

승모판협착증 환자에서 뇌경색발생의 예측인자

영남대학교 의과대학 내과학교실

김형준 · 김 웅 · 이종석 · 홍그루 · 박종선 · 신동구 · 김영조 · 심봉섭

The Predictors of Cerebral Infarction in Mitral Stenosis

Hyung Jun Kim, Woong Kim, Jong Suk Lee, Gue Ru Hong
Jong Seon Park, Dong Gu Sin, Young Jo Kim, Bong Sup Shim

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

- Abstract -

Background: Systemic embolism, especially, cerebral infarction is one of the most important complications in patients with mitral stenosis. The authors analyzed the some factors that could predict the development of cerebral infarction in cases of mitral stenosis and propose preventive therapeutic measures.

Methods: Retrospective study of 127 patients with rheumatic mitral stenosis was performed by analyzing their medical records for transthoracic(TTE) or transesophageal echocardiography(TEE) over a 12 months period. The patients were divided into two groups according to the presence (Group I: n=26, age: 55±13 years) or absence (Group II: n=101, age: 48.5±13 years) of cerebral infarction. No significant difference was observed between the two groups with respect to sex and functional class.

Results: Patients in group I were older (55.0±13 vs 48.5±13;p<0.05), had more dilated left atrial size(5.10±0.48 vs 4.81±0.70;p<0.05) and smaller mitral surface area(1.01±0.39 vs 1.21±0.45;p<0.05). In Group I, the incidence of atrial fibrillation(22 out of 26 vs 57 out of 101;p<0.05) and spontaneous left intra-atrial contrast phenomenon(22 out of 26 vs 44 out of 101;p<0.05) was more frequently observed. On multivariate analysis, atrial fibrillation and anticoagulant therapy were the independent predictive factors.

Conclusion: Age, left atrial dilatation, the severity of mitral stenosis, the presence of spontaneous contrast, and especially the presence of atrial fibrillation are the main predictive factors of the development of cerebral infarction in mitral stenosis. Patients presenting one or several of these factors may benefit from prophylactic anticoagulant treatment.

Key Words: Mitral stenosis, Cerebral infarction, Predictors

서 론

전신 색전증은 수 년간 추적관찰한 류마티스성 심장질환환자의 9-49%, 평균적으로 15-20%에서 발생하며(Easton 등, 1980), 승모판 협착증의 치료로 수술적인 방법이 도입되기 전에는 20%의 환자에서 심각한 혈전 및 색전증이 합병하였으며, 이중에 10-15%가 사망하였다(Neilson 등, 1978). 최근 중증 승모판 협착증의 치료 방법으로 비수술적 방법인 경피적 경혈관 승모판 확장 성형술(Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty : PMV)이 보편화 되는 추세이나 치명적인 합병증인 전신 색전증이 4%(Kulick 등, 1990)의 빈도로 발생하며, 특히 뇌경색 등 치명적인 뇌혈관질환의 발생으로 승모판 협착증을 가진 환자의 사망률과 이환률에 많은 영향을 미침에 따라 시술 전 전신 색전증의 예측이 중요할 것으로 생각된다(Easton 등, 1980). 승모판 협착증에서 혈전 및 색전증에 관계되는 임상 및 초음파 지표들은 승모판구의 면적, 좌심방의 크기, 좌심실의 구혈율, 좌심방의 구혈율 등(Danel 등, 1988; Braunwald 등, 1992)이 보고되고 있으며 보고자마다 약간의 다른 결과들이 보고되고 있는 실정이고 진단 방법에서도 차이가 있다.

저자들은 경흉부 및 경식도 심초음파를 시행한 류마티스성 승모판 협착증 환자를 대상으로 임상 및 심초음파 지표를 분석하여 승모판 협착증 환자에 있어 전신 색전증 특히, 뇌혈관질환의 예측인자를 알아 봄으로써 향후 예방 및 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 1999년 3월까지 영남대학교 의과대학 부속병원에 내원하여 경흉부 및 경식도 심초음파를 시행한 승모판 협착증 환자 중 1년이상 경과 관찰된 127명의 환자를 대상으로 하였고, 뇌경색은 갑작스런 신경학적 손상 및 의식 소실이 발생한 경우에 뇌단층촬영 및 뇌자기공명영상을 시행하여 진단하였다. 뇌경색 외의 전신 색전증(신경색; renal infarction, 하지 혈관 경색; political a occlusion 등)은 제외하였다. 임

상적 변수로 나이, 성별, 심방세동, 고혈압, 항응고제나 아스피린의 사용, 심부전의 정도(functional class)로 7개의 변수를 평가하였다(표 1).

Table 1. Clinical and echocardiographic variables in 127 patients with mitral stenosis

Variables	Value
Clinical variables:	
Mean age±SD(yr)	49.85±13.56
Female(%)	71.7
Hypertension(%)	3.9
Atrial fibrillation(%)	62.2
Sig CHF*(%)	31.5
Anticoagulation(%)	41.7
Aspirin(%)	14.2
Echocardiographic variables:	
Mean mitral area±SD*(cm ²)	1.17±0.45
Mean left atrial diameter±SD(cm)	4.87±0.67
Left atrial thrombus(%)	15.7
Left atrial smoky echoes(%)	52
Mitral regurgitation grade 2-3(%)	17.4
Mean ejection fraction(%)	60.1

*Sig CHF: significant congestive heart failure, referring to New York Heart Association classes 3 and 4; significant=more than mild degree.

+SD: standard deviation

대상환자 모두에서 1995년 1월부터 1997년 8월까지는 Hewlett-Packard사 SONOS 1000의 2.5MHz 탐촉자를, 그 이후부터는 ACUSON사 SEQUOIA의 3MHz 탐촉자를 이용하여 경흉부 심초음파도를 시행하였고, 경식도 심초음파도는 일부 환자에 대해서 1995년 1월부터 1997년 8월까지의 Hewlett-Packard사 SONOS 1000의 5MHz 탐촉자를, 그 이후부터는 ACUSON사 SEQUOIA의 5MHz 탐촉자를 이용하여 검사 전에 환자에서 연하 곤란 등의 병력이 없음을 확인한 후 4시간 정도 금식한 다음에 10% lidocaine용액으로 인두 마취하여 시행하였다. 심초음파 변수로 좌심방크기(Left atrial size in end systole), 심박출량, 승모판구 면적, 승모판 역류정도, 좌심방 혈전, 자발에코영상(spontaneous echo contrast) 6개의 변수를 평가하였다(표 1). 좌심방 크기는 parasternal longaxis view에서 M-mode 심초음파로 수축기말에 측정하

Table 2. Clinical and echocardiographic comparison in cerebral infarction(Group I) and non-cerebral infarction(Group II)

	Group I(N=26)	Group II(N=101)	P-Value
Age(yr)	55.0±13.8	48.5±13.2	0.027
Female(%)	20(77%)	71(70%)	NS
Af(%)	22(84%)	57(56%)	0.008
Hypertension(%)	1(3%)	4(4%)	NS
Anticoagulation(%)	6(23%)	45(44%)	0.046
Aspirin(%)	4(15%)	14(14%)	NS
LA size(cm)	5.10±0.48	4.81±0.70	0.047
EF(%)	57.9±13.5	60.7±14.2	NS
MVA(cm ²)	1.01±0.39	1.21±0.45	0.041
MR grade	0.69±0.78	0.66±0.82	NS
SEC	22(85%)	44(45%)	<0.001

Af, atrial fibrillation ; LA size, left atrium size ; EF, ejection fraction
 MVA, mitral valve area ; MR grade, mitral regurgitation grade
 SEC, spontaneous echo contrast; NS, non-specific

였고, 승모판구 면적은 2D 심초음파로 planimetry로 측정하였고 2D 심초음파로 만족할만한 결과를 얻지 못한 경우 입력반감기(pressure half-time(T1/2): mitral valve area(cm²)=220/T1/2ms)를 이용하였다.

통계학적 분석은 SAS(Statistical Analysis System)를 이용하여 P값이 0.05 미만인 경우를 유의 있는 차이로 판정하였고, 임상적, 심초음파 지표들은 independent T test나 Chisquare test 등으로 비교하였고, 통계학적으로 유의한 예측인자는 Multivariate logistic regression분석을 이용하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

전체 대상군 127명의 평균 연령은 50±13세이며, 대상군 중 남자가 36명(28%)이었고 남녀간의 임상적 특징 및 심초음파소견상 통계적인 유의성은 없었다. 임상적으로 심방세동이 79명(62%), NYHA(New York Heart Association) class 3 이상인 심부전은 40명(31.5%)이었고, 평균 승모판구면적은 1.17±0.45cm²였다. 좌심방 혈전은 전체 대상군중 20명(15.7%)에서 관찰되었고 뇌경색증은 26명(20.5%)에

서 관찰되었으며, 53명(41.7%)에서 항응고제(coumadin)를, 18명(14.2%)에서 아스피린을 복용하였다(표 1).

2. 뇌경색발생 유무간의 임상적 소견

뇌경색군과 비뇌경색군간의 성별에 있어서는 두 군간의 통계학적인 유의한 차이는 없었으나 연령에 있어서는 뇌경색군에서 유의하게 높았으며(뇌경색군: 평균 55세, 비뇌경색군: 평균 48.5세, p=0.027). 비뇌경색군에 비해 뇌경색군에서 심방세동의 빈도가 유의하게 높았으며(뇌경색군: 84%, 비뇌경색군: 56%, p=0.008), 항응고제 사용빈도가 낮은 경향(뇌경색군: 23%, 비뇌경색군: 44%)을 보였으며, 고혈압 유무나 아스피린의 사용은 두 군간의 별 차이가 없었다(표 2).

3. 뇌경색발생 유무간의 초음파적 소견

뇌경색군이 비뇌경색군에 비하여 좌심방 크기가 유의하게 증가 되어 있었으며(5.10±0.48 vs 4.81±0.70; p=0.047). 승모판구 면적이 유의하게 감소되었고(1.01±0.39 vs 1.21±0.45; p=0.041), 좌심방의 자발에코영상이 유의하게 많이 관찰되었다(22명/26명 vs 44명/101명). 심실 구혈율이나 승모판 역류의 정도는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(표 2).

4. 승모판협착증 환자에서 뇌경색발생의 예측인자

표 2에 열거한 유의있게 의미있는 변수들을 Multivariate logistic regression 분석결과 통계학적으로 유의한 예측인자는 심방세동(Relative risk=7.69, P<0.001)과 항응고제치료(Relative risk=0.23, P<0.001) 이었다(표 3).

Table 3. Multivariate analysis using logistic regression to identify predictors of cerebral infarction in 127 patients with mitral stenosis

Variable	Relative Risk(95% CI)	P-Value
Af	7.69(2.09 - 28.21)	0.0021
Anticoagulation	0.23(0.08 - 0.67)	0.0071
Age	2.20(0.83 - 5.82)	NS
LA size	1.03(0.38 - 2.80)	NS
MVA	2.05(0.77 - 5.44)	NS

Af, atrial fibrillation ; LA left atrium
MVA, mitral valve area
NS, non-specific

고 찰

전신 색전증, 특히 뇌경색은 심방세동이나 불안정박동, 좌심방의 크기가 큰 환자, 나이가 많은 환자, 심박출량이 적은 승모판 협착증 환자에서 더 잘 발생한다고 알려져 있다(Braunwald 등, 1992). Neilson 등(1978)에 의하면 40세이상, 중증이상의 승모판 협착증, 심방세동, 중등도 이상의 좌심방 혹은 좌심방이의 확장이 전신 색전증과 관련이 있었으나, 동반된 대동맥판질환, 성, 흡연습관, 류마티스열의 과거력, 출산, 혈색소수치(hemoglobin), 혈중요소(blood urea), 폐고혈압, 심부전증의 치료기간, 심부전증, 심흉비(cardiothoracic ratio)와는 연관이 없다고 보고하였다. 다른 후향적 연구에 의하면, 심방세동(Casella 등, 1964; Coulshed 등, 1970; Chiang 등, 1994), 나이(Casella 등, 1964; Coulshed 등, 1970; Chiang 등, 1994) 그리고 색전증의 과거력(Easton 등, 1980)이 승모판 협착증을 가진환자에서 전신 색전증의 발생과 관계

가 있으며, 나이는 심방세동의 유병률(Benjamin 등, 1994)과 색전증의 과거력(Casella 등, 1964; Coulshed 등, 1970; Chiang 등, 1994)과 밀접한 관계가 있음이 보고되었다. 이전 연구에 의하면, 심방세동은 일반 성인의 0.4%를 차지하며, 전체 혈전 및 색전증의 25%를 차지한다(Peterson과 Godtfredsen, 1986). Framingham 연구(Wolf 등, 1978)에서는 만성 특발성 심방세동의 전신 색전증의 위험도는 정상인의 약 5.6배로 추정하였고, 류마티스성 심장질환을 동반한 경우에는 정상인보다 약 17배로 더 증가한다고 보고하였다. Coulshed 등(1970)은 심방세동을 동반치않은 승모판 협착증의 전신 색전증 발생률은 11%, 심방세동을 동반한 경우에는 32%로 보고하였다. 본 연구에서는 심방세동을 가진 승모판 협착증 환자의 뇌경색발생률이 심방세동이 없는 군에 비해 약 7배였다. Coulshed 등(1970)에 의하면, 나이 또한 승모판협착증을 가진환자의 전신 색전증발생에 독립적 예측인자로 보고하였다. 심방세동이 없는 승모판 협착증환자에서 전신 색전증 발생률은 35세 미만에서 5%, 35세 이상에서 11%였다(Black 등, 1991). 본 연구에서는 나이가 많을수록 뇌경색발생이 높은 경향을 보였으나 심방세동이나 항응고제치료 등 다른 변수들의 영향으로 독립된 예측인자로 유의한 의의는 없었다.

승모판 협착증에서 좌심방혈전의 생선기전은 판막협착으로 인한 혈류 흐름의 장애 및 좌심방 팽창, 좌심방 수축력의 감소등으로 혈액이 정체되고 이로 인한 혈액 응고계의 활성화로 설명하고 있으며(Danel 등, 1988), 혈전은 혈류의 역학적인 힘에 의해 전신으로 이동하여 색전증이 발생한다고 알려져 있다. Manning 등(1992)에 의하면 좌심방혈전은 환자의 연령, 승모판구의 면적, 승모판간의 압력교차(transmitral gradients), 좌심방크기, 심방세동의 유무, 승모판역류, 심박출량, 자발에코영상(spontaneous echol contrast) 등과는 연관관계가 없었다고 보고하였으나 대상 환자군이 작았고, 김한수 등(1992)에 의하면 심방세동, 승모판구의 면적, 좌심방의 크기, 좌심실의 구혈율등이 혈전과 관계가 있는 지표로 보고하였으며, Davision 등(1991)에 의하면 좌심방혈전은 승모판 협착증과 심방세동만이 의의가 있었다고 보고하였다. 본 연구에

요 약

서는 좌심방 혈전과 여러 변수들과의 관계는 평가되지 않았으며, 뇌경색의 발생유무에는 좌심방 혈전이 통계학적인 유의성이 없었는데 좌심방 혈전유무에 관계없이 뇌경색이 발생한 환자의 대부분에서 자발에코영상(spontaneous echo contrast : SEC)이 관찰되었던 것과 관계가 있을 것으로 생각된다. 자발에코영상은 좌심방혹은 좌심방이안에서 연기처럼 소용돌이치는 동적 심초음파상으로서, 그 생성기전은 Siegel 등(1981)에 의하면 혈액정체현상으로 일어나며 정체된 혈행에서 섬유소원, 섬유소원의 생성물과 식혈구에 의해서 발생한다고 보고된 바 있으며, Mahony 등(1989)은 혈소판, 혈소판-중성구의 응집현상과 관련있다고 하였으며, 전신 색전증과 관련이 많을 것으로 보고하고 있다(Beppu 등, 1985; Illicto 등, 1985; Pearson 등, 1991). 본 연구에서도 뇌경색이 발생한 환자에서 대부분 자발에코영상이 관찰되었으며 이는 자발에코영상도 뇌경색을 일으키는 주요한 인자일것으로 추정할수 있었다.

Khatouri 등(1996)은 정상동조를 가진 승모판 협착증 환자에서 좌심방 크기, 승모판 협착의 정도 그리고 자발에코영상의 존재가 중요한 인자라고 보고하였으며, 이런 예측인자가 존재시 예방적 항응고제 치료가 이득이 있음을 보고하였고, Albarran 등(1991)은 좌심방 크기보다는 심방세동이 전신 색전증의 더 좋은 예측인자로 경구 항응고제 투여의 유용한 지표가 된다고 보고하였다. 다른 여러 연구에서도 항응고제 치료가 승모판 협착증과 심방세동을 가진 환자에서 전신 색전증의 발생을 감소시킨다고 보고하였다(Peterson 등, 1986; Roy 등, 1986; Peterson 등, 1989). 본 연구에서도 항응고치료를 시행한 경우 그렇지않은 경우 보다 뇌경색발생이 0.22배 낮았으며 승모판 협착증 환자의 뇌경색발생에 주요한 독립적 변수로 작용함을 알수 있었다.

결론적으로, 승모판 협착증 환자에서 뇌경색 발생과 연관된 유의한 예측인자는 심방세동과 항응고제 치료였으며, 나이와 좌심방 크기, 승모판구 면적, 좌심방의 자발에코영상과 밀접한 관계가 있었다. 따라서 심방세동을 동반한 고연령의 중증 승모판 협착증 환자에서는 조기 항응고제 투여가 전신 색전증 예방에 중요할것으로 사료된다.

저자들은 후향적 연구로, 1995년 1월부터 1999년 3월까지 영남대학교 의과대학 부속병원에 내원하여 경흉부 및 경식도 심초음파를 시행한 승모판 협착증 환자 중 1년 이상 경과 관찰된 127명의 환자를 대상으로 뇌경색의 예측인자를 알아봄으로써 향후 예방 및 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다. 전체 127명의 대상군은 뇌경색이 발생한 군(Group I: n=26, 나이:55±13세)과 뇌경색이 발생하지않은 군(Group II:n=101, 나이:48.5±13)으로 나누었으며, 두군간에 성별이나 심부전의 정도(NYHA functional class)에는 의미있는 차이가 없었다. 뇌경색군(Group I)에서 나이가 많았으며(55.0±13 vs 48.5±13;p<0.05), 좌심방 크기가 보다 컸으며(5.10±0.48 vs 4.81±0.70;p<0.05), 승모판구 면적이 보다 작았고(1.01±0.39 vs 1.21±0.45;p<0.05), 심방세동의 유병률이 보다 높았다(22명/26명 vs 57명/101명;p<0.05), 좌심방의 자발에코영상은 뇌경색군(22명/26명)에서 비뇌경색군(44명/101명)보다 더 많이 관찰되었다(p<0.001). 상기 의미 있는 변수들을 Multivariate logistic regression 분석결과 통계학적으로 유의한 예측인자는 심방세동(R.R=7.69)과 항응고제 치료(R.R=0.23)이었다.

결론적으로, 승모판 협착증 환자에서 뇌경색 발생과 연관된 유의한 예측인자는 심방세동과 항응고제치료였으며, 나이와 좌심방 크기, 승모판구 면적, 좌심방의 자발에코영상도 밀접한 관계가 있었다. 따라서 심방세동을 동반한 고연령의 중증 승모판 협착증 환자에서는 조기 항응고제 투여가 전신 색전증 예방에 중요할것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 김한수, 정남식, 박지훈, 윤정환, 심원홍, 조승연, 이용구: 승모판 협착 환자에서 좌심방 혈전의 예측 인자 - 경흉부 및 경식도 심초음파검사를 이용한 연구 - 순환기 22(5): 791-797, 1992.
- Albarran A, Sanz Julve ML, Arribas F, Gomecz Pajuelo C, Lopez Gil M, Garcia-cosio F: Relationship between echocardiographic

- measurement of left atrial size and the incidence of systemic embolism in mitral stenosis. *Rev Esp Cardiol* 44(2): 95-98, 1991.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*: 271: 840-4, 1994.
- Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park Y, Izumi S: Smoke-like echo in left atrial cavity in mitral valve disease : Its features and significance. *Am J Cardiol* 6: 744, 1985.
- Black IW, Hopokins AP, Lee LCL, Walsh WF: Left atrial spontaneous echo contrast : A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 18: 398-404, 1991.
- Braunwald E: Valvular heart disease. In: Braunwald E, ed, Heart disease. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1010-18, 1992.
- Casella L, Abelmann WH, Ellis LB: Patients with mitral stenosis and systemic emboli : Hemodynamic and clinical observations. *Arch Intern Med*. 114: 773-81, 1964.
- Chiang CW, Lo SK, Kuo CT, Cheng NJ, Hsu TS: Noninvasive predictors of systemic embolism in mitral stenosis, An echocardiographic and clinical study of 500 patients. *Chest* 106: 396-9, 1994.
- Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E: Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 32: 26-34, 1970.
- Danel WG, Neltessen U, Schroder E, Nonnast Daniel B, Bednarski PK, Nikutta P, Lichtlen PR: Left atrial spontaneous contrast in mitral valve disease : An indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 11: 1204-11, 1988.
- Davison G, Greenland P: Predictors of left atrial thrombus in mitral valve disease. *J Gen Intern Med* 6(2): 108-112, 1991.
- Easton JD, Sherman DG: Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke* 11: 433-42, 1980.
- Iliceto S, Antonelli G, Sorino M, Biasco G, Rizzon P: Dynamic intracavitary left atrial echos in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 55: 603-6, 1985.
- Khatouri A, Kendoussi M, Elyounassi B, Nazzi M, Zbir E, Hamani A: Predictive factors of thromboembolic complications in mitral stenosis in sinus rhythm. *Ann Cardiol Angeiol paris* 45(10): 573-6, 1996.
- Kulick DL, Reid CJ, Kawanishi DT, Rahimtoola SH: Catheter balloon commissurotomy in adults. Part II: Mitral and other stenosis. *Curr Probl Cardiol* 15: 397-470, 1990.
- Mahony C, Sublett KL, Harrison MR: Resolution of spontaneous contrast with platelet diaggregatory therapy. *Am J Cardiol* 63: 1009, 1989.
- Manning WJ, Reis GJ, Douglas PS: Use of transesophageal echocardiography to detect left atrial thrombi before percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: A prospective study. *Br Heart J* 67: 170-173, 1992.
- Neilson GH, Galea EG, Hossack KF: Thromboembolic complications of mitral valve disease. *Aust NZ J Med* 8(4): 372-6, 1978.
- Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR: Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 17: 66-72, 1991.
- Peterson P, Godtfredsen J: Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 17: 622-6, 1986.
- Peterson P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1: 175-179, 1989.
- Roy D, Marchand E, Gagne P, Chabot M, Cartier R: Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J* 112: 1039-43, 1986.
- Siegel B, Coelbo JO, Spigos DG, Flanigan DP, Schuler JJ, Kaprisin DO, Myhuslin I, et al. :

Ultrasonography of blood during stasis and coagulation. Invest Radiol 16: 71, 1981.
Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WR:

Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. Neurology(Minneapolis) 28: 973-7, 1978.