Özlem Birgili

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Bilimsel Zemin: İskemik stroklu hastaların bir kısmının klinik tabloları hastaneye yatışlarından itibaren bir çok sebebe bağlı olarak kötüleşmektedir. Bunların başlıcaları: ilerleyici inmeye bağlı veya serebral ödem artışına bağlı nörolojik nedenler ve başta infeksiyon olmak üzere çeşitli metabolik veya kardiyopulmoner kaynaklı sistemik nedenlerdir.

Amaç: Bu çalışmada iskemik stroklu hastalarda nörolojik olarak klinik tabloyu bozan nedenler, bunların değişik strok subtiplerindeki sıklığı, bu nedenlerin strok etyolojisi ve risk faktörleri ile ilişkisi incelendi.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde 1 yıl içinde tedavi görmüş 268 iskemik stroklu hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar içerisinde nörolojik defisitte artış olanlar; ilerleyici inmeye bağlı veya serebral ödeme bağlı nörolojik kötüleşme gösterenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İlk 5 gün içinde Scandinavian Stroke skalasının (SSS) motor itemlerinde 2 puanlık azalma olan hastalar ilerleyici inme olarak değerlendirilirken, serebral herniasyonun klinik ve radyolojik bulguları izlenen hastalar ise diğer gruba oluşturdu. Hastaların Oxfordshire Community sınıflamasına (OCSP) göre strok subtipleri, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kriterlerine göre etyolojileri ve risk faktörleri 2 grupta ayrı ayrı incelendi.

Bulgular: 44 hastada (%16) ilk 5 gün içinde motor defisitte artış saptandı. İlerleyici inme görülme sıklığı açısından iskemik strok subtipleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ancak etyolojilerine göre büyük damar hastalarında, kardiyembolik stroklardan ($p<0,05$) ve küçük damar hastalarından ($p<0,05$) daha fazla ilerleyici inme izlenmekteydi. İlerleyici inme olan hastalarda diğerlerine göre açlık kan şekeri ($146.7\pm 65.6\text{mg/dl}$, $131.5\pm 51.5\text{mg/dl}$ $p<0.05$) ve

hematokrit değerleri (41.1 ± 6.6 , 38.8 ± 5.7 $p<0.05$) daha yüksek bulundu. Tamamı Total anterior sirkülasyon infarktı (TACI) olan 36 (%13) hastada serebral ödeme bağlı klinik kötüleşme görüldü. Bu hasta grubunda küçük damar hastalığına bağlı iskemik strok görülmezken büyük damar hastaları ve kardiyembolik stroklar arasında serebral ödeme bağlı kötüleşme görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Serebral ödeme bağlı kötüleşmelerin, ilerleyici inmelere bağlı motor defisit artışından daha geç ortaya çıktığı görüldü (ortalama 79.2 ± 93.1 ve 42 ± 33.7 saat $p<0.001$).

Sonuç: İskemik stroklu hastaların klinik durumlarında ortaya çıkan kötüleşmenin öncelikle nedeninin saptanması, kötüleşmeye yol açan faktörlerin ortaya konması ve uygun tedavinin yapılması mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önem taşımaktadır.

ABSTRACT

Reasons of Neurological Deterioration in Ischemic Stroke Subtypes

Background: Some patients with stroke clinical deterioration because of many reasons since they admitted in hospital. Main reasons of this condition are related to stroke progression raised cerebral edema, infection metabolic and cardiopulmonar disorders.

Objective: In this study reasons of neurological deterioration in patients with ischemic stroke, frequency of these reasons in different subtypes of stroke, relationship between these reasons and etiology, risk factors of stroke are investigated.

Material and Methods: 268 patients with ischemic stroke, admitted to our clinic were requirited to study. Patients were divided into two groups who were

Anahtar Kelimeler: iskemik strok, klinik kötüleşme, alt tipler

Yazışma Adresi: Talip Asil
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 22030 Edirne
Tel: 0284 235 76 41-4512 talip_asil@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 10.12.2003

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 17.12.2003

*Bu araştırma 39.Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

presented with clinical deterioration: 1- related to progression of stroke 2- related to raised cerebral edema. The patients, showed two points decrease according to Scandinavian Stroke Scale were assumed as stroke progression. The second group included the patients with clinical and radiological findings of cerebral herniation. Stroke subtypes of patients were investigated according to Oxfordshire Community Classification and etiology of stroke were evaluated according to Bamford criteria. Univariate analyses were used to neurological deterioration that were associated with risk factors, etiology and stroke subtypes.

Findings: Increased motor deficits was established in 44 (%16) patients within the first five days. There was no significant difference between the ischemic stroke subtypes from the point of view and frequency of stroke progression. However, large vessel diseases were much observed than cardioembolic strokes and small vessel diseases. There was no statistically significant difference for deterioration due to cerebral edema between the patient with large vessel disease and cardioembolic stroke but deterioration related to cerebral edema was no observed in the patients with small vessel disease. Serum glucosis (146.7 ± 65.6 mg/dl, 131.5 ± 51.5 mg/dl $p < 0.05$) and hematocrite (%41.1 \pm 6.6, %38.8 \pm 5.7 $p < 0.05$) levels of patients with stroke progression were higher than others. It was shown that deterioration due to cerebral edema appeared later than increasing of motor deficits due to stroke progression görüldü (mean 79.2 \pm 93.1 and 42 \pm 33.7 hour $p < 0.001$).

Conclusion: In patients with ischemic stroke, it is important to know the factors causing clinical deterioration for preventing mortality and morbidity.

Keywords: ischemic stroke, subtypes, stroke outcome, deterioration

GİRİŞ

Akut iskemik stroklu hastalarda karşılaşılan en ciddi klinik sorunlardan birisi, strok başlangıcından itibaren ilk birkaç gün içerisinde nörolojik klinikte ilerleme veya kötüleşme görülmesidir. İskemik stroklu hastalarda erken dönemde kolleteral dolaşımın yetersizliği, perfüzyonun sağlanamaması, rekanalizasyonun gerçekleşmemesi gibi bir takım intraserebral faktörler hastaların nörolojik kliniğinin bozulmasına yol açabilir⁽¹⁾. Bununla birlikte vücut ısısı, kan şekeri düzeyi, diabet hikayesi, kan fibrinojen seviyesi, arteriyel kan basıncı gibi sistemik faktörlerinde erken dönemde iskemik stroklu hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde etkili olabilecekleri bildirilmiştir^(2,5).

Akut iskemik stroklu hastalarda erken dönemde klinik durumda kötüleşme olması ortalama %12 ile %45 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir^(6,7). Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda, genellikle iskemik stroklu hastalarda klinik kötüleşme görülme sıklığı ve şiddeti ile birlikte klinik kötüleşmeyi etkileyen faktörler incelenmiştir^(2,3,4,5,6). Bununla birlikte farklı iskemik strok subtiplerinde ortaya çıkan nörolojik kötüleşmeyi inceleyen yayınlar da bulunmaktadır⁽⁸⁾. Biz bu çalışmada iskemik stroklu hastalarda nörolojik kötüleşme nedenlerini, bunların değişik strok subtiplerindeki sıklığını, bu nedenlerin strok etyolojisi ve risk faktörleri ile olan ilişkilerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 1 Temmuz 2001- 30 Haziran 2002 tarihleri arasında, strok başlangıcından itibaren ilk 24 saat içerisinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine başvuran, 268 iskemik stroklu hasta alındı. Hastaların tamamına ilk başvurularında kranyal beyin tomografisi (BT) çekilerek intraserebral hemorajiler dışlandı. Çalışmaya alınan hastaların tamamı bir nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi ve her bir hastanın iskemik strok subtipi Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)⁽⁹⁾ sınıflandırmasına göre total anterior sirkülasyon infarktı (TACİ), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACİ), posterior sirkülasyon infarktı (POCİ) veya laküner infarkt (LACİ) olmak üzere saptandı. Hastaların strok etyolojilerini tespit etmek için ekstrakranyal damarları değerlendirmek amacı ile karotis Doppler, intrakranyal damarları değerlendirmek amacı ile manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve/veya transkranyal Doppler, kardiyoemboli varlığını göstermek amacı ile elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi tetkikleri yapıldı. Bu tetkikler sonucunda hastaların strok etyolojileri Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)⁽¹⁰⁾ kriterlerine göre büyük damar aterotrombozu, küçük damar hastalığı, kardiyoemboli ve sınıflandırılmayan grup olmak üzere 4 farklı gruba ayrıldı.

Hastaların yaş ve cinsiyetleri, kliniğimize başvurduklarında elde edilen sistolik ve diastolik kan basınçları, özellikle diabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi varlığı, iskemik kalp hastalığı öyküsü olmak üzere risk faktörleri ayrı ayrı kaydedildi. Hastalar, insülin veya oral antidiyabetik kullanıyorlarsa veya açlık kan şekerinin 140 mg/dl'nin ya da tokluk kan şekerlerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması halinde diyabetik, antihipertansif ilaç kullanıyorlarsa yada en az iki arteriyel tansiyon ölçümünde 160/90 mmHg'nin üzerinde değerlerin elde edilmesi halinde hipertansif olarak kabul edildi. Daha önceden tanı almış ve kolesterol düşürücü alan veya uygun diyetle en az 8 saatlik açlıktan sonra ölçülen kan kolesterol düzeyi 160 mg/dl üzerinde bulunan hastalar hiperkolesterolemik olarak kabul edildi. Tüm hastaların hematokrit, hemoglobin, kolesterol düzeyleri kaydedilirken, infarktın MRG veya BT'deki yerleşimleri saptandı.

Hastalar nörolojik defisitte artış görülenler ve görülmeyenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Nörolojik defisitte artış olanlar; ilerleyici inmeye bağlı veya serebral ödeme bağlı nörolojik defisitte artış gösterenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İlk 5 gün içinde Scandinavian Stroke skalasının (SSS)⁽¹¹⁾ motor itemlerinde 2 puanlık azalma olan hastalar ilerleyici inme olarak değerlendirilirken, serebral herniasyonun klinik ve radyolojik bulguları izlenen ve SSS'nin bilinçle ilgili itemlerinde

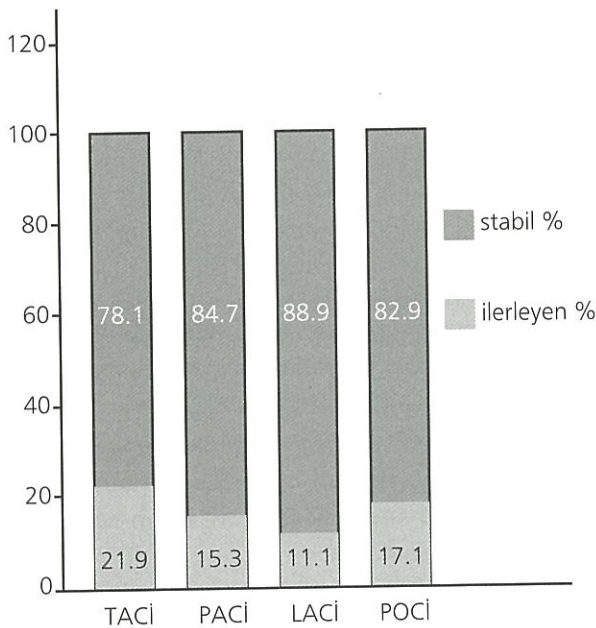
2 puanlık düşüş görülen hastaların ise serebral ödeme bağlı olarak klinik kötüleşme gösterdikleri kabul edildi. Her iki sebeple nörolojik defisitlerinde artış gösteren hastaların OSCP sınıflamasına göre strok subtiplerine dağılımları ve TOAST kriterlerine göre strok etyolojilerindeki farklılıklar kaydedildi.

Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilirken, grupların karşılaştırılmasında 'chikare' veya 'independent t' testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

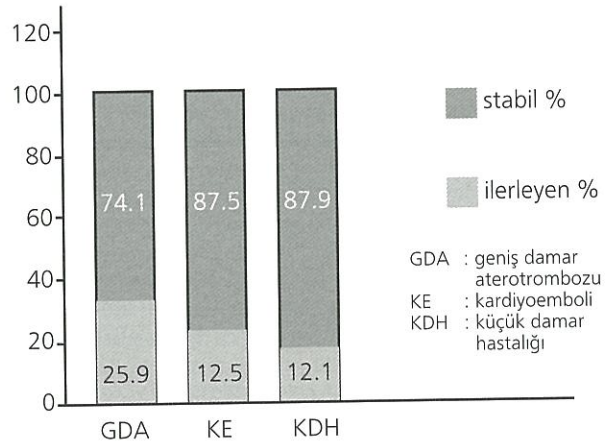
Kliniğimize yakınmalarının başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran 268 iskemik stroklu hasta çalışmaya alındı. Hastaların 145'i (%54.1) erkek ve yaş ortalamaları 66.1 ± 11.3 olarak bulundu. OSCP sınıflamasına göre hastaların 64'ü TACİ (% 23.9), 59'u PACİ (% 22), 63'ü LACİ (%23.5) ve 82'si POCİ (% 30.5) olarak değerlendirildi. Toplam 44 hastanın (%16) SSS skalasının motor itemlerinde ilk 5 gün içinde 2 puanlık azalma saptandı ve ilerleyici inme olarak değerlendirildi. İlerleyici inme olarak değerlendirilen hastaların 14'ü (%31.8) TACİ, 9'u PACİ (%20,4), 7'si (%15.9) LACİ, 14'ü (%31.8) POCİ olarak değerlendirildi. TACİ'li hastaların %21.9'unda ilk 5 gün içinde motor defisitte artış

Şekil 1. Farklı strok subtiplerinde motor defisitte artış görülme sıklığı



izlenirken, PACİ'li hastaların %15.3'ünde, LACİ'li hastaların %11.1'inde, POCİ'li hastaların ise %17.1'inde ilk 5 gün içinde motor defisitte artış izlendi. OSCP sınıflandırmasına göre strok subtipleri arasında ilk 5 gün içinde motor defisitte artış açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 1).

Şekil 2. Farklı strok etyolojilerinde motor defisitte artış görülme sıklığı



Çalışmaya alınan 268 iskemik stroklu hasta TOAST kriterlerine göre etyolojilerine göre sınıflandırıldığında 88 (%32) hastada kardiyoemboli, 58 (%21) hastada geniş damar atero-trombozu, 91 (%30) hastada küçük damar hastalığı saptandı. 31 (%11) hastanın ise strok etyolojisi tespit edilemedi. Geniş damar aterotrombozu olan 58 hastanın 15'inde (%25.9) ilk 5 gün içerisinde motor defisitte artış saptanırken, kardiyoembolik stroklu 88 hastanın 11'inde (%12.5), küçük damar hastalığı olan 91 hastanın 11'inde (%12.1) ilk 5 gün içerisinde motor defisitte artış olduğu görüldü (Şekil 2). Motor defisitte artış olan 7 hastanın ise strok etyolojisi tespit edilemedi. Geniş damar aterotrombozlu hastalarda, kardiyoembolik stroklardan ($p < 0.05$) ve küçük damar hastalarından ($p < 0.05$) daha fazla ilerleyici inme olduğu görüldü. İlerleyici inme olan hastaların açlık kan şekerleri (146.7 ± 65.6 mg/dl, 131.5 ± 51.5 mg/dl $p < 0.05$) ve hematokrit değerleri (%41.1 \pm 6.6, %38.8 \pm 5.7 $p < 0.05$) diğerlerine göre daha yüksek bulundu.

Tamamı TACİ olan 36 (%13) hastada serebral ödeme bağlı klinik kötüleşme olduğu görüldü. Serebral ödem nedeniyle klinik kötüleşme gösteren hastaların 14'ünün (%39) etyolojisinde büyük damar aterotrombozu, 8'inin (%22) etyolojisinde ise kardiyoemboli saptandı. 14 (%39) hastanın ise etyolojisi saptanamadı. Bu hasta grubunda küçük damar hastalığına bağlı iskemik strok görülmezken, geniş damar aterotrombozu olan hastalar (%15) ve kardiyoembolik stroklar (%13) arasında serebral ödeme bağlı kötüleşme görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Serebral ödeme bağlı kötüleşmelerin, ilerleyici inmelere bağlı motor defisit artışından daha geç ortaya çıktığı görüldü (ortalama 79.2 ± 93.1 ve 42 ± 33.7 saat $p < 0.001$).

TARTIŞMA

Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda akut iskemik stroklu hastalarda erken dönemde %12 ile %42 arasında değişen oranlarda klinik durumun kötüleşme gösterdiği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Nörolojik kötüleşme kriterleri için National Institutes of Health Stroke Skalası (NIHSS), Canadian Neurological Scale (CNS), Rankin skalası (RS) veya SSS skalaları kullanılmıştır^(3,4,6,8). Yine farklı yayınlarda strok başlangıcından itibaren hastanın çalışma yapılan merkeze başvuru süresi ve defisit artış süresi için farklı inklüzyon kriterleri kullanılmıştır^(3,4,6,8). Bizim çalışmamızda 1 yıllık bir süre içinde yakınmaların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde kliniğimize başvuran hastalar çalışmaya alındı ve 5 gün içinde SSS skalasının motor itemlerinde 2 puanlık azalma olan hastalar ilerleyici inme olarak değerlendirildi. Çalışmamızda ilerleyici inmelerin tüm akut iskemik stroklu hastaların % 16'sını oluşturduğu görüldü. 941 iskemik stroklu hastanın alındığı Steinke ve ark. tarafından yapılan çalışmada ilk 5 gün içinde hastaların % 23.9'unda motor defisit artış görüldüğü bildirilmiştir⁽¹²⁾. Tei ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %25.7'sinde nörolojik klinikte kötüleşme olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁾. Aynı çalışmada TACİ'li hastalarda %41.9, PACİ'li hastalarda % 6.3, LACİ'li hastalarda %26.2 ve POCİ'li hastalarda ise % 21.7 oranında motor defisit artış görüldüğü bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise TACİ'li hastaların %21.9'unda ilk 5 gün içinde motor defisit artış izlenirken, PACİ'li hastaların %15.3'ünde, LACİ'li hastaların %11.1'inde, POCİ'li hastaların ise %17.1'inde ilk 5 gün içinde motor defisit artış izlendi.

Grau ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iskemik strokların %20.9'unun geniş damar aterotrombozu, %25.6'sının kardiyoembolizm, %20.5'inin ise küçük damar hastalığı sonucunda geliştiği bildirilmiştir⁽¹³⁾. Bizim çalışmamızda %32 hastada kardiyoemboli, %21 hastada geniş damar aterotrombozu, %30 hastada küçük damar hastalığı saptandı. Alexandrov ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada geniş damar aterotrombozu olanlarda ve kardiyoembolik kaynaklı stroklarda nörolojik kliniğin küçük damar hastalarına oranla daha kötü seyrettiği bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Bizim çalışmamızda geniş damar aterotrombozu olanlarda motor defisit artışı kardiyoembolik hastalara ve küçük damar hastalığı olanlara oranla daha fazla görülürken serebral ödeme bağlı klinik kötüleşme açısından geniş damar aterotrombozu olan hastalarla kardiyoembolik kaynaklı strok geçiren hastalar arasında bir fark izlenmediği görüldü.

Özellikle glutamat gibi eksitator aminoasitlerin plazmadaki konsantrasyonlarında artış olmasının iskemik infarktlarda motor defisit artış ile ilgisi olduğu

bilinmektedir⁽¹⁵⁾. Aynı şekilde son zamanlarda laküner infarktlarda da eksitator aminoasitlerin salınımının artışının ve inflamasyonun tetiklediği hasarın motor defisitte ilerlemeye yol açtığı ileri sürülmüştür^(16,17). İnflamasyonu ve eksitator aminoasit salınımını serebral kan akımındaki değişikliklerin tetiklediği düşünülürse hematokrit artışı ve diyabet varlığı bu açıdan risk faktörü olabilir. Bizim çalışmamızda da motor defisitte artış izlenen hastalarda, diğer hastalara göre hematokrit ve açlık kan şekeri değerleri daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak bu çalışma göstermiştir ki iskemik stroklu hastalarda nörolojik klinikte kötüleşmeye neden olan farklı etkenler bulunmaktadır. Strokun subtipi ve etyolojisi bu kötüleşmeye sebep olan etkenleri etkilemektedir. Özellikle TACİ ve POCİ olarak tanı alan hastalarda ilerleyen saatlerde kliniğin daha kötüye gitmesi sözkonusu olabileceğinden klinisyenin özellikle dikkatli olması gereklidir. Böyle bir durumda hastanın kliniğini etkileyen faktörlerin saptanması hastaya doğru ve etkili tedavi yapılabilmesinin öncelikli şartıdır.

KAYNAKLAR

1. Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, Sacchetti ML, Salerno A, Argentino C, Solaro M, Fieschi C. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients: A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1998;29:1144-1148
2. Davalos A, Toni D, Lweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J; for the ECASS Group. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: Potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I). *Stroke* 1999;30:2631-2636
3. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, Pozzilli C, Fieschi C. Progressive neurological deficit secondary to acute ischemic stroke: A study on predictability, pathogenesis and prognosis. *Arch Neurol*. 1995;52:670-675
4. Davalos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M. Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1997;7:64-69
5. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994;344:156-159
6. Röden-Jüllig A. Progressing stroke: epidemiology. *Cerebrovasc Dis*. 1997;7(suppl 5):2-5
7. Toni D. Predictors of stroke deterioration. *Cerebrovasc Dis*. 1997;7(suppl 5):10-13
8. Tei H, Uchiyama S, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 2000;31:2049-2054
9. Bamford J, Sandercock P, Dennis P, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526
10. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of acute ischemic stroke definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35-41

-
11. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke—background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke* 1985 Sep-Oct;16(5):885-90.
 12. Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke* 2002;33:1510-1516
 13. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brant T, Hacke W, Diener HC on behalf of the German stroke data bank collobarators. Risc factors, outcome and treatments in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566
 14. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin S, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia
 15. Davalos A, Castillo J, Marrugat J, Fernandez RJM, Armengou A, Cocabulos P, Rana R. Body iron stones and early neurologic deterioration in acute cerebral infarcdition. *Neurology*. 2000;54
 16. Seretsa J, Leira R, Castillo J, Pustiar JM, Castellanos M, Davalos A. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions: The role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. *Stroke*. 2001;32:1154-1162
 17. Castellanos M, Castillo J, Gareia MM, Leira R, Seretsa J, Davalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarction: A potential therapeutic target. *Stroke*. 2002;33:102-107