

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei 2008

A European Stroke Organisation (ESO) Végrehajtó Bizottsága és az ESO Szerző Bizottsága

Peter A. Ringleb Heidelberg, Németország; Marie-Germaine Bousser, Párizs, Franciaország; Gary Ford, Newcastle, Egyesült Királyság; Philip Bath, Nottingham, Egyesült Királyság; Michael Brainin, Krems, Ausztria; Valerica Caso, Perugia, Olaszország; Álvaro Cervera, Barcelona, Spanyolország; Angel Chamorro, Barcelona, Spanyolország; Charlotte Cordonnier, Lille, Franciaország; László Csiba, Debrecen, Magyarország; Antoni Davalos, Barcelona, Spanyolország; Hans-Christoph Diener, Essen, Németország; José Ferro, Lisszabon, Portugália; Werner Hacke Heidelberg, Németország; Michael Hennerici, Mannheim, Németország; Markku Kaste, Helsinki, Finnország; Peter Langhorne, Glasgow, Egyesült Királyság; Kennedy Lees, Glasgow, Egyesült Királyság; Didier Leys, Lille, Franciaország; Jan Lodder, Maastricht, Hollandia; Hugh Markus, London, Egyesült Királyság; Jean-Louis Mas, Párizs, Franciaország; Heinrich P. Mattle, Bern, Svájc; Keith Muir, Glasgow, Egyesült Királyság; Bo Norrving, Lund, Svédország; Victor Obach, Barcelona, Spanyolország; Stefano Paolucci, Rome, Olaszország; E. Bernd Ringelstein, Münster, Németország; Peter D. Schellinger, Erlangen, Németország; Juhani Sivenius, Kuopio, Finnország; Veronika Skvortsova, Moszkva, Oroszország; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Svédország; Lars Thomassen, Bergen, Norvégia; Danilo Toni, Róma, Olaszország; Rüdiger von Kummer, Drezda, Németország; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Svédország; Marion F. Walker, Nottingham, Egyesült Királyság; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Egyesült Királyság

Levelezési cím

Werner Hacke MD PhD
Department of Neurology
Im Neuenheimer Feld 400
69120 HEIDELBERG Germany

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

Kulcsszavak:

Irányelvek, Stroke, Megelőzés, Oktatás, Stroke Központ, Képzés, Prevenció, Akut Kezelés, Rehabilitáció

Rövidítések

ACI	Artéria carotis interna
ACM	Artéria cerebri media
ADC	apparent diffusion coefficient (látszólagos diffúziós koefficiens)
ADL	activities of daily living (a mindennapi élethez szükséges tevékenységek)
AR	abszolút rizikó
CAS	carotid artery stenting (arteria carotis sztentelés)
CEA	carotis endarterectomia
CE-MRA	contrast-enhanced MR angiography
CI	Konfidencia intervallum
CIMT	“Kikényszerítés” (constrain)-indukált mozgásterápia
CT	computer tomography
CTA	computer tomography angiography
CV	kardiovaszkuláris
DSA	digitális szubtrakciós angiográfia
DWI	diffusion-weighted imaging (diffúzió súlyozott MR)
EEG	elektroencefalográfia
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EKG	elektrokardiográfia
ESO	European Stroke Organisation
EUSI	European Stroke Initiative
FAST	face-arm-speech-test (arc- kéz-beszéd teszt)
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GCP	good clinical practice (helyes klinikai gyakorlat)
HR	hazard ratio (relatív házard)
ICP	intrakraniális nyomás
INR	international normalized ratio
iv.	intravénás
LDL	low density lipoprotein
MI	Miokardiális infarktus
MRA	Magnetic resonance angiography
MRI	Magnetic resonance imaging
mRS	módosított Rankin skála
MVT	Mélyvénás trombózis
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NFH	Nem frakcionált heparin
NG	nazogasztrikus
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Skála
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH	numbers needed to harm (ártási minimum)
NNT	numbers needed to treat (kezelendő betegszám)
OAA	obstruktív alvási apnoe
OR	odds ratio (esély arány)
PE	pulmonaris embolizáció
PEG	Perkután enterális gasztrosztómia
PF	Pitvar fibrilláció
PFO	patent foramen ovale (nyitott foramen ovale)
PSVF	post-stroke végtag fájdalom
pUK	pro-urokináz
QTc	Szívfrekvencia korigált QT intervallum

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

RKV	randomizált klinikai vizsgálat
RR	relatív rizikó
rtPA	rekombináns szöveti (tissue) plasminogén aktivátor
SSRI	selective serotoninine reuptake inhibitor
TCD	transzkraniális Doppler
TEE	transoesophagealis echokardiográfia
TIA	transient ischaemic attack (tranziens iszkémiás attack)
TTE	transztorakális echokardiográfia

Előszó

Ez a cikk a European Stroke Initiative (EUSI) stroke ellátásra vonatkozó korszerűsített ajánlásokat tartalmazza, mely először 2000-ben jelent meg ebben a folyóiratban [1, 2], és melyet számos nyelvre lefordítottak, többek között spanyolra, portugálra, olaszra, németre, görögre, törökre, litvánra, lengyelre, oroszra és a kínai nyelvjáráások közül mandarinra. Az ajánlások első átdolgozása 2003-ban jelent meg [2]. 2006-ban az EUSI úgy határozott, hogy a következő korszerűsített ajánlásokat egy nagyobb számú szerző csoport hozza létre. Időközben megalakult egy új európai stroke társaság, a European Stroke Organisation (ESO), mely átvette ezt a feladatot. Ennek megfelelően az új ajánlásokat a korábbi EUSI ajánlás szerzői bizottsága, és az ESO tagjai közösen hozták létre (lásd a mellékletet). A Szerző Bizottság tagjai 2007 decemberében három napos találkozót rendeztek Heidelbergben, Németországban, hogy végső formába öntsék az új ajánlásokat. A Szerzői Bizottság tagjait hat csoportra osztották a különböző témák feldolgozására. Minden témakört két szakember vezetett, és akár öt további szakértő is tagja volt az adott szerzői csoportnak. Az elfoglaltság és az érdekkonfliktus elkerülése végett egyik témavezető sem vett komolyabban részt az adott fejezettel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban illetve tanulmányokban. Ezen felül, a lap szerkesztőjénél egy részletes érdekkellentéti nyilatkozat található, mely ezen cikk elektronikus formájához is csatolva van. A nagyszámú szerző miatt a részletes nyilatkozatokat nem csatoltuk mellékletként a cikk nyomtatott változatához.

Ezen ajánlások kitérnek mind az iszkémiás stroke, mind pedig a tranziens iszkémiás attack ellátásának kérdéseire, habár napjainkban ezt a két kórállapotot egy entitásnak tartjuk. Külön hangsúlyt kaptak az ajánlás azon részei, melyek a két esetben eltérnek. Intracraniális vérzésre [3] és subarachnoidális vérzésre külön irányelvek vannak, vagy állnak előkészítés alatt. Az irányelvben használt evidencia osztályok, és az ajánlások szintjei megfelelnek a European Federation of Neurological Societies (EFNS) által ajánlott rendszernek (1.1. ,2.1). Az itt megfogalmazott irányelvek a következő témakörökre terjednek ki: bejelentés és szállítás, stroke centrumok, diagnosztika, primer és szekunder prevenció, általános stroke ellátás, és a specifikus ellátáson belül: akut kezelés, komplikációk ellátása, rehabilitáció.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

Az új evidenciák által megkövetelt irányelv változtatások folyamatosan módosítva lesznek az irányelvek on-line verziójában, amelyek az ESO-weboldalán találhatóak meg: eso-stroke.org. Fontos terápiás döntések előtt az olvasó ellenőrizze az on-line verziót!

Bevezetés

A stroke világszerte vezető helyen szerepel a morbiditási és halálozási okok listáján [4]. Hatalmas különbségek figyelhetők meg az incidencia, prevalencia és mortalitás tekintetében, Európán belül a keleti és nyugati régiók között. Ez az előforduló rizikófaktorok különbözőségének is tulajdonítható, ugyanis a magas vérnyomás és az egyéb stroke rizikófaktorok nagyobb mértékben fordulnak elő a kelet európai országokban, így a súlyosabb stroke-ok előfordulása is gyakoribb ebben a régióban [5]. Nyugat-Európán belül is jelentős regionális különbségek vannak. A stroke Európán belül a morbiditás és a hosszú távú rokkantság leggyakoribb oka, s az Európában megfigyelhető demográfiai változások mind a stroke incidenciájának, mind a prevalenciájának növekedését fogják eredményezni. A stroke ezen felül a demencia második leggyakoribb, az öregekben az epilepszia leggyakoribb oka, s gyakori oka a depresszióknak is [6, 7].

Az elmúlt évtizedben a stroke menedzsmenttel, illetve stroke ellátás különböző aspektusaival kapcsolatban több irányelv és ajánlás látott napvilágot [2, 8-18]. A stroke ellátás követelményeivel és Európa kutatási szükségleteivel utoljára a korszerűsített Helsinborg Deklaráció foglalkozott [19]. A World Stroke Organisation, az ESO, illetve más nemzeti és regionális stroke társaságok támogatásával, a jövőben a stroke irányelvek globális harmonizációjára fog törekedni.

Stroke ismeretek terjesztése, oktatás

Ajánlások

- A stroke tüneteinek felismerésére mind a lakosság **(II, B)**, mind a szakemberek (mentők, sürgősségi orvosok) **(II, B)** oktatása ajánlott

“Az idő agy” elv azt jelenti, hogy a stroke orvosi ellátása és kezelése sürgősség. Az akut stroke ellátásban a kórházba érési előtti fázisban a fő cél az idővesztés elkerülése. Ebben meghatározó szerepe van egyfelől a stroke jeleinek és tüneteinek felismerésének a beteg, a családtagjai illetve az egyéb szemlélők részéről, másfelől az egészségüggyel való első kapcsolatfelvétel természetének, és a kórházba történő szállítás módjának.

Akut stroke ellátás esetén az idővesztéséget három különböző szinten állapították meg [20]:

- A lakosság szintjén történő idővesztés, a stroke tüneteinek fel nem ismerése, valamint a mentőszolgálat értesítésének késlekedése miatt
- A mentőszolgálat és a sürgősségi ellátásban dolgozó orvosok szintjén keletkező idővesztés, a stroke-beteg szállítási elsőbbségének figyelembe nem vétele miatt
- A kórházak szintjén a képalkotó vizsgálatok késlekedése, illetve az akut stroke-osok elégtelen kórházi ellátása miatt .

Igen sok idő elvész a kórházon kívül [21]: a Portugál egyetemi kórház stroke-betegei számára ez az idő a terápia megkezdése előtti idővesztés 82%-át tette ki [22]. Oktató kampányok alapját képezhetik az olyan vizsgálatok, amelyek a kórházba bekerülési időt megnyújtó demográfiai, szociális, kulturális, viselkedésbeli és klinikai faktorok feltérképezésére irányulnak[23, 24].

A kórházba kerülés előtti időszakban a legnagyobb idővesztéséget az első tünetek fellépte és a mentők értesítése között eltelt időintervallum jelenti [25-28]. A késlekedő bejelentés fő okai a súlyosság felismerésének, illetve a stroke felismerésének a hiánya, de szintén szerepet játszik a betegség tagadása, ugyanis a betegek gyakran

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

remélik, hogy a tüneteik elmúlnak, s így a várakozást választják. Ezek a megfigyelések rámutatnak arra, hogy a népesség oktatása a stroke tüneteinek felismerésére, illetve az emberek akut stroke esetén tanúsított magatartásának megváltoztatása csökkentheti a stroke tüneteinek kezdete, és a mentők értesítése között eltelt időt.

Az esetek nagy részében egy családtag értesíti a mentőket, orvosi segítséget csak igen ritkán kér a beteg maga [28-30]. Ezért nemcsak a nagy stroke kockázattal rendelkező betegekre, hanem a környezetükre is ki kellene terjeszteni az információ szolgáltatást és az oktatást.

A stroke ismeretek különböznek demográfiai, szocio-kulturális faktorok és az egyes egyének orvosi ismereteinek megfelelően. A stroke-ra utaló tünetek felismerése erőteljesen függ a jelentkező tünetektől és a kérdés feltevés módjától (p.l. nyílt vagy zárt kérdést tesznek-e fel [31, 32]).

Habár felmérések alapján az emberek többsége a stroke-ot sürgősségnek tekinti és azonnal orvosi segítségért folyamodna, a valóságban csak legfeljebb 50%-uk hív mentőt. Sok esetben ez emberek először egy családtagot értesítenek vagy a házi orvosukat. Egyes felmérések szerint a betegek 45% - 48%-át házi orvos utalja be [29, 33-36].

A legtöbb vizsgálat azt mutatta, hogy a betegek mindössze 33% - 50%-a azonosította be stroke-ként a saját tüneteit. Lényeges különbségek voltak a stroke elméleti ismerete, és a stroke bekövetkeztekor tanúsított viselkedés között. Egyes vizsgálatok alapján, azok a betegek sem érkeztek hamarabb a kórházba, akik megelőzően jobban ismerték a stroke tüneteit.

A stroke-ról szerzett ismeretanyag leggyakrabban a tömegtájékoztatásból származik [37-39], bizonyos esetekben olyan barátoktól és rokonoktól akik rendelkeznek stroke ismeretekkel: de csak ritkán a házi orvostól vagy könyvekből [40-44]. A használt

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

forrás életkor függő: az idősebb emberek gyakrabban nyernek információkat egészségügyi kampányokból illetve a háziorvosuktól, míg a fiatalok a legtöbb információt a TV-ből szerzik [38-40].

Intervenciós vizsgálatok egész sora mérte az oktatás hatását az emberek stroke ismeretére. Nyolc nem-randomizált vizsgálatban mérték az oktatás hatását. Ezekben a kórházba szállítás előtti idővesztéséget és trombolízis ráta változását vizsgálták az oktatási programok szervezése előtt és után [45-52]. Hat vizsgálat esetében kombinált oktatási programot alkalmaztak, mely magába foglalta mind a lakosság, mind a mentőszolgálat dolgozóinak, mind az egészségügyi szakemberek oktatását, míg két vizsgálatban az oktatás csak a lakosságra irányult. Csak a TLL Temple Foundation Stroke Project tartalmazott egyidejűleg kontroll csoportot [50, 51]. Minden vizsgálatnak intervenció előtti és utáni tervezése volt. A TLL vizsgálatban a trombolízis ráta növekedett az oktatott csoportban, de ez csak az oktatást követő első 6 hónapig tartott [51]. Ez rámutatott a lakosság folyamatos stroke- oktatásának szükségességére.

A stroke felismerésének pontosítása, és a kórházban szállítás gyorsítása végett az oktatásnak a mentők, és a sürgősségi osztályok személyzetére is ki kell terjednie [53]. A mentőápolók oktatása fokozza a stroke- ismeretüket, klinikai és kommunikációs készségüket, és csökkenti a kórházba érés előtti idővesztéséget [54].

A stroke alapismeretekre oktatott első éves medikusok később jobban hasznosították az átadott ismeretanyagot [55]. A posztgraduális képzés értéke általánosan elismert, de a stroke specialisták posztgraduális képzése továbbra is heterogén Európa szerte. A heterogenitás mérséklése, és az elérhető stroke specialisták számának növelése érdekében, egyes országokban külön tanrend szerinti képzést vezettek be (pl. Franciaország, Egyesült Királyság). Ezzel ellentétben, más országok a neurológus szakorvosi oktatáson belüli képzésre támaszkodnak. Az összehangolt képzés szemléletét szem előtt tartva, egyrészt létrejött egy európai mesterkurzus: a stroke medicina (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>)

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attak ellátásának szakmai irányelvei

másfelől évente szerveznek a nyári egyetemek keretein belül is stroke oktatást
(<http://www.eso-stroke.org>).

Bejelentés, beteg szállítás

Ajánlások

- A mentők azonnali értesítése és sürgősségi mentő szállítás szükséges **(II, B)**
- Szállítási elsőbbség, és a fogadó kórház előzetes értesítése (kórházon kívül és belül) szükséges **(III, B)**
- Stroke-ra szuszpekt beteget késlekedés nélkül a legközelebbi olyan stroke osztállyal rendelkező kórházba kell szállítani, ahol akut terápiát tudnak biztosítani **(III, B)**
- Az oxyológusnak és mentő ápolóknak a stroke tüneteit egyszerű vizsgálatokkal, mint pl. a Face-Arm-Speech-Test (arc-kar-beszéd) vizsgálattal, fel kell tudniuk ismerni **(IV, GCP)**
- A befogadó kórháznak azonnali sürgősségi elsőbbséget, klinikai, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokat kell biztosítania, a pontos diagnózis, a terápiás döntés és a megfelelő kezelés minél hamarabbi alkalmazása érdekében **(III, B)**
- Helikopteres szállítás mérlegelendő kis településeken, illetve vidéken, a megfelelő ellátás esélyének javítása céljából **(III, C)**
- Telemedicina alkalmazása megfontolandó a kezelés elérhetőségének javítása céljából a kis településeken, illetve vidéki területeken **(II, B)**
- A tranziens iszkémiás attack-ra szuszpekt (TIA) betegeket késedelem nélkül egy TIA klinikára, vagy olyan kórházba kell szállítani, amely rendelkezik stroke osztállyal, ahol a beteg szakvizsgálata megtörténhet és az azonnali kezelés megkezdhető **(III, B)**

Az akut stroke beteg sikeres kezelése a lakosság és az egészségügyben dolgozó szakemberek [56] azon felismerésével kezdődik, hogy a stroke egy sürgősségi állapot, ugyanúgy mint a szívinfarktus vagy a trauma. A legtöbb iszkémiás stroke-on átesett beteg azért nem részesül rekombináns szöveti plasminogén aktivátor (rtPA) terápiában, mert nem érkezik időben a kórházba [22, 36, 57, 58]. Az akut stroke-beteg sürgősségi kezelése egy négy szemből álló láncolaton alapszik:

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

- A stroke-ra vagy TIA-ra utaló tünetek gyors felismerése és azokra történő gyors reakció
- Mentők azonnali értesítése, sürgősségi bejelentés
- Elsőbbséget élvező szállítás a fogadó kórház előzetes értesítésével
- Kórházba érkezést követően, a sürgősségi ellátás keretein belül azonnali fizikális vizsgálat, klinikai, laboratóriumi és képalkotó vizsgálat, pontos diagnózis felállítása, terápiás döntés és a megfelelő terápia alkalmazása

Ha a tünetek alapján stroke-ra van gyanú, a beteg vagy hozzátartozója azonnal értesítse a mentőket! A mentő szolgáltatnak rendelkeznie kell egy elektronikusan validált kérdéssorral, mely segítségével a telefonos beszélgetés során fel tudják állítani a stroke diagnózisát [33, 59]. A diszpécsereknek, mentőápolóknak és mentőszemélyzetnek tudniuk kell a stroke-ot egyszerű eszközök segítségével diagnosztizálni, mint pl. az arc-kar-beszéd teszttel (Face-Arm-Speech-Test) [60]. Továbbá fel kell tudniuk ismerni, és megfelelő ellátást kell tudniuk biztosítani azon beteg számára akik sürgősségi ellátást igényelnek a stroke korai komplikációi vagy a stroke-kal járó komorbiditások miatt, mint pl. megváltozott tudatállapot, epileptiform roszullétek, hányás, hemodinamikai instabilitás.

A stroke-ra gyanús betegeket azonnal a legközelebbi stroke osztállyal rendelkező kórházba kell szállítani, ahol ultra-korai terápiát tudnak kezdeni. Elsőbbséget kell hogy élvezzenek a szállításban azok a betegek, akiknél a stroke tünetek 3 órán belül alakultak ki [20]. Minden közösségben egy stroke osztály hálózatnak, vagy, ha stroke osztályok még nem elérhetőek, akkor jól szervezett akut stroke ellátást biztosítani tudó egészségügyi centrumok hálózatának kellene működnie. Ezek létezését tudatosítani kellene a lakosság, az egészségügyi szakemberek és a mentőszolgálat körében [61, 62].

Amennyiben stroke-ra gyanús beteg keresi fel telefonon vagy személyesen a háziorvost, vagy bármilyen más orvost, akkor az orvosnak fel kell ajánlania / meg kell szerveznie a beteg sürgősségi mentőszállítását a legközelebbi stroke osztállyal rendelkező kórházba, ahol akut stroke ellátást tudnak biztosítani korai kezeléssel. A mentő diszpécserének értesítenie kell a stroke osztályt és a beteg klinikai státuszáról

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

tájékoztatást kell adnia. A beteget kísélnie kell annak a hozzátartozónak, aki ismeri a tünetek pontos kezdetét és a beteg anamnéziséét.

Létezik néhány intervenciós vizsgálat mely célja a tünetek kezdete és a kórházba érés közötti idő lerövidítése, illetve a gyors kezelés elérhetőségének biztosítása minél több beteg számára. Ezek többségének intervenció előtti és utáni tervezése van, nem randomizáltak, nem maszkoltak az intervenció illetve a végkimenetel értékelésének tekintetében, és nincsenek egyidejű kontrollok sem [23, 53]. Ilyen típusú intervenciók például akut stroke esetén, az oktatási és képzési programok, helikopteres szállítás, telemedicina, és a kórház előtti és kórházban zajló események és rendszerek újraszervezése.

A leggyorsabb kórházba érést biztosító módszer a mentőszolgálat által nyújtott sürgősségi osztályra történő direkt szállítás [28, 53, 63-65]. A helikopteres szállítás megrövidítheti a bejelentés és a kórházba érkezés között eltelt időt [66, 67], és a kis, illetve vidéki helységek lakói számára is elősegíti a trombolízishez való hozzáférést [68]. A vegyes, vidéki és városi területeket is ellátó, mentőszolgáltatóknál a légi és a földi távolságok egyszerű szabályok alapján összevethetőek [69]. Nincs olyan klinikai vizsgálat, amelyben specifikusan a stroke betegek esetében hasonlították volna össze a légi és a földi szállítást. Egy főként traumás eseteket feldolgozó vizsgálatban megállapították, hogy a 10 mérföldnél ($\cong 16$ km) kisebb távolságok esetén a mentőautók korábbi érkezési időket biztosítanak, míg még a nagyon rövid késedelemmel működő légi szállítók esetén is, a légi szállítás csak a 45 mérföld ($\cong 72$ km) feletti távolságok esetén volt gyorsabb a mentőautóknál [70]. Egy közgazdasági felmérés azt mutatta, hogy költséghatékony a trombolízisre alkalmas, akut iszkémiás stroke-ra gyanús betegek helikopteres szállítása [71].

A kétirányú videókonferenciát biztosító készülékekkel létrejött telemedicina kivitelezhető, hatékony és megbízható módszer a távoli vagy vidéki kórházakban fekvő betegek rtPA kezelésére, ahol a légi vagy földi szállítás nem időhatékony. A telemedicinás konzultáció segítségével a helyi kórházban rtPA-val kezelt akut iszkémiás stroke -betegeknél a kezelés minősége, a komplikációk aránya, a rövid- és hosszútávú kimenetel hasonló az egyetemi központokban kezeltékével [72-81].

A prehospitális stroke beteg utak szervezése, a sürgősségi szállítás, és a stroke centrum illetve a stroke-ban járatos neurológus előzetes értesítése, hatékony a trombolízissel kezelt betegek számának emelésében és a kórházba érés előtti idő lerövidítésében [82, 83].

A közelmúltban végzett közösségi és kórházi vizsgálatok alapján, a TIA lezajlása után közvetlenül, nagy a stroke rizikó [6, 84]. Megfigyeléses vizsgálatok rámutattak, hogy a TIA TIA klinikán történő sürgős kivizsgálása és a kezelés azonnali megkezdése csökkenti a stroke kialakulásának rizikóját a TIA után [85, 86]. Ez hangsúlyozza a TIA betegek sürgős beutalásának szükségességét, szakorvosi vizsgálat és az azonnali kezelés megkezdése céljából.

Sürgősségi ellátás

Ajánlások

- Ajánlott a pre-hospitalizációs és a kórházi betegutak és rendszerek megszervezése az akut stroke betegek ellátására (**III, C**)
- Ajánlott a 3. táblázatban összefoglalt kiegészítő vizsgálatok elvégzése (**IV, GCP**)

A kórházon belüli idővesztés a stroke első tüneteinek kezdetétől a computer tomográfia (CT) elvégzéséig terjedő teljes idővesztés 16%-át elérheti [22]. A kórházon belüli idővesztés okai lehetnek

- a stroke sürgősségi voltának fel nem ismerése
- nem megfelelő kórházon belüli szállítás
- elhúzódó orvosi vizsgálat
- képalkotó vizsgálat végzésének elhúzódása
- bizonytalanság a trombolízis elvégzését illetően [20, 21, 24].

A stroke ellátási útvonalak potenciálisan javíthatnák a stroke ellátás hatékonyabb szervezését, habár egy, a közelmúltban végzett meta-analízis [87], nem talált elegendő jó minőségű evidenciát, és így a rutinszerű alkalmazásukat nem tudta támogatni. Az útvonalak csökkenthetik a kórházon belüli idővesztést, az ajtótól az osztályig illetve az ajtótól a képalkotó vizsgálatok elvégzéséig terjedő idő lerövidítésével [88, 89], az ajtótól a kezelés megkezdéséig terjedő idő („door-to-needle time”) lerövidítésével [89] és endovaszkuláris kezelés esetén, az ajtótól az arteriográfiáig terjedő idő lerövidítésével.

Az akut stroke ellátásban részt vesz a mentőszolgálat, a sürgősségi osztály és a stroke ellátó specialista. A gyors szállítás és kezelés elérése céljából létfontosságú a kommunikáció és kollaboráció a mentők, a sürgősségi orvosok, a radiológusok, a klinikai laboratóriumok és a neurológusok között [11, 90, 91]. A mentőszolgálat és sürgősségi osztály dolgozóinak integrálása növelte a trombolízis rátát [92]. Az olyan

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

kórházakban, ahol a betegeket nem közvetlenül a stroke osztályra szállítják be, szükséges lenne egy olyan rendszer bevezetésére, mely során a sürgősségi osztály minél hamarabb, a beteg érkezését megelőzően értesíti az akut stroke team-et. A sürgősségi- vagy stroke orvos mentőszolgálat által történő értesítésének rutinszerű bevezetése már a szállítás alatt csökkentette a kórházon belüli idővesztéséget [82, 93-95], növelte a trombolízis rátát [92, 93], csökkentette a kórházi kezelés idejét [95] és csökkentette a kórházon belüli halálozást [92].

A gyors prioritási sorrend felállítására egy nagy diagnosztikus pontossággal működő, stroke felismerését elősegítő módszer szükséges [96]. A stroke-ot utánzó betegségek, mint pl. a migrén vagy az epilepsziás rohamok problémát jelenthetnek [97, 98]. A stroke felismerését elősegítő módszerek, úgy mint a Face-Arm-Speech teszt és a Stroke Felismerése a Sürgősségi Osztályon (Recognition of Stroke in the Emergency Room) (ROSIER) segítheti a sürgősségi osztály dolgozóit a stroke felismerésében [60, 97, 99].

Az akut stroke- beteg ellátásában részt kell vennie, és a sürgősségi osztály számára elérhetőnek kell lennie egy neurológusnak vagy stroke orvosnak [98]. A neurológus által végzett ellátást a nem neurológus által végzett ellátással összehasonlítva két USA-ban végzett tanulmány azt találta, hogy bár a neurológusok több hosszadalmasabb, és drágább vizsgálatot végeztek, a betegek között kisebb volt a kórházban és az első 90 napban elhaltak aránya, s a betegek az elbocsátásnál kevésbé voltak dependensek [100, 101]. Ez nem biztos, hogy más országban, pl. az Egyesült Királyságban is igaz, ahol habár a stroke-ot ellátó sürgősségi orvosok nem ideggyógyászok, mégis nagy szaktudással és kiváló eredményekkel látják el a TIA-s és stroke-os betegeket.

A stroke osztályok újraszervezése segíthet a torlódás és a szükségtelen kórházi szállítás elkerülésében. Az agyi képalkotónak a stroke- vagy a sürgősségi osztályon vagy a közelében kell lennie, s a képalkotásnál a stroke betegnek prioritást kell élveznie [90]. A neuroradiológust minél előbb értesíteni kell [90]. Egy finn vizsgálat adatai szerint, a kórházon belüli idővesztés jelentősen csökkent azáltal, hogy a

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

CT-t a sürgősségi osztály közelébe telepítették át, s bevezették a CT előzetes értesítését [94]. A trombolízist a CT szobában vagy a CT közelében kell megkezdeni. Végül, endovaszkuláris terápia esetén, az arteriográfiás szobának készen kell állnia, és elérhetőnek kell lennie.

Akut stroke betegek ellátására írott protokollokat kell létrehozni. Az olyan centrumokban ahol írásos protokollok vannak, magasabb a trombolízis ráta [92]. A folyamatos minőségi javítási sémák bevezetése szintén csökkentheti a kórházon belüli idővesztést [81, 102]. Viszonyítási szinteket kell definiálni, és azokat a különböző intézetekben felmérni. Ilyeneket egyes regionális hálózatoknak és országoknak a közelmúltban már kifejlesztettek. A minimum szükséglet, hogy az ajtótól a képzőképzésig illetve az ajtótól a kezelés kezdetéig eltelt időt monitorozzák.

Amíg a stroke betegek közül csak kevesen vannak közvetlen életveszélyes állapotban, soknak szignifikáns belgyógyászati eltérése illetve kísérőbetegsége van. Korán fel kell ismerni azokat a tüneteket vagy jeleket, amelyek későbbi komplikáció kialakulását vetítik elő, mint pl. térfoglaló infarktus vagy vérzés, rekurrens stroke, vagy olyan állapotok mint a hipertenzív krízis, vagy egyidejűleg jelenlévő miokardium infarktus, aspirációs pneumónia, szív vagy veseelégtelenség. A stroke súlyosságát a jól képzett dolgozónak célzott neurológiai vizsgálattal a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) felhasználásával fel kell mérnie [103].

Az első vizsgálatnak magában kell foglalnia

- a légzés- és tüdőfunkciók vizsgálatát
- a diszfágia korai jeleinek vizsgálatát, lehetőleg egy validált értékelési lap segítségével [104]
- a kísérő szívbetegség megállapítását,
- vérnyomás és pulzusmérést,
- és lehetőség szerint infravörös pulzoximéter segítségével az artériás oxigén szaturáció meghatározását

Ezzel egy időben vért kell venni klinikai kémiai vizsgálatokra, vércukor meghatározásra, koagulációs, és hematológiai vizsgálatokra, valamint vénás branült

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

kell behelyezni. A vizsgálatot anamnézis felvétellel kell kiegészíteni, melynek tartalmaznia kell a stroke illetve szívbetegség rizikófaktorait, az olyan gyógyszereket, illetve állapotokat, amelyek vérzéses szövődményekre hajlamosítanak, és a stroke-ot utánzó egyéb lehetséges betegségek jelenlétének felmérését. Különösen fiatal betegekben a kábítószeres múlt, orális fogamzásgátlók használata, bizonyos fertőzések, korábbi trauma vagy migrén fontos támpontot adhatnak, stroke-hoz hasonló tünetekkel jelentkezhetnek.

Stroke- ellátó intézmények és stroke osztályok

Ajánlások

- A stroke- beteg ellátása stroke osztályokon optimális **(I, A)**
- Az egészségügyi rendszereknek biztosítani kell, hogy az akut stroke- beteg hozzáférjen fejlett technológiai fejlettségű egészségügyi és sebészeti stroke ellátáshoz **(III, B)**
- Ajánlott a klinikai hálózatok illetve a telemedicina fejlesztése, a fejlett technológiájú stroke szakellátáshoz való hozzáférés kiterjesztése érdekében **(II, B)**

Stroke- ellátó intézmények létrehozása

Minden stroke betegnek speciális multidiszciplináris ellátás szükséges, melyet a stroke osztályok nyújtanak. Az akut betegek egy csoportjának azonban ezen felül szüksége van fejlettebb technológiát igénylő beavatkozásokra, trombolízisre illetve neurointenzíves ellátásra. Az egészségügyi szolgáltatónak olyan infrastruktúrát kell létrehoznia, mely lehetővé teszi ezen beavatkozások elvégzését minden, azokra rászoruló beteg számára. Csak azon stroke- betegek lehetnek kivételek a stroke osztályon való elhelyezés alól, akiknek az állapota nem teszi lehetővé az aktív kezelést. Ez volt a témája több, a közelmúltban megjelent egyezménynek [11, 105] amelyek a primer és összetett stroke centrumok komponenseit definiálták (4. 3).

Primer stroke centrumok definíció szerint olyan centrumok, amelyek rendelkeznek a szükséges személyzettel, infrastruktúrával, szakértelemmel és programokkal ahhoz, hogy megfelelő diagnózist és kezelést tudjanak biztosítani a legtöbb stroke beteg számára. Viszont, egyes stroke betegeknek, akiknek ritka rendellenességük, komplex stroke-juk, illetve sok szervi betegségük van, szükségük lehet ennél speciálisabb ellátásra és forrásokra, amelyek nem találhatóak meg a primer stroke centrumokban.

Átfogó, összetett stroke centrumok definíció szerint olyan centrumok, amelyek a legtöbb stroke- beteg esetén, a megfelelő diagnózis felállításához és ellátáshoz

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

nemcsak a szükséges személyzettel, infrastruktúrával, szakértelemmel és programmal rendelkeznek, de fejlett technológiával belgyógyászati és sebészeti ellátással is (új diagnosztikai és rehabilitációs metodikák, speciális tesztek, jelentős számú élettani paraméter automatikus monitorozása, intervenciós radiológia, érsebészet, idegsebészet).

Telemedicinális kapcsolatot biztosító klinikai hálózatok megszervezése javasolt a kisebb kórházak számára, az addig el nem érhető terápiák biztosítása céljából. A telemedicina segítségével létrejött konzultáció alatt alkalmazott rtPA kezelés kivitelezhető és biztonságos [106]. A telemedicinás rendszert alkalmazó klinikai hálózatok használata növelte az rtPA használatát [80, 107] és jobb stroke ellátást illetve klinikai kimenetelt biztosított [80].

Stroke osztályos ellátás

Egy hatályos szisztematikus összefoglaló bizonyítja a mortalitás szignifikáns csökkenését (3% abszolút redukció), a dependencia növekedését (5% növekedés az independens túlélők számában) és az intézeti ellátás szükségességét (2% csökkenés) azoknál a stroke betegeknél akiket stroke osztályon kezeltek azokkal szemben akiket általános osztályon. Minden stroke- beteg profitál a stroke osztályon történő ellátásból nemtől, kortól, stroke típustól és stroke súlyosságtól függetlenül [61, 108]. A fenti klinikai vizsgálati eredményeket gyakorlati megfigyelések is alátámasztják [109-111]. Habár a stroke osztályos ellátás számítások alapján drágább, mint az általános neurológiai osztályon történő kezelés, a stroke osztályos ellátás csökkenti a szubakut fázisban lévő beteg ellátási költségeit [112, 113] és így költséghatékonyabb [114-117].

A stroke osztály a kórházi osztályok egy különálló fajtáját jelenti amely kizárólag vagy csaknem kizárólag stroke betegek ellátását végzi egy speciális multidiszciplináris ápolási személyzet segítségével [61]. A személyzet főként orvosból, ápolókból, fizioterapeutából, foglalkoztatási terapeutából, logopédusból/aphaseológusból, és szociális munkásból áll [118]. A multidiszciplináris csoportnak különösen dedikálnak kell lennie a stroke ellátás tekintetében, és koordinált módon kell dolgoznia, rendszeres megbeszéléseket tartva a betegellátás megtervezése érdekében. Biztosítani kell olyan programokat, amelyek az ott dolgozók rendszeres oktatását és

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

továbbképzését segítik elő [118]. A stroke osztály vizsgálatok alapján, a stroke osztályos ellátás jellegzetes komponensei a következők [118] :

- orvosi vizsgálat és diagnózis, amely magába foglalja a képalkotó vizsgálatok végzését (CT, Magnetic resonance imaging (MRI)), az ápolási és terápiás igények korai felmérése
- korai ellátás, mely magába foglalja a korai mobilizációt, a komplikációk kialakulásának megakadályozását, a hipoxia, a hiperglikémia, a pirexia és dehidráció kezelését
- Folyamatos rehabilitáció, mely koordinált multidiszciplináris team általi gondozást jelent, s kiterjed az elbocsátás utáni szükségletek korai felmérésére is

Mind az akut, mind az összetett stroke osztályok az akut stroke -betegeket veszik fel, s néhány napig látják el őket. A rehabilitációs stroke osztályok az akut szakot követő egy-két hétben veszik fel a beteget és ha szükséges, a kezelését illetve a rehabilitációt hetekig végzik. A legtöbb hatásosságra vonatkozó evidencia az összetett és rehabilitációs stroke osztályokban végzett vizsgálatból származik [61, 119]. Nem ajánlható a mobil stroke csoportok működtetése, melyek különböző egyéb fekvőbeteg osztályokon végeznek stroke ellátást [120]. Az ilyen team-eket általában akkor alkalmazták, amikor az adott kórházban nem volt stroke osztály.

A stroke osztálynak elég nagyoknak kell lennie ahhoz, hogy speciális multidiszciplináris ellátást tudjon biztosítani a kórházi benntartózkodás egész ideje alatt. A gyakorlatban a kisebb kórházak ezt elérhetik egyetlen összetett osztállyal, de a nagyobb kórházaknak szüksége lehet az ellátás más módozatainak bevonására is, pl. különálló akut és rehabilitációs osztályok bevonásával.

Diagnosztika

Diagnosztikus képalkotó vizsgálatok

Ajánlások

- Sürgős koponya CT **(I)** vagy alternatívaként MRI **(II)** vizsgálatot kell végezni minden TIA-ra vagy stroke-ra gyanús beteg esetén **(A)**
- MRI végzése esetén, DWI és T2*-súlyozott gradiens echo szekvenciák végzése is szükséges **(II, A)**
- TIA, minor stroke, vagy korai spontán gyógyulással járó stroke-ok esetén azonnal kivizsgálás szükséges, mely foglalja magába a sürgős vaszkuláris képalkotást is (ultrahang, CT-angiográfia, vagy MR-angiográfia) **(I, A)**

Az agyról, illetve az azt ellátó erekről történő képalkotás létfontosságú a stroke-ot vagy TIA-t elszenvedő betegek kivizsgálásában. Agyi képalkotó vizsgálatok segítségével el lehet különíteni az iszkémiás stroke-ot az agyvérzéstől, illetve a stroke-ot utánozó egyéb kórállapotoktól, meg lehet állapítani a stroke típusát, s gyakran az okát is, segítségül szolgálhatnak az irreverzibilisen károsodott szövetek még életképes szövetektől való elkülönítésében, ezáltal meghatározva, befolyásolva a sürgősséget és a további kezelést, valamint segíthet a prognózis megjóslásában. A vaszkuláris képalkotás segítségével megtalálható az artéria elzáródás helye és oka, és felismerhetőek azok a betegek, akik magas rizikócsoporthoz tartoznak az újabb stroke kialakulásáról, s így specifikus prevenciót igényelnek.

Általános alapelvek

Az akut stroke sürgősségi állapot. A szoros időkorlátok miatt a stroke- betegnek elsőbbséget kell élveznie az agyi képalkotó vizsgálatok végzésénél a többi beteggel szemben. A stroke-os vagy TIA-s beteg esetén, a fókuszált neurológiai vizsgálatot követően, a diagnosztikus agyi képalkotó vizsgálatnak a kórházba érkezés után azonnal meg kell történnie, hogy a kezelés is azonnal megkezdődhessen. A TIA kivizsgálása is ugyanilyen sürgős, mert ezen betegek akár 10%-a a következő 48 órában újabb stroke-ot szenvedhet. A kórházak előzetes értesítése, valamint a képalkotó részleggel történő megfelelő kommunikáció elősegíti az azonnali képalkotó

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

vizsgálat elvégzését, ezért a stroke ellátóknak, ebbe a mentőket is beleértve, jól kell együttműködniük a képalkotó intézménnyel a források legjobb kihasználásáért. A diagnosztikus képalkotásnak szenzitívnek és specifikusnak kell lennie a stroke detektálására, különösen a stroke akut fázisában. Megbízható képeket kell biztosítani és technikailag kivitelezhetőnek kell lennie akut stroke betegekben is. A gyors, fókuszált neurológiai vizsgálat segít a megfelelő képalkotó eljárás kiválasztásában. A képalkotó eljárások választásánál figyelembe kell venni a beteg állapotát [121]; mert pl. a súlyos stroke betegek jelentős hányada (akár 45%) nem tolerálja az MRI vizsgálatot az egészségi állapota vagy kontraindikációk miatt [122-124].

Képalkotó vizsgálatok az akut stroke- beteg esetén

A jelenlegi ajánlás alapján, a stroke kezdete után három órán belül beérkező betegek i.v. trombolízisre lehetnek alkalmasak [125]. A CT végzése általában elegendő a rutin trombolízis elvégzéséhez. A később érkező betegek alkalmasak lehetnek a trombolízis időablakának kiterjesztésére, illetve a kísérletes reperfüziós technikák tesztelésére irányuló klinikai vizsgálatokba való bevonásba.

Az egyszerű CT széleskörben hozzáférhető, megbízhatóan megkülönbözteti a legtöbb stroke utánzó állapotot, és elkülöníti az akut iszkémiás stroke-ot a vérzéses stroke-tól az első 5-7 napban [126-128]. Az azonnali CT vizsgálat a legköltséghatékonyabb módja az akutan kórházba szállított stroke betegek képalkotására [129], a régi vérzésre azonban nem szenzitív. Összességében a CT kevésbé szenzitív, de van annyira specifikus, mint az MR, a korai ischaemiás változások detektálásában. [130]. A közepesen súlyos illetve súlyos stroke-ban szenvedők kétharmadának már van látható iszkémiás elváltozása a stroke első néhány órájában [130-134], de a minor stroke-osok legfeljebb 50% -ának van látható releváns iszkémiás léziója a CT-n, különösen a stroke-ot követő első néhány órában [135]. A CT-n látható korai iszkémiás elváltozások felismerésére irányuló oktatás [134, 136, 137], és a pontozó rendszerek használata [133], javítja a korai iszkémiás léziók felismerését.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

A CT-n látható korai iszkémiás jelek közé tartoznak pl. a csökkent röntgen denzitás, szöveti duzzadás a liquorterek összenyomásával, és az artériás hiperdenzitás, mely utóbbi magas specificitást mutat az intraluminárisan elhelyezkedő trombusra [138]. A CT igen specifikus az akut iszkémiás agysérülés korai detektálására [131, 139, 140]. A CT-n látható korai iszkémiás jelek jelenléte az első három órában nem kizáró ok a trombolízis elvégzéséhez, bár a trombolízistől kevesebb jótékony hatás várható azon betegek esetében, akiknél az ACM területének 1/3-át meghaladó hipoattenuált iszkémiás lézió látható [125, 133, 134, 141, 142].

Egyes centrumokban az MRI-t használják első választandó képalkotó eljárásként akut stroke esetén. Ennek az az előnye, hogy a diffúzió súlyozott képalkotás (DWI) a CT-nél nagyobb szenzitivitással mutatja ki a korai iszkémiás eltéréseket. [130]. Az MR magasabb szenzitivitása különösen hasznos a posterior területi stroke-ok a lacunaris, vagy kisebb corticalis infarktusok esetén. A T2* (gradiens echo) szekvencia a kis, vagy régi vérzések detektálására is alkalmas [143]. Viszont előfordulhat, hogy definitív stroke-kal rendelkező betegekben negatív a DWI [144].

DWI lézióban a csökkent vízdifúzió kvantifikálható az ún. látszólagos diffúziós koefficiens (apparent diffusion coefficient =ADC) mérésével, ez azonban nem 100% -ban specifikus iszkémiás agyi károsodásra. Habár a DWI-n látható abnormális területek gyakran válnak infarktussá, azonban ezek a területek regenerálódhatnak is, ezzel mutatva, hogy a DWI nemcsak a permanensen károsodott szövetet mutatja [145, 146]. Az enyhén csökkent ADC értékkel rendelkező szövet is lehet véglegesen károsodott, nincs jelenleg olyan megbízható ADC tartomány mely alapján differenciálni lehetne az elhalt szövetet a még életképestől [147, 148]. Más MRI szekvenciák (T2, FLAIR, T1) kevésbé szenzitívek a korai iszkémiás agykárosodás detektálására.

Az MRI vizsgálat akut stroke-ban különösen fontos azon esetekben, amikor a stroke szokatlan megjelenésű, szokatlan etiológiájú, vagy olyan esetekben, amikor CT által nem tisztázott, stroke-ot utánzó kórképpel állunk szemben. Ha artéria disszekcióra

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

van gyanú, zsír elnyomásos T1-súlyozott MRI végzése szükséges a nyakról az intramurális haematoma kimutatására.

Az MRI azonban kevésbé elérhető, s kevésbé használható agitált betegek esetében, vagy olyan betegeknél akik hányhatnak vagy aspirálhatnak. Ha szükséges, a sürgősségi létfenntartást a képalkotó vizsgálat közben is biztosítani kell, tudniillik egyes betegek (különösen azok akiknek súlyos stroke-ja van) hipoxiássá válhatnak háton fekvő helyzetben, a képalkotás ideje alatt [124]. Az aspiráció kockázata emelkedett azon betegek jelentős hányadában, akik nem tudják a légutakat megfelelően védeni.

Válogatott iszkémiás stroke-kal rendelkező betegpopulációban (pl. bizonytalan időablak, későn érkezők) perfúziós CT vagy MRI technika, és angiográfia alkalmazható a trombolízis elvégezhetőségének megítélésére, bár ezidáig nincs letisztult indikációja annak, hogy egy bizonyos perfúziós mintázattal rendelkező beteg jobban vagy kevésbé profitál a trombolízisből [149-152]. Intracraniális artéria elzáródás esetén intra-arteriális trombolízis is végezhető, habár jelenleg csak kevés adat áll rendelkezésre, ennek egyértelmű támogatására [153, 154]. Azon betegeknél akiknek egyszerre arteria carotis interna (ICA) és artéria cerebri media (ACM) elzáródása van, kisebb az iv. trombolízis utáni gyógyulási esélyük, mint akiknél izolált ACM elzáródása van [155]. ACM törzs okklúzió esetén, igen magas a súlyos, extracraniális carotis régióban lévő elzáródás aránya [156, 157].

A *“mismatch”* (eltérés) kifejezés egy olyan állapotot ír le, amikor a kritikus hipoperfúzióval rendelkező agytérfogat – azaz az agyszövet, amely reperfúzió nélkül nem regenerálódik – szignifikánsan meghaladja az infarktusos agyszövet (tehát azon szövet, ami reperfúzió után sem regenerálódik) térfogatát. A mismatch diffúziós/perfúziós MRI-vel mérsékelt megbízhatósággal jeleníthető meg [158], és jelenleg még nem egy bizonyított stratégiája a trombolízis kimenetelének javítására kilenc órán belül [159]. Viták vannak arról, hogy hogyan lehet legjobban beazonosítani az irreverzibilis iszkémiás agykárosodást, és hogyan lehet definiálni a kritikusan csökkent agyi áramlást MR-rel illetve egyéb eljárásokkal [149, 152, 160]. A

perfúzió MR-rel történő kvantifikálása elméleti szinten is problematikus [161], és több különböző perfúziós paraméter összehasonlítása egy ugyanazon betegben is igen különböző összefüggéseket mutat a klinikai és radiológiai kimeneteket illetően [149]. A perfúziós CT képeken, a csökkent agyi véráramlás a későbbi szövet károsodással mutat összefüggést [150, 151], de az MRI mismatch-hoz hasonlóan, a perfúziós CT-vel történt képalkotás terápiás konzekvenciája sem ismert még. A vizsgálatok azt jelzik, hogy habár a mismatch-el rendelkező betegek nagy hányadában kimutatható az infarktusz növekedése, ez a mismatch-el nem rendelkező betegek esetén is akár 50%-ban megfigyelhető (és így ők is profitálhatnak a szövet megmentéséből) [152, 162]. A "képalkotási/klinikai" mismatch, azaz a diszkrepancia a DWI és CT-n látható léziók és a neurológiai deficit súlyossága alapján várható lézió nagyság között, vegyes eredményeket mutatott [163, 164]. A perfúziós CT és MRI vizsgálatok, illetve a mismatch koncepció jelenleg kutatási eszközök, és egyelőre nem ajánlható eljárások rutin terápiás döntések meghozatalához.

A mikrovérzések MR technikával T2 szekvenciával detektálhatóak, s az egészséges felnőttek 5%-ában, míg a vérzéses stroke-osok 60% -ában jelen lehetnek.*

Mikrovérzésekre predisponál az idős kor, a hipertónia, a diabetes, a leukoaraiosis, a lacunaris stroke, és az amyloid angiopathia [165]. Az ischaemiás stroke betegekben alkalmazott trombolitikus terápiát követő szimptomás intrakraniális vérzések száma nem növekedett azokban, akiknek a kezelés előtt a T2*-súlyozott MRI képein cerebrális mikrovérzések voltak [166].

Vaszkuláris képalkotás gyors elvégzése szükséges azon szimptomás, nagyfokú artéria sztenózissal rendelkező betegek kiszűrésére, akiknek javára válhat az endarterectomia vagy angioplasztika elvégzése. A nem- invazív képalkotó eljárások közül az extra-és intrakraniális erek szín-kódolt Duplex ultrahang vizsgálata, a CT angiográfia (CTA) és a contrast-enhanced MR angiography (CE-MRA) széles körben elterjedt eljárások. Ezek a vizsgálatok viszonylag kockázatmentesek, amíg az intra-arteriális angiográfia szimptomás carotis sztenózis esetében 1-3 %-os kockázattal idéz elő stroke-ot [167, 168]. Bizonyos esetekben szükséges lehet digitális szubtraktív angiográfia (DSA) végzése is, ez különösen akkor indokolt, ha a többi vizsgálat nem ad egyértelmű választ.

A carotis sztenózis vizualizálása carotis ultrahanggal, MRA -val vagy CTA-val történhet. Szisztematikus összefoglalók és egyéni betegadatok metaanalízise azt jelzik, hogy a CE-MRA a legszenzitívebb és legspecifikusabb a non-invazív technikák közül a carotis sztenózis detektálására, melyet a Doppler ultrahang, majd a CTA és utoljára a nem kontrasztos MRA követ [169, 170].

Egyes adatok azt mutatják, hogy a vertebrobasilaris TIA és minor stroke szintén magas rizikót jelenthet a stroke ismétlődésére [171]. Az extracraniális vertebralis ultrahang diagnosztika hasznos, de a vertebrobasilaris rendszer intracraniális ultrahang vizsgálata félrevezető lehet az alacsony specificitás miatt. Korlátozott mennyiségű adat utal arra, hogy a legjobb non-invazív képalkotó eljárások a kontraszt enhanced MRA és a CTA az artéria vertebralis és az artéria basilaris ábrázolására [172].

A cerebrovaszkuláris ultrahangnak számos olyan jellegzetessége van, amelyek alkalmassá teszik a sürgősségi stroke ellátásban történő alkalmazásra. Gyors, nem-invazív, és hordozható formája is van. Ebből adódóan használható olyan betegek esetében is akik nem alkalmasak MRA és CTA végzésére [157]. Viszont a Doppler vizsgálatok önmagukban gyakran csak limitált információt szolgáltatnak, vizsgálo függők, szakképzett operátort igényelnek, azonban lehetővé teszi a betegágy melletti ismételt méréseket.

A Transcranial Doppler (TCD) ultrahang lehetővé teszi a koponya bázison futó nagy artériák malformációinak felismerését. Egyik hátránya, hogy az akut stroke betegek 7%-20%-ának nincs megfelelő akusztikus ablaka, különösen igaz ez az idősebb korosztályra, illetve bizonyos etnikai csoportokra [173, 174]. Ez a probléma jelentősen csökkenthető ultrahang kontrasztanyagok felhasználásával, melyek az akut szakban egyúttal perfúziós vizsgálatok végzését [175-177] valamint az agyi hemodinamikai változások folyamatos monitorozását [178] is lehetővé teszik. Az ultrahang és MRA technikák kombinációja DSA-val azonos értékű, kiváló eredményeket ad [179]. Az agyi reaktivitás és a cerebralis autoreguláció sérült az extracerebralis okklúzív artéria betegségben szenvedőknél (különösen carotis sztenózisban és okklúzióban) akiknél nincs megfelelő kollaterális ellátás. A betegek

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

ezen csoportjának nagyobb a kockázata a stroke ismétlődésére [180, 181]. A TCD az egyetlen technika amely lehetővé teszi a keringő intracraniális embóliák detektálását [182], melyek különösen gyakran fordulnak elő nagyér betegségben. A jelenlétük a korai rekkurens stroke és TIA erős, független rizikófaktorai [183]. Kimutatásuk a trombocita-aggregáció gátló szerek hatékonyságának vizsgálatára alternatív módszereként is használatos [184]. A TCD mikrobuborék érzékelés fontos a jobb-bal shunt-ok detektálására, mely leggyakrabban a nyitott foramen ovale (PFO) következménye [185].

Képzőanyag TIA-ban, rokkantságot nem okozó stroke-ban, spontán megszűnő tünetekkel járó stroke-ban

A TIA-t elszenvedő betegeknek nagy a rizikója a korai rekkurens stroke kialakulására, mely kockázat az első 48 órában akár 10% is lehet [186]. Ezért a TIA-s betegek esetében sürgősen klinikai diagnózishoz kell jutni az ezzel járó általános rendellenességek kezelése, valamint az aktív rizikófaktorok befolyásolása és a gyógyítható okok, különösen az artéria sztenózis vagy más embóliaforrások felderítése végett. A vaszkuláris képzőanyag TIA vagy minor stroke esetében fontosabb, mint major stroke után, ahol rövidtávon a műtéttől már nem várható előny. Az azonnali preventív kezelés csökkenti a stroke, rokkantság és halál bekövetkeztének valószínűségét [86, 187]. A különösen nagy rizikóval rendelkező betegek kiszűrésére egyszerű klinikai pontozó rendszerek használhatóak [186]. A minor, rokkantságot nem okozó stroke, vagy a gyorsan spontán megszűnő klinikai tünetekkel járó stroke esetében szintén nagy a rizikó az újabb stroke kialakulására [58].

Széles skálája van azon agyi patológiás folyamatoknak, melyek a TIA-tól elkülöníthetetlen neurológiai deficittel járnak. Ezek közül a CT számosat megbízhatóan elkülönít (pl. intracerebralis vérzés, subduralis haematoma, tumorok), [129], de bizonyos állapotok esetén MRI végzése szükséges (pl. sclerosis multiplex, encephalitis, hipoxiás agykárosodás, stb.), míg egyes állapotok egyáltalán nem vizualizálhatóak, pl. akut metabolikus rendellenességek. Az intrakraniális vérzés a TIA-k nagyon ritka oka.

A TIA-s betegeknek 20-50%-ának lehet a DWI képeken akut iszkémiás léziója, ez az arány valószínűleg függhet a képalkotás időzítésétől és az elérhető technológiától [144, 188, 189]. Azoknak a TIA-s betegeknek, akiknek a DWI képein akut iszkémiás lézió látszik, fokozott a kockázatuk a korai rekurrens rokkantságot okozó stroke kialakulására [189]. Viszont jelenleg nincs arra bizonyíték, hogy a DWI jobb stroke predikciót adna, mint a klinikai rizikó skálák [190]. A rekurrens, rokkantságot okozó stroke rizikója azokban a TIA-s betegekben is nagyobb, akiknek a CT képén infarktus látszik [191].

A DWI azon jellegzetessége, hogy nagyon kis iszkémiás léziókat is kimutat, különösen hasznos lehet a későn induló, vagy enyhe, rokkantságot nem okozó stroke-osok esetén akikben a stroke diagnózis felállítása csupán a tünetek alapján nehézkes (kevés tünet, enyhe tünetek) [130]. Az akut fázis lezajlása után, a vérzések kimutatására a T2*-MRI az egyetlen megbízható eszköz, mert a CT-n a lézió már nem látszik [143].

Egyéb diagnosztikus eljárások

Ajánlások

- Stroke és TIA esetén a beteg fizikális vizsgálata, a fiziológiai paraméterek korai ellenőrzése, és rutin laborvizsgálatok végzése szükséges **(I, A)**
- Minden stroke-os és TIA-s betegnek egy sor laboratóriumi vérvizsgálat végzése szükséges (3. 2, 5.4)
- 12 elvezetéses EKG készüljön minden akut stroke-os és TIA-s betegnek. Folyamatos EKG monitorozás javasolt iszkémiás stroke és TIA esetén **(I, A)**
- Az akut fázis után a stroke-os és TIA-s betegeknek 24 órás Holter EKG monitorozás ajánlott, ha aritmiára van gyanú, s a stroke semmilyen más okát nem találjuk **(I, A)**
- Echocardiográfia végzése ajánlott lehet **(III, B)**

Kardiális vizsgálat

Kardiális és EKG eltérések gyakran fordulnak elő akut stroke-ban [192]. Különösen a megnyúlt QTc, az ST depresszió, és a T hullám inverzió gyakori akut iszkémiás stroke-ban, főként akkor, ha az inzuláris kéreg is érintett [193, 194]. Ezért 12 elvezetéses EKG készítése szükséges minden akut stroke-on és TIA-n átesett beteg esetében.

A kardiális monitorozást az akut cerebrovaszkuláris eseményen átesettek körében rutinszerűen kell végezni a súlyos szív ritmuszavarok kimutatására. Még nem tisztázott, hogy az ágymelletti folyamatos EKG regisztráció, vagy a Holter monitorozás egyenrangú-e az akut stroke betegekben fellépő pitvarfibrilláció detektálására. A Holter monitorozás a rutin EKG-nél előnyösebb pitvarfibrilláció detektálására az olyan tromboemboliás stroke betegekben, akiknél sinus ritmust feltételeznek [195]; Ennek ellenére a 12 elvezetéses EKG elégséges lehet az új keletű pitvarfibrilláció detektálására a stroke osztályon [196]. Egy, a közelmúltban napvilágot látott szisztematikus összefoglaló azt találta, hogy a nemrégben iszkémiás stroke-on vagy TIA-n átesett betegek körében 4.6%-ban (95%CI: 0% -tól 12.7%-ig) találtak Holter EKG-val új keletű pitvarfibrillációt, a felvételi EKG eredményétől és a klinikai vizsgálatától függetlenül [197]. A monitorozási időszak meghosszabbítása, illetve a monitorozás kiterjesztése a nem-lacunaris stroke-osok körére javíthat a találati arányon [198].

Az echocardiográfia a stroke több potenciális okának detektálására is alkalmas [199], Nincs azonban konszenzus arról, hogy milyen indikációval, illetve milyen típusú echocardiográfia végzendő a stroke-os és TIA-s betegek esetén. A transoesophagealis echocardiográfiát (TEE) a transthoracalis echocardiográfiánál (TTE) jobbnak tartják a potenciális kardiális embóliaforrás detektálására [200], kortól függetlenül [201].

Az echocardiográfia elvégzése különösen fontos a következő beteg csoportokban:

- bizonyíték szívbetegség jelenlétére az anamnézis, a fizikális vizsgálat vagy az EKG alapján
- gyanú van az embolizáció kardiális eredetére, pl. több agyi ér ellátási területet érő multiplex infarktusok

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

- gyanú aorta betegségre
- paradox embolizációra van gyanú
- a stroke-nak nem találtunk egyéb okát

A TTE elegendő a fali trombusok jelenlétének megítélésére, a bal kamra csúcsa jól vizualizálható. A TTE-nek >90% szenzitivitása és specifitása van a miokardiális infarktus utáni ventrikuláris trombus detektálásában [202]. A TEE a TTE felett áll az aortaív, a balpitvar és a pitvari szeptum megítélésében [199]. A TEE ezen felül lehetővé teszi pitvarfibrilláció esetén a további trombotikus események rizikójának megítélését [203].

A szív CT és szív MRI ígéretes alternatívának ígérkeznek az embóliaforrás detektálására stroke esetén, de szerepük még nem volt szisztematikusan elemezve.

Vérvizsgálatok

A sürgősségi osztályra való beérkezéskor végzendő laboratóriumi vizsgálatokat a 3. 2 foglalja össze. A további laborvizsgálatok a stroke fajtájától és a feltételezett etiológiától függenek (5. 4).

Primer prevenció

A primer prevenció aszimptómás emberekben hivatott csökkenteni a stroke kialakulásának rizikóját. A relatív rizikó (RR), az abszolút rizikó (AR), az esély arány (odds ratio, azaz OR), a kezelendő betegszám (numbers needed to treat =NNT) egy nagyobb vaszkuláris lézió elkerülésére egy év alatt, és az ártási minimum (numbers needed to harm =NNH) egy major komplikáció okozására egy év alatt, értékei megtalálhatóak minden intervenció mellett a 6-8. táblázatokban.

A vaszkuláris rizikófaktorok kezelése

Ajánlások

- A vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell. A magas vérnyomás csökkentése ajánlott életmód változtatással és individualizált gyógyszeres terápiával **(I, A)** a 120/80 Hgmm-es célvérnyomás eléréséig **(IV, GCP)**. Antihipertenzív gyógyszeres kezelés alkalmazása szükséges azon prehipertenzív (120-130/ 80-90 Hgmm) betegeknek, akiknek kongesztív szív elégtelensége, miokardiális infarktusa, diabétesz mellitusza vagy krónikus veseelégtelensége is van **(I, A)**.
- A vércukorszintet rendszeresen ellenőrizni kell. A diabétesz mellitusz életmód változtatással és egyénre szabott gyógyszeres terápiával történő kezelése szükséges **(IV, C)**. Diabéteszesekben a magas vérnyomást agresszíven kell kezelni **(I, A)**, a cél a 130/80 Hgmm alatti érték elérése **(IV, C)**. Ahol lehetséges a kezelés tartalmazzon egy angiotenzin konvertáló enzim inhibitor vagy angiotenzin receptor antagonistát **(I, A)**
- A vér koleszterin szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. A magas vérkoleszterin (150 mg/dl, azaz 3.9 mmol/l felett) kezelése életmód változtatással **(IV, C)** és statinok alkalmazásával ajánlott **(I, A)**
- Ajánlott dohányzásról való leszokás **(III, B)**
- Ajánlott túlzott alkoholfogyasztásról való leszokás **(III, B)**
- Rendszeres fizikai aktivitás szükséges **(III, B)**
- Az alacsony só, alacsony telített zsírsav, magas zöldség és gyümölcs tartalmú, rostokban gazdag diéta fogyasztása ajánlott **(III, B)**

- A magas testtömeg indexszel rendelkezők testsúly csökkentő diétája ajánlott **(III, B)**
- Antioxidáns vitamin kiegészítők fogyasztása nem ajánlott **(I, A)**
- Hormon szubsztitúciós terápia nem ajánlott az akut stroke primer prevenciójában **(I, A)**

Az egészséges életmód, ami dohányzás mentességet, alacsony testtömegindex-et, minimális alkohol fogyasztást, rendszeres testmozgást és egészséges étkezést foglal magában, az iszkémiás stroke kockázatcsökkenését eredményezi (RR 0.29; 95% CI 0.14-0.63) [204].

Magas vérnyomás

A magas vérnyomás (> 120/80 Hgmm) erős és közvetlen összefüggést mutat a vaszkuláris- és ösztörtalitás emelkedésével, nincsen evidencia konkrét vérnyomástartományra [205]. A vérnyomás csökkentése jelentősen csökkenti a stroke és koronária betegség kialakulását, a vérnyomás csökkentés mértékétől függően [206-208]. A vérnyomást 140/85 Hgmm-re vagy az alá kell csökkenteni [209]; a diabéteszeseknél agresszívebb vérnyomáscsökkentés szükséges (lásd később) [210]. Gyakran szükség van két vagy több vérnyomáscsökkentő gyógyszer kombinációjára a célvérnyomásérték eléréséhez.

A legtöbb, a különböző vérnyomáscsökkentő gyógyszereket direkt vagy indirekt módon összehasonlító vizsgálat, nem állít rangsort a különböző gyógyszerek között [206, 207, 211]. Viszont, a LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension) vizsgálat a losartan-t kedvezőbbnek találta az atenololnál kamrai hipertrófiában szenvedő hipertóniás betegek esetén (NNT a stroke megakadályozására 270) [212, 213]. Hasonlóan, az ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) vizsgálat a chlorthalidont találta hatásosabbnak az amlodipinnél és a lisinoprilnél [214]. Mindezek ellenére, a beta-blokkolók alkalmazása még mindig megfontolandó, mint kezdeti vagy folytatólagos antihipertenzív terápia [209]. Az idősebb korosztályban, az izolált szisztolés hipertónia kezelése (szisztolés vérnyomás >140 Hgmm és diasztolés vérnyomás <90 Hgmm) kedvező hatású [207, 215].

Diabétesz mellitusz

Nincs evidencia arra, hogy a vércukor ellenőrzés javítása csökkentené a stroke előfordulását [216]. Diabétesz mellituszban a célvérnyomás érték 130/80 Hgmm, vagy az alatti érték [210]. A statin kezelés csökkenti a major kardiovaszkuláris események, s így a stroke kialakulásának rizikóját [217-219].

Hiperlipidémia

Egy 26 statin vizsgálatot (95 000 beteg) áttekintő összefoglalóban, a stroke kialakulásának incidenciája 3.4-ről 2.7%-ra csökkent [220]. A különbséget javarészt a nem fatális stroke-ok 2.7% -ról 2.1%-ra történő csökkenése okozta. Az összefoglaló egy részben másodlagos prevenciós vizsgálatot, a Heart Protection Study-t is magában foglalta [221]; mely 10000 kezelt beteg közül 1-gyel több miopátiás beteget talált évente a kontrollhoz képest [221]. Nincs arra bizonyíték, hogy a statinok meggátolnák a stroke kialakulását azokban a betegekben, akiknél az LDL-koleszterin 150 mg/dl (azaz 3.9 mmol/l) alatt van.

Dohányzás

Megfigyeléses vizsgálatok rámutattak, hogy a dohányzás az iszkémiás stroke kialakulásának független rizikófaktora [222] mindkét nembben [223-227]. A házastárs dohányzása is emelheti a stroke kockázatát [228]. Egy 22 vizsgálatot feldolgozó meta-analízis arra mutatott rá, hogy a dohányzás duplájára emeli az iszkémiás stroke kialakulásának rizikóját [229]. Azok akik a dohányzásról leszoknak, 50%-kal csökkentik ezt a kockázatot [224]. A munkahelyek dohányfüst mentesítése jelentős egészségügyi és gazdasági előnnyel járna [230].

Alkohol fogyasztás

A túlzott alkoholfogyasztás (>60 g/nap) növeli mind az iszkémiás (RR 1.69, 95%CI 1.34-2.15), mind a vérzéses stroke (RR 2.18, 95%CI 1.48-3.20) kialakulásának kockázatát. Ezzel szemben, egy kevés alkoholfogyasztás (12 g/nap) minden típusú stroke kialakulásának kockázatát csökkenti (RR 0.83; 95% CI 0.75-0.91), így az iszkémiás stroke-ét is (RR 0.80; 95% CI 0.67-0.96), a közepes mennyiségű alkoholfogyasztás (12–24 g/nap) csökkenti az iszkémiás stroke kockázatát (RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) [231]. A vörös bor fogyasztás jár a legkisebb kockázattal a többi

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

alkoholos italhoz viszonyítva [232]. Az alkohol valószínűleg a vérnyomást emelő hatása által növelheti a stroke incidenciát és mortalitást [233].

Fizikai aktivitás

Egy kohortokat és eset-kontroll vizsgálatokat feldolgozó meta-analízisben kimutatták, hogy a magas fizikai aktivitású egyének stroke rizikója kisebb volt, az alacsony aktivitásúakénál (RR 0.73; 95% CI 0.67-0.79). Hasonlóképpen, közepesen aktív személyeknek kisebb volt a stroke rizikójuk az inaktív emberekhez képest (RR 0.80; 95% CI 0.74-0.86) [234]. Ez az összefüggés részben a mozgás testsúlyra, vérnyomásra, szérum koleszterinre és glükóz toleranciára kifejtett jótékony hatásának köszönhető. A rendszeresen végzett szabadidős fizikai aktivitás (2 - 5 óra hetente) független összefüggést mutat a felvételnél megfigyelt enyhébb tünetekkel járó iszkémiás stroke-kal és jobb rövidtávú kimenetellel [235].

Táplálkozás

Zöldség, gyümölcs, halfogyasztás

Megfigyeléssel vizsgálatok alapján a magas zöldség és gyümölcs fogyasztás a stroke rizikó csökkenését segíti elő (RR 0.96 minden 2 adaggal való növelés esetén /nap; 95% CI 0.93-1.00) [236]. Az iszkémiás stroke kialakulásának rizikója kisebb volt azokban, akik havonta legalább egyszer halat fogyasztottak (RR 0.69; 95% CI 0.48–0.99) [237]. A teljes kiőrlésű gabonatermékek fogyasztása a kardiovaszkuláris betegségek csökkenését segítette elő (RR 0.79; 95% CI 0.73-0.85) de a stroke-ét nem [238]. A tejtermékek fogyasztásával bejuttatott több kalcium kisebb stroke mortalitást eredményezett egy japán populációban [239]. Viszont egy további vizsgálatban nem volt összefüggés a teljes zsír vagy koleszterin bevitel és a stroke rizikó között férfiakban [240].

Egy nőknél végzett, randomizált kontrollált vizsgálatban, a táplálkozási intervenciók nem csökkentették a koronária történések és stroke incidenciáját annak ellenére, hogy 8.2%-kal csökkent a zsírbevitel, és megnövekedett a zöldség, a gyümölcs, valamint a teljes kiőrlésű gabona fogyasztása [241].

Testtömeg

A magas testtömeg index (BMI ≥ 25) fokozott stroke kockázattal jár mindkét nemben [242] [243], javarészt az ennek következtében fellépő hipertenzió és diabétesz mellitusznak köszönhetően. Az abdominális elhízás a férfiakban stroke rizikófaktor, a nőkben nem [244]. Habár a fogyás csökkenti a vérnyomást [245], a stroke kockázatot nem [246].

Vitaminok

A kevés D vitamin bevitel növelte a stroke kockázatot [247], de a kalcium és D vitamin együttes pótlása nem csökkentette a stroke kockázatot [248]. A tocoferol és béta –karotin szupplementációja nem csökkenti a stroke rizikót [249]. Sőt, egy E-vitamin kiegészítéses vizsgálatokat feldolgozó meta-analízis azt találta, hogy magas dózisokban (≥ 400 IU/d) növelheti a mortalitást (≥ 400 IU/d) [250].

A magas homocisztein értékek növelik a stroke rizikót (OR 1.19; 95% CI 1.05 – 1.31) [251]. Amióta az amerikai Food and Drug Administration (gyógyszer engedélyezési és felügyeleti szerv) jóváhagyta a gabona termékek folsavval történő dúsítását, csökkent a stroke mortalitás, nem úgy mint a dúsítást nem alkalmazó országokban [252]. Egy meta-analízis arra a következtetésre jutott, hogy a folsav szupplementáció csökkentheti a stroke kockázatot (RR 0.82; 95% CI 0.68-1.00) [253]; [253]; a jótékony hatás azokban a vizsgálatokban volt kifejezettebb, amelyek hosszú távon futottak, ahol nagyobb homocisztein csökkentő hatást tudtak elérni, s azokban az országokban, ahol a gabonát nem dúsították.

Postmenopauzális ösztrogénpótló kezelés

A stroke kockázat nőkben hirtelen megemelkedik menopauzában. Viszont, a Nurses' Health Study-ban egy 16-évig tartó utánkövetéses vizsgálatban, melyben 59,337 postmenopauzában lévő nő vett részt, csak gyenge asszociáció volt a stroke és az ösztrogénpótlás között [254]. A HERS II vizsgálat alapján, az egészséges nőkben végzett hormonpótlás az iszkémiás stroke rizikóját emeli [255]. Egy Cochrane szisztematikus összefoglaló [256] a hormonpótló kezeltekben emelkedettebb iszkémiás stroke incidenciát talált (RR 1.44). Egy randomizált, kontrollált vizsgálat, a Women's Health Initiative másodlagos analízise szerint, a stroke kockázata a hosszú

távú hormonpótló kezelés esetén növekszik csak (> 5 év; RR 1.32; 95% CI 1.12-1.56) [257, 258].

Antitrombotikus terápia

Ajánlások

- Habár a hatás csekély, kis dózisú aszpirin szedése ajánlható a 45 éves vagy annál idősebb olyan nőknek, akik nem rendelkeznek intracerebrális vérzésre növekedett kockázattal, s akiknek jó a gasztrointesztinális toleranciájuk **(I, A)**
- A kis dózisú aszpirin szedése férfiak esetében is megfontolandó a miokardiális infarktus primer prevenciójára, habár az iszkémiás stroke kockázatot nem csökkenti **(I, A)**
- Az aszpirinen kívül más trombotagátló szer szedése nem ajánlott a stroke primer prevenciójára **(IV, GCP)**
- A 65 év alatti, nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedőknek ajánlott az aszpirin szedése amennyiben nincs vaszkuláris rizikófaktoruk **(I, A)**
- A 65-75 éves korosztályban, a vaszkuláris rizikófaktorral nem rendelkező nem-valvuláris pitvarfibrillációban szenvedő betegeknek az aszpirin vagy orális antikoaguláns (INR 2.0-3.0) szedése ajánlott, amennyiben nincsen kontraindikáció **(I, A)**
- A 75 év feletti nem-valvuláris pitvarfibrillációban szenvedőknek, illetve azoknak, akik fiatalabbak, de vaszkuláris rizikófaktoruk van, mint pl. hipertenzió, balkamra diszfunkció vagy diabétesz mellitusz, orális antikoagulánsok szedése ajánlott (INR 2.0–3.0) amennyiben nincs kontraindikáció **(I, A)**
- Azon pitvarfibrilláló betegnek, akik nem kaphatnak orális antikoagulánst, aszpirin szedése ajánlott **(I, A)**
- A mechanikus műbillentyűvel rendelkező pitvarfibrillálóknak hosszú-távú antikoaguláció szükséges a billentyű típusától függő cél INR értékkel, ami nem lehet kevesebb, mint INR 2–3 **(II, B)**
- Kisdózisú aszpirin szedés ajánlott az aszimptómás artéria carotis interna sztenózissal >50% rendelkező betegek számára a vaszkuláris rizikójuk csökkentése érdekében **(II, B)**

Alacsony rizikójú betegek

Hat nagy randomizált vizsgálat (47,293 aszpirinnal kezelt, 45,580 kontroll) elemezte az aszpirin kedvező hatásait a kardiovaszkuláris események primer prevenciójában mindkét nemben, az átlagéletkor 64.4 év volt [259-264]. Az aszpirin csökkentette a koronária események és a kardiovaszkuláris események rátáját, de a stroke-ét, kardiovaszkuláris halálozását és az össz-halálozását nem [265]. Nők esetében az aszpirin csökkentette a stroke (OR 0.83; 95% CI 0.70-0.97) és iszkémiás stroke rizikóját (OR 0.76; 95% CI 0.63-0.93) [266]. Egy másik vizsgálatban, 39,876 egészséges 45 év feletti nőben, az aszpirin csökkentette a stroke (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99) és az iszkémiás stroke rizikóját (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.93), és nem szignifikánsan, de növelte a vérzéses stroke rizikóját 10 év alatt, viszont nem csökkentette a fatális és nem-fatális miokardiális infarktusok rizikóját, illetve a kardiovaszkuláris halálozást [267].

Jelenleg nincs adat arról, hogy az alacsony rizikójú csoportban más trombotika-aggregáció gátló szer hatásos lenne a primer prevencióban.

Vaszkuláris rizikófaktorral rendelkező betegek esetén

Korábbi kardiovaszkuláris betegséggel nem rendelkező, hipertóniás betegeken végzett, antitrombotikus szereket placebóval összehasonlító randomizált vizsgálatok szisztematikus összefoglalója rámutatott, hogy az ilyen betegekben az aszpirin nem csökkentette a stroke-ot illetve az össz-kardiovaszkuláris események bekövetkeztét [266]. A CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) vizsgálatban, az aszpirin és clopidogrel kombinációja kevésbé volt hatékony, mint az önmagában szedett aszpirin a betegek azon alcsoportjában, akiknél több vaszkuláris rizikófaktor volt jelen iszkémiás esemény nélkül [268].

Nagyartéria atheroma

Az atheroszklerotikus artéria betegségben (cervikális, koronária, perifériás) szenvedőknek nagyobb a rizikója a miokardium infarktusra, a stroke-ra, és a kardiovaszkuláris halálozásra. Az aszpirin csökkenti a miokardium infarktus rizikóját aszimptomatikus artéria carotis sztenózisban [269], és a stroke kialakulását artéria carotis műtétet követően [270].

Pitvar fibrilláció

A PF a stroke egy erős, független rizikófaktora. Nem-valvuláris PF betegeket vizsgáló, legalább 3 hónapos követési idővel dolgozó, randomizált vizsgálatok egy meta-analízise azt mutatta, hogy a thrombocyta-aggregáció ellenes szerek csökkentik a stroke kialakulását (RR 0.78;95% CI 0.65-0.94) [271]. A warfarin (cél INR 2.0-3.0) szignifikánsan hatékonyabb a stroke rizikó redukciójában, mint az aszpirin (RR 0.36; 95% CI 0.26-51) [271]. Mivel a PF-fel rendelkező betegekben a stroke rizikó széles határok között változik, a kockázat megítélésnek kell meghatároznia, hogy egy adott beteg orális antikoagulánst vagy aszpirint kapjon, illetve ne kapjon kezelést [14]. Az orális antikoagulálás hatékonyabb az olyan pitvarfibrilláló betegekben, akiknek legalább egy rizikófaktora van, mint pl. korábbi szisztémás embolizáció az anamnézisben, 75 év feletti életkor, magas vérnyomás, vagy rossz balkamra funkció [14]. A fenti metaanalízisben a major extracraniális vérzések számának abszolút növekedése kisebb volt, mint a stroke kialakulásának abszolút redukciója [271]. A WASPO (Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octagenarians) [272] és BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [273] vizsgálatok azt mutatták, hogy a warfarin használata biztonságos és effektív az idősebb populációban is. Az ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) vizsgálat azt találta, hogy az aszpirin és clopidogrel kombinációja kevésbé volt hatékony, mint a warfarin viszont hasonló volt a vérzéses szövődmények aránya [274].

Pitvarfibrilláció fennállásától függetlenül, a műbillentyűvel rendelkező betegek hosszútávú antikoaguláns kezelést kell hogy kapjanak, a műbillentyű típusától függő cél INR értékkel: a biológiai műbillentyű esetén ez INR 2.0–3.0, mechanikusnál INR 3.0-4.0 [275].

Carotis műtét és angioplasztika

Ajánlások

- A carotis műtét végzése nem ajánlott azon aszimptomatikus egyének számára akiknek szignifikáns carotis szűkülete van (NASCET 60-99%), kivéve, ha nagy a stroke rizikójuk (**I, C**)

- Aszimptomatikus carotis szűkületben nem ajánlott a carotis angioplasztika (sztenteléssel vagy anélkül) végzése **(IV, GCP)**
- A betegeknek aspirin terápiaiban kell részesülniük a műtét előtt és után **(I, A)**

Az aszimptomatikus carotis sztenózis műtéti megoldásával foglalkozó vizsgálatok arra a következtetésre jutottak, hogy habár a műtét csökkenti az ipsilaterális stroke (RR 0.47-0.54) és bármilyen stroke incidenciáját, a carotis műtét abszolút haszna csekély, évente kb. 1% [276-278], míg a perioperatív stroke és halál ráta 3%. A legtöbb aszimptomás egyénnek a gyógyszeres kezelés optimális terápiát nyújt; csak azokban a centrumokban fontolandó meg a műtét, ahol a perioperatív komplikációs ráta kisebb, mint 3%. A magas stroke rizikójú csoportba tartozó betegeknek (80% feletti szűkülettel rendelkező férfiak, akiknek a várható-élettartam még több, mint 5 év) származhat előnye a megfelelő centrumban végzett műtétekből [276, 278]. A sztenózis mértéke a NASCET kritériumoknak megfelelően került meghatározásra (disztális sztenózis) [279].

A carotis endarterectomia (CEA) mind a fiatal, mind az idős férfi betegekben hatásos, de nők esetében nem [276]. Nem előnyös a CEA azoknak, akiknek a műtött érrel kontralaterálisan ACI okklúziója van [280, 281]. Az ipsilaterális stroke rizikója a sztenózis fokával emelkedik [280, 282]. A CEA az ipsilaterális sztenózis fokától (60-99%-os szűkület tartományban) függetlenül hatékony [276]. A carotis endarterectomia nem kedvező azon aszimptomatikus betegeknek, akiknek a várható élettartama kevesebb, mint 5 év. Az aspirin szedést nem kell abbahagyni a carotis műtét miatt [283]. Carotis endarterectomia után a betegek követése ajánlott. Nincs jelenleg randomizált vizsgálatokból adat az aszimptomás betegekben végzett, carotis angioplasztika és endarterectomia előnyeinek és kockázatainak összehasonlítását illetően [284].

Szekunder prevenció

A vaszkuláris rizikófaktorok optimális kezelése

Ajánlások

- A vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell. A vérnyomás csökkentése az akut fázis lezajlása után a normális vérnyomású betegekben is szükséges **(I, A)**
- A vércukrot rendszeresen ellenőrizni kell. A diabétesz mellitust életmódbeli változtatással és egyénre szabott gyógyszeres terápiával kell kezelni **(IV, GCP)**
- A stroke-on átesett, inzulin terápiát nem igénylő 2-es típusú diabéteszesek esetében pioglitazone –nal való kezelés ajánlott **(III, B)**
- Nem- kardioembóliás stroke esetében statin kezelés ajánlott **(I, A)**
- Ajánlott a dohányzás elhagyása **(III, C)**
- Ajánlott a túlzott alkoholfogyasztásról való leszokás **(IV, GCP)**
- Rendszeres testmozgás ajánlott **(IV, GCP)**
- Kevés sót, kevés telített zsírsavat, de sok zöldséget, gyümölcsöt és rostot tartalmazó diéta ajánlott **(IV, GCP)**
- Az emelkedett testtömegindex-szel rendelkezőknek ajánlott a súlycsökkentő diéta **(IV, Level C)**
- Az antioxidáns vitamin kiegészítés nem ajánlott **(I, A)**
- A hormonpótló kezelés nem ajánlott a stroke szekunder prevenciójában **(I, A)**
- Az alvás alatti légzészavarok (sleep disordered breathing, SDB), mint pl. az obstruktív alvási apnoe, folyamatos pozitív nyomású lélegeztetéssel történő kezelése ajánlott **(III, GPC)**
- A nyitott foramen ovale (PFO) endovaszkuláris zárása ajánlott kriptogén stroke és magas rizikójú PFO esetén **(IV, GCP)**

Magas vérnyomás

Hét randomizált kontrollált vizsgálat meta-analízise azt mutatta, hogy stroke és TIA után az antihipertenzívumok csökkentették a stroke ismétlődésének kockázatát (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.92) [285]. Ilyen vizsgálatok voltak pl. a PATS (indapamid, egy

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

diuretikum), a HOPE (ramipril) és a PROGRESS (perindopril, indapamide-dal vagy nélkül) [286-289]. A stroke incidencia csökkenése a vérnyomástól és stroke típustól független [289]. A vérnyomást csökkenteni és ellenőrizni kell stroke és TIA után. Az abszolút vérnyomás értéke és a csökkentés mértéke még nem meghatározott, egyedi mérlegelést igényel, de előnyös átlagosan a 10/5 Hgmm-es csökkentés. A normális vérnyomás, definíció szerint, a 120/80 Hgmm alatti érték [290]. Nem kell azonban erőteljesen csökkenteni a vérnyomást azokban a betegekben, akiknél hemodinamikai stroke valószínűsíthető, vagy akiknek kétoldali carotis szűkületük van. Az angiotenzin receptor antagonistáknál eprosartan hatékonyabb lehet a kalcium csatorna blokkoló nitrendipine-nél [291].

Diabétesz mellitusz

A prospektív, kettős-vak PROactive vizsgálat 5 238 makrovaszkuláris betegségben szenvedő 2-es típusú diabéteszes beteget randomizált pioglitazone vagy placebo csoportokra. A stroke-os anamnézisű betegeknél (n=486 a pioglitazone csoportban, n=498 a placebo csoportban) megfigyelték egy tendenciát miszerint a pioglitazone-nal kezelték jobb paramétereket mutattak a halálozás és a major vaszkuláris esemény végpontok esetén (HR 0.78; 95%CI 0.60-től 1.02-ig; P=0.067). Egy másodlagos analízisnél a pioglitazone csökkentette a fatális és a nem-fatális stroke (HR 0.53, 5.6% vs. 10.2%; 95%CI 0.34-től 0.85-ig; P=0.0085), a kardiovaszkuláris halálozás és a nem-fatális miokardiális infarktus incidenciáját (HR 0.72, 13.0% vs. 17.7%; 95%CI 0.52-től 1.00-ig; P=0.0467) [292].

Hiperlipidémia

A SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) vizsgálatban az Atorvasztatinnal végzett statin terápia csökkentette az ismételt stroke kialakulást (HR 0.84; 95% CI 0.71-0.91) [293], míg a Heart Protection Study-ban a simvastatin csökkentette a vaszkuláris események számát a korábban stroke-on átesett betegekben [221] és a stroke-ot az egyéb vaszkuláris betegségben szenvedőkben (RR 0.76). Egyik vizsgálat sem elemezte a hatékonyságot stroke altípus szerint és a SPARCL nem vett be olyan betegeket a vizsgálatba, akiknél feltételezhetően kardioembóliás stroke zajlott [221, 293]. A vérzéses stroke kockázata kissé emelkedett volt mindkét vizsgálatban [221, 293]. Statin terápia esetén az abszolút rizikó redukció alacsony (NNT 112-143 évente) volt. A statin

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

megvonása a stroke akut stádiumában növelheti a halálozás vagy dependencia rizikóját [294].

Dohányzás

Nincsen specifikus adat másodlagos prevenció esetére. Lásd primer prevenció.

Táplálkozás

Túlsúly

Nincsen specifikus adat másodlagos prevenció esetére. Lásd primer prevenció. A testsúly csökkentés előnyös lehet stroke után, mert ezáltal csökken a vérnyomás [245].

Vitaminok

Egy primer és szekunder prevenció vizsgálatokat feldolgozó meta-analízis szerint a béta –karotin növeli a kardiovaszkuláris halálozást (RR 1.10; 95% CI 1.03-1.17) [295]. Az E vitamin szupplementáció nem akadályozza meg a vaszkuláris eseményeket [296]. A zsírban oldódó antioxidánsok szedése növelheti a mortalitást [297].

A homocisztein szintet csökkentő vitaminok (fólsav, B12, B6) nem csökkentik a stroke ismétlődésének kockázatát és növelhetik a vaszkuláris történések számát [298-301]. Bizonyos vizsgálatok jelenleg is futnak [302].

Alvás alatti légzészavarok

Az alvás alatti légzészavarok egyfelől a stroke rizikófaktorai, másfelől a stroke következményei, s összefüggésbe hozhatóak a rosszabb hosszútávú kimenetellel és a hosszútávon emelkedett stroke mortalitással [303]. A stroke betegek több mint 50%-a szenved alváshoz kapcsolódó légzészavarban, a legtöbb esetben obstruktív alvási apnoe –ban (OAA). Az alvásban jelentkező légzészavarok spontán megszűnhetnek, de van, amikor kezelésre szorulnak. Az OAA esetében a CPAP a választandó terápia. Az alvászavarok egyéb formáiban (pl. centrális) az oxigén vagy a ventilációs terápia más formái is hatékonyak lehetnek.

Nyitott foramen ovale (patent foramen ovale, PFO)

Esettanulmányok és eset-kontroll vizsgálatok alapján összefüggés lehet a PFO és a kriptogén stroke kialakulása között mind a fiatal, mind az idős stroke-os populációban [304, 305]. Két populáció-alapú tanulmány ugyanezt találta, de az összefüggés egyik esetben sem volt szoros [306, 307]. Az izolált PFO-val rendelkező betegekben a stroke ismétlődésének rizikója alacsony, viszont azokban az esetekben, amikor a PFO pitvari szeptum aneurizmával, Eustach billentyűvel, illetve Chiari hálózattal kombinálódik, valamint a többszörös stroke-on átesett betegekben, az ismétlődés kockázata jelentős lehet [308]. Az ilyen betegekben a szeptális aneurizma jelenlététől függetlenül a PFO endovaszkuláris zárása indokolt lehet [309] mivel a csak gyógyszeresen kezelt esetekhez képest, csökkentheti a stroke ismétlődés rizikóját [310]. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok még hiányoznak.

Postmenopauzális ösztrogénpótlás

A hormonpótlás nem ad védelmet a vaszkuláris történések ellen és a stroke súlyosságát növelheti [311].

Antitrombotikus terápia

Ajánlások

- Antitrombotikus terápia ajánlott **(I, A)**
- Akiknek az antikoagulálás nem szükséges, trombocita-aggregáció gátlót kell adni **(I, A)**. Amennyiben lehetséges, kombináltan aszpirint és dipyridamol-t, vagy önmagában clopidogrelt kell szedni. Alternatív terápiként az önmagában adott aszpirin, vagy a triflusal jön szóba **(I, A)**
- Az aszpirin és a clopidogrel kombinált terápia nem javasolt a közelmúltban iszkémiás stroke-on átesetteknek, kivéve specifikus indikációk esetén, mint pl. instabil angina, non-Q-hullám miokardiális infarktus, vagy közelmúltban lezajlott sztentelés. Ilyenkor a kezelés az eseményt követően 9 hónapig adandó **(I, A)**
- A trombocita-aggregáció gátló terápia mellett bekövetkező stroke esetén a patofiziológia és a beteg rizikófaktorai átértékelendőek **(IV, GCP)**

- Az orális antikoaguláció (INR 2.0–3.0) nem- valvuláris PF-fel asszociált iszkémiás stroke esetén indikált **(I, A)**. Az orális antikoagulálás nem ajánlott az olyan betegeknek akik gyakran elesnek, rossz a compliance-ük, nem kontrollált epilepsziában szenvednek, valamint azoknak, akiknek gasztrointesztinális vérzésük volt **(III, C)**. Az idős kor önmagában nem kontraindikálja az orális antikoagulálást **(I, A)**
- Azon betegeknek, akiknek PF-hoz nem köthető kardioembóliás stroke-ja zajlott, antikoagulálás adása ajánlott (INR 2.0-3.0), ha a stroke ismétlődés kockázata nagy **(III, C)**
- A nem-kardioembóliás iszkémiás stroke lezajlása után az antikoaguláció nem javasolt, kivéve egyes specifikus eseteket, mint pl. aorta atheroma, a. basilaris fusiformis aneurizma, cervikális artéria disszekció, nyitott foramen ovale, igazolt mélyvénás trombózis (MVT) jelenlétében vagy pitvari szeptális aneurizma esetén **(IV, GCP)**
- Ha az orális antikoagulálás kontraindikált, alacsony dózisú aszpirin és dipyridamol kombinált adása szükséges **(IV, GCP)**

Trombocita-aggregáció gátló terápia

A korábban stroke-ot vagy TIA-t elszenvedő betegek esetében a trombocita-aggregáció gátló terápia csökkenti a vaszkuláris történések számát, ebbe beleértve a nem-fatális miokardialis infarktust, nem-fatális stroke-ot és vaszkuláris halálozást (RR 0.78; 95% CI 0.76-0.80) [312].

Aszpirin

Az aszpirin dózistól függetlenül (50 to 1300 mg/nap) csökkenti a stroke ismétlődés kockázatát [313-316], habár a magas dózisok (>150mg/nap) növelik a mellékhatások számát. A szimptomás intrakraniális atherosclerosisos betegekben, az aszpirin van annyira hatékony, mint az orális antikoagulánsok, de kevesebb a mellékhatása [317].

Clopidogrel

A clopidogrel az aszpirinnél kissé hatékonyabb a vaszkuláris történések kialakulásának megakadályozásában (RR 0.91; 95% CI 0.84-0.97) [318]. Hatékonyabb lehet a magas rizikójú betegekben (pl. megelőző stroke, perifériás érbetegség, szimptomás koronária betegség, diabétesz mellitusz) [268].

Dipyridamol

A dipyridamol az aszpirinhez hasonló hatékonysággal csökkenti a stroke ismétlődés rizikóját [319].

Triflusal

A Triflusal az aszpirinhez hasonló hatékonysággal csökkenti a stroke ismétlődésének rizikóját, de kevesebb a mellékhatása [320].

Dipyridamol és aszpirin kombinációja

Az aszpirin (38-300 mg/nap) és dipyridamol (200 mg elhúzódó felszabadulással kétszer naponta) kombinációja csökkenti a vaszkuláris halálozás, a stroke vagy miokardiális infarktus rizikóját az önmagában alkalmazott aszpirin kezeléshez képest (RR 0.82; 95% CI 0.74-0.91) [319, 321]. A dipyridamol fejfájást okozhat; ennek incidenciája csökkenthető a dózis lassú emelésével [322, 323].

Clopidogrel és aszpirin kombinációja

Az aszpirin és clopidogrel kombinációja, az önmagában alkalmazott clopidogrel-hez viszonyítva, nem csökkentette az iszkémiás stroke, a miokardiális infarktus, a vaszkuláris halálozás rizikóját, és a re-hospitalizáció incidenciáját [324]; viszont, az életveszélyes vagy major vérzések száma nőtt a kombináció mellett.

Hasonlóképpen, a CHARISMA vizsgálat alapján az aszpirin és clopidogrel kombinációja az önmagában adott aszpirinhez viszonyítva, nem csökkentette a miokardiális infarktus, a stroke, és a kardiovaszkuláris halálozást [268]. Azokban a betegekben, akiknek az elmúlt 12 hónapban akut koronária történése vagy koronária sztentelése volt, a clopidogrel és aszpirin kombinációja csökkentette az új vaszkuláris esemény kialakulásának rizikóját [325].

Orális antikoaguláció

A nem-kardiális eredetű iszkémiás stroke után alkalmazott orális antikoaguláció nem hatékonyabb az aszpirinnál, de több a vérzéses mellékhatása [326-328]. Nem-valvuláris PF-ben szenvedő betegek (a permanens, krónikus és paroxysmális típusban egyaránt) [329] valamint a legtöbb kardiális eredetű embólia esetén az orális antikoaguláns terápia (INR 2.0–3.0) csökkenti az ismételt stroke kialakulásának kockázatát. Az antikoagulálásnak hosszú távon kell tartania, miokardiális infarktust követő kardioembóliás stroke után legalább 3 hónapig [330]. A stroke-ot követő antikoaguláns terápia kezdetének optimális időpontja vitatott. TIA illetve minor stroke után azonnal lehet antikoaguláns kezelést indítani. Major stroke-ot követően, ha a képalkotó eljárás során kiterjedt lágyulás látható (az ACM területének, több, mint 1/3-a), néhány hét várakozás (kb. 4 hét) ajánlott. Mindig egyénreszabottan kell azonban dönteni.

Pitvarfibrilláció esetén és stabil koronária betegségben az orális antikoaguláns mellé nem kell aszpirint adni [331]. Az antikoagulálás előnyös lehet aorta atheroma [332], arteria basilaris fusiformis aneurizma [333] vagy cervikális disszekció [334] esetén. A jelenleg még futó ARCH vizsgálatban az aszpirin/ clopidogrel kombinációt hasonlítják össze az orális antikoaguláns terápiával aortaív ateroszklerotikus plakkokkal rendelkező betegek szekunder prevenciójában.

Ismétlődő vaszkuláris történés trombocita-aggregáció gátló kezelés mellett

A trombocita- aggregáció gátló mellett kialakult rekurrens vaszkuláris eseményben szenvedők terápiája tisztázatlan. A stroke alternatív okai mérlegelendők, és a rizikófaktorok kezelése ebben a betegcsoportban különösen fontos. Az alternatív terápiás stratégiákat kell átgondolni: folytatni az addigi kezelést, másik trombocita-aggregáció gátlóra váltani, más trombocita-aggregáció gátlóval kombinálni az addigi terápiát, orális antikoagulánsra váltani.

Műtét és angioplasztika

Ajánlások

- Carotis endarterectomia (CEA) végzése szükséges 70–99%-os sztenózis esetén **(I, A)**. A CEA végzése csak olyan centrumokban ajánlott, ahol a perioperatív komplikációs ráta (stroke összes fajtája és halálozás) kisebb, mint 6% **(I, A)**
- A CEA az utolsó iszkémiás esemény után minél hamarabb elvégzendő, ideális esetben 2 héten belül **(II, B)**
- A CEA bizonyos esetekben az olyan betegeknél is indikált lehet, akiknek 50–69% sztenózisuk van; ez leginkább a közelmúltban hemiszfériális tüneteken átesett férfi alcsoporthoz lehet előnyös **(III, C)**. CEA végzése 50–69% sztenózis esetén csak olyan centrumokban végzendő, ahol a perioperatív komplikációs ráta (minden stroke és halálozás) kisebb, mint 3% **(I, A)**
- A CEA elvégzése nem ajánlott a 50%-nál kisebb sztenózis esetén **(I, A)**
- A betegeknek a műtét előtt és után is tromboticita-aggregáció gátló szert kell szedniük **(I, A)**
- A carotis perkután transluminális angioplasztika és/vagy sztentelés (CAS) végzése csak egyes válogatott betegek esetében ajánlott **(I, A)**. A súlyos szimptomás artéria carotis sztenózisban szenvedő betegek következő alcsoporthoz kell korlátozni: CEA végzése kontraindikált, sebészetileg nem hozzáférhető helyen lévő szűkület, korábbi CEA utáni re-sztenózis, és post-irradiációs sztenózis **(IV, GCP)**. A betegeknek közvetlenül a műtét előtt és a sztentelést követően legalább 1 hónapig clopidrogel és aszpirin kombinált szedése ajánlott **(IV, GCP)**
- Az endovasculáris kezelés megfontolandó azokban a betegekben, akiknek szimptomás intrakraniális sztenózisuk van **(Class IV, GPC)**

Carotis endarterectomia

A stenosis mértékét a NASCET kritériumok alapján kell meghatározni. Habár az ECST (European Carotid Surgery Trialists) és NASCET különböző mérési módszert alkalmaztak, a sztenózis százalékának az egyik módszerről a másikra való

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

konvertálása lehetséges [335]. A carotis endarterectomia csökkenti a rekurrens, rokkantságot okozó stroke és a halál rizikóját (RR 0.52) a súlyos (70-99%) ipszilaterális artéria carotis interna sztenózissal rendelkező betegekben [279, 336, 337]. Előnyös lehet a beavatkozás a kevésbé súlyos, 50-69%-os ipszilaterális artéria carotis interna szűkület esetében is [337]. Enyhe, vagy közepesen súlyos fokú sztenózis (<50%) esetén a műtét káros lehet [337].

A carotis endarterectomia az utolsó cerebrovaszkuláris eseményt követően minél hamarabb elvégzendő (ideális esetben 2 héten belül) [338]. A stroke megelőzésében a műtéti eljárás fontos; a carotis patch angioplasztika csökkentheti az arteria okklúzió és resztenózis kialakulásának rizikóját a perioperatív szakban [339].

A CEA szervi elégtelenséggel és súlyos kardiális diszfunkcióval nem rendelkező idősebb betegek (>75 years) esetében is ajánlott [338]. A súlyos (>70%) szimptomás sztenózisban szenvedő nők esetében javasolt a CEA elvégzése; az ennél enyhébb szűkületek esetén a nők gyógyszeresen kezelendők [340]. Amaurosis fugax esetén, ha a beteg csak néhány rizikó faktorral rendelkezik, a gyógyszeres kezelés előnyösebb. CEA megfontolandó, ha az amaurosis fugax súlyos sztenózissal társul, és a beteg magas rizikó csoportba tartozik. Enyhe vagy közepesen súlyos intrakraniális és súlyos extrakraniális sztenózis kombinációja esetén a CEA szintén megfontolandó.

A CEA elvégzéséből származó előny alacsonyabb lacunaris stroke esetén [341]. Leukaraiosis esetén magasabb a perioperatív kockázat [342]. Az ellenoldali ICA okklúzió nem kontraindikációja a CEA elvégzésének, de nagyobb a perioperatív kockázat. Az endarterectomiából származó előny a csaknem elzáródott carotis esetén csekély.

Carotis angioplasztika és sztentelés

Több vizsgálat is összehasonlította a CAS és CEA hatékonyságát a másodlagos stroke prevencióban (9.8) [343-346]. Ennek ellenére a SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection In Patients at High Risk for Endarterectomy) vizsgálat több, mint 70%-ban aszimptomás eseteket vizsgált, ezért nem használható a

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

másodlagos prevenció esetére [345]. A CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) vizsgálatban a legtöbb endovaszkuláris csoportba sorolt betegen angioplasztikát végeztek, az esetek csak 26%-ban történt sztentelés [346]. A két legutoljára végzett vizsgálat más eredményekkel zárult. A SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) vizsgálat csak éppen, hogy nem tudta bebizonyítani a CAS alsóbbrendűségét a CEA –hoz viszonyítva. A tanulmány során a végpontokat 1200 betegnél vizsgálva, a 30 napon belül kialakuló ipsilaterális stroke ráta illetve a halálozási ráta 6.8% volt CAS és 6.3% CEA esetén (abszolút különbség 0.5%; 95%CI -1.9%-tól +2.9%-ig; P=0.09) [344]. A francia EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) vizsgálatot a tervezett időpont előtt leállították 527 beteg beválogatása után biztonsági okok és hatástalanság miatt. A CAS –t összehasonlítva a CEA-val, a beavatkozások után kialakuló bármilyen stroke vagy halálozás RR-je 2.5 (95%CI 1.2 to 5.1) volt [343]. Egy átdolgozott metaanalízis rámutatott a 30 napon belül kialakuló bármilyen stroke- illetve halálozásbeli szignifikáns különbségre, kihangsúlyozva a CAS előnytelenségét a CEA-hoz képest (OR 1.41; 95%CI 1.07 - 1.87; P=0.016). Habár, szignifikáns heterogenitás volt az analízisben (P=0.035) [347]. A periproceduralis időszak után mindkét eljárás esetén csak nagyon kevés ipsilaterális stroke alakult ki (8. táblázat).

Az intrakraniális artériák és az artéria vertebralis okklúziós betegsége

Extrakraniális-intrakraniális anasztomózis

Az arteria temporalis superficialis és az arteria cerebri media között képzett anasztomózis nem hatékony a stroke megelőzésében az ACM illetve ACA sztenózis vagy okklúzió esetében [348].

Az intrakraniális artériák és artéria vertebralisok szűkületének sztentelése

A szimptomás $\geq 50\%$ -os intrakraniális szűkülettel rendelkező betegeknek nagy a rizikójuk az ismételt stroke kialakulására: mind az anterior mind a posterior keringés esetén, a szűkült arteria ellátási területén 12% egy, és 15% két év után [317, 349]. A súlyos sztenózisok ($\geq 70\%$) nagyobb kockázattal járnak, mint a közepesen súlyos sztenózisok (50% to $< 70\%$) [349]. Sztentelés után, az stroke ismétlődése 5% és 7%

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

között van egy évvel és 8% körül két évvel a beavatkozás után mind a súlyos, mind a közepesen súlyosfokú szűkületek esetén [350, 351], viszont, mind az angioplasztika, mind a sztentelés akár 6%-os komplikációs rátával járhat [352-354]. Nincs olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, mely elemezte volna az angioplasztika és/vagy sztentelés hatékonyságát intrakraniális sztenózis esetén. Számos, nem-randomizált klinikai vizsgálat rávilágított az intrakraniális sztentelés kivitelezhetőségére, és elfogadható biztonságosságára, viszont a resztenózis rizikója magas [354, 355]. Ahogy arra a SSYL VIA vizsgálat is rámutatott, technikailag az artéria vertebralis extrakraniális szegmensének sztentelése is kivitelezhető enyhefokú peri-proceduralis rizikóval, azonban különösen az eredésnél, igen magas a resztenózis kockázata [355].

Általános stroke kezelés

Ajánlások

- A perzisztáló súlyos neurológiai deficittel rendelkező beteg neurológiai státuszának, pulzusának, vérnyomásának, hőmérsékletének és oxigénszaturációjának intermittens monitorozása szükséges 72 órán keresztül **(IV, GCP)**
- Oxigént kell adni, ha az oxigén szaturációja 95% alá esik **(IV, GCP)**
- A folyadék-és ionháztartás rendszeres monitorozása szükséges a nyelészavarral küzdő vagy súlyos stroke-on átesett beteg esetében **(IV, GCP)**
- Fiziológias só-oldat (0.9%) ajánlott folyadékpótlás céljából az akut stroke első 24 órájában **(IV, GCP)**
- A rutinszerű vérnyomáscsökkentés nem ajánlott akut stroke-ot követően **(IV, GCP)**
- Az óvatos vérnyomáscsökkentés ajánlott az ismételt mérésekkel is megerősített, extrém magas értékeknél (>220/120 mmHg) **(IV, GCP)**
- A vérnyomáscsökkentés szükséges lehet súlyos szívelégtelenségben, aorta disszekció, és hipertenzív encephalopathia esetén **(IV, GCP)**
- A hirtelen vérnyomáscsökkentés kerülendő **(II, C)**
- Akut stroke esetén, a hipovolémia következtében, vagy a neurológiai deficithez kapcsolódóan kialakult alacsony vérnyomás volumen expanderekkel kezelendő **(IV GCP)**
- A vércukor értékek monitorozása szükséges **(IV, GCP)**
- A >180 mg/dl , azaz >10 mmol/l –nál magasabb vércukorértékek inzulinnal történő titrálása ajánlott **(IV, GCP)**
- A súlyos hipoglikémia (<50 mg/dl, azaz <2.8 mmol/l) intravénás dextróz adásával vagy 10–20%-os glükóz infúzióval kezelendő **(IV, GCP)**
- Pirexia (testhőmérséklet >37.5°C) esetén infekció keresése ajánlott **(IV, GCP)**
- Ajánlott a pirexia (testhőmérséklet >37.5°C) paracetamollal vagy hűtéssel történő kezelése **(III, C)**

- Az antibiotikum profilaxis nem ajánlott immunkompetens betegek esetében **(II, B)**

Az "általános kezelés" kifejezés azokra a kezelési stratégiákra vonatkozik, amelyek a kritikus állapotban lévő beteg stabilizációját célozzák, azon szisztémás problémák megoldására irányulnak, melyek hátráltatják a stroke-ból való felépülést. Ezen problémák kezelése a stroke kezelés szerves részét képezik [2, 105]. Az általános kezelés magában foglalja a légzési és keringési rendszer támogatását, a folyadék és metabolikus háztartás kontrollját, a vérnyomás kontrollt, az epileptiform roszullétek megelőzését és kezelését, a mélyvénás thrombosis, a pulmonális embólia, kialakulásának megelőzését, diszfágia kezelését, az aspirációs pneumonia, valamint más fertőzések, a dekubitusz kialakulás megelőzését, és bizonyos esetekben a megnövekedett intrakraniális nyomás kezelését. Viszont az általános stroke-kezelés számos aspektusát még nem elemezték randomizált klinikai vizsgálatokban.

Általános gyakorlat a neurológiai státusz, a vitális élettani funkciók, mint pl. a vérnyomás, a pulzus, az oxigén szaturáció, a vércukor és a testhőmérséklet aktív monitorozása. A neurológiai státusz validált neurológiai skálák segítségével monitorozhatóak, mint pl. az NIH Stroke Skála [103] vagy a Skandináv Stroke Skála [356]. Randomizált klinikai vizsgálatok alapján kevés direkt evidencia van arra vonatkozóan, hogy milyen intenzíven szükséges monitorozni, de a stroke unit vizsgálatokban [118] általános gyakorlat volt a 4 óránkénti monitorozás a stroke-ot követő első 72 órában. Az ennél intenzívebb monitorozással foglalkozó klinikai vizsgálatok, amelyben folyamatos telemetriát végeztek [357, 358] azt mutatták, hogy előnyös lehet az intenzív, folyamatos monitorozás a komplikációk jobb felismerésére és a belfekvési idő csökkentésére, viszont a klinikai kimenetelt illetően következtelenek voltak. A gyakorlatban intenzívebb monitorozásban gyakran a betegek csak bizonyos alcsoportjai részesülnek, mint pl. azok akiknek tudatzavara van, akiknek progrediáló neurológiai deficitjük van, vagy akiknek kardiorespiratorikus betegség szerepel az anamnézisében. A trombolízist követő első 24 órában is szoros monitorozás szükséges. Az invazívabb monitorozási eljárások, mint pl. a centrális véna katéterezés, vagy az intrakraniális nyomás monitorozása csak erősen válogatott esetekben jönnek szóba.

Tüdőfunkció és a légutak védelme

A normal légzési funkció és a megfelelő véroxigenizáció fontos a stroke akut szakában az iszkémiás agyszövetek megóvása érdekében. Ennek ellenére nincs meggyőző bizonyíték arra, hogy az alacsony oxigénáramoltatással végzett rutinszerű oxigénadás minden akut stroke betegben hatékony lenne [359]. A hipoxia felfedezése és kezelése kifejezetten fontos azoknál, akiknek kiterjedt agytörzsi vagy hemiszfériális stroke-juk, epileptiform rosszullétük, komplikációik, mint pl. tüdőgyulladásuk, szívelégtelenségük, tüdőembóliájuk, vagy COPD exacerbációjuk van. A véroxigenizáció általában javul 2-4 liter oxigén nazális tubuson való bejuttatásával. Súlyosan károsodott légzésfunkció esetén gépi lélegeztetés válhat szükségessé. Viszont lélegeztetés előtt mérlegelendő a beteg prognózisa, általános egészségi állapota, s a beteg feltételezett akarata.

Kardiális gondozás

A szívritmuszavarok relative gyakoriak stroke után, különösen a PF. A szívelégtelenség, a miokardium infarktus és a hirtelen halál ugyancsak ismert komplikációk stroke után [360, 361]. A stroke betegek egy szignifikáns csoportjában emelkedett a vér troponin szintje, mely a szív károsodására utal ezekben a betegekben [362]. EKG-t minden stroke betegnek készíteni kell a beérkezésekor. A PF kiszűrésére kardiális monitorozás szükséges. A szív teljesítményének optimalizálása magas-normális vérnyomás és normális szívfrekvencia fenntartásával a stroke kezelés egy standard komponense. Az inotróp szerek alkalmazása nem rutin eljárás, de a folyadékpótlás elterjedten használatos a hipovolémia rendezésére. A szívteljesítmény növelése emelheti az agyi vérátáramlást. Egyes esetekben szükséges lehet a normális szívritmus helyreállítása gyógyszerek, kardioverzió, vagy pacemaker segítségével.

Folyadékpótló terápia

Sok stroke beteg dehidrált állapotban van a kórházba érkezéskor, s a dehidráltág rosszabb kimenetelt eredményez [363]. Az intravénás folyadékpótlás az akut stroke általános kezelésének része, különösen azokban akiket a kiszáradás veszélye fenyeget tudatzavar, vagy nyelészavar miatt. A hiperglikémia kezeléséből extrapolált információ megerősíti a stroke utáni korai időszakban a dextróz adásának

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei elkerülésének hatásosságát [364]. A speciálisabb, hemodilúcióval járó folyadékpótló terápia nem javított a stroke kimenetelén [365].

Vérnyomás rendezés

A vérnyomás monitorozás és kezelés sokat vitatott, bizonytalan területe a stroke kezelésnek. A stroke-ot követő első 24 órában, a nagyon magas illetve a nagyon alacsony vérnyomás értékekkel rendelkező betegek neurológiai státusza nagyobb valószínűséggel romlik, s rosszabb a prognózisuk [366]. Az alacsony, vagy a normális tartomány alacsonyabb részéhez tartozó vérnyomásérték nem szokványosak a stroke kialakulásának kezdetén [367], és kiterjedt agyi infarktus, szívelégtelenség, iszkémia, hipovolémia vagy szepszis következménye lehet. A vérnyomás gyakran emelhető megfelelő rehidrációval, kristalloid oldatok (fiziológiás só oldat) segítségével. Ritkán az alacsony perctérfogat miatt inotrop támogatás szükséges. Viszont akut stroke-ban a vérnyomás aktív emelésére irányuló vizsgálatok jelenleg következtelenek.

Egy szisztematikus összefoglaló az akut ischaemiás stroke-ban használatos vérnyomást módosító szerekről nem szolgáltat meggyőző bizonyítékokkal arról, hogy a vérnyomás aktív kezelése befolyásolná a betegség kimenetelét [368]. Az agyi vérátáramlás mérés alternatíváira, pl. SPECT vizsgálat, irányuló kis vizsgálatok azt mutatták, hogy 2-7 nappal a stroke után adva, sem a perindopril, sem a losartan nem csökkenti az agyi vérátáramlást [369]. Több jelenleg is futó vizsgálat van, melynek célja annak eldöntése, hogy akut stroke után csökkentendő-e a vérnyomás, s hogy a stroke utáni néhány napban az antihipertenzív terápia folytatódjon-e, vagy kerüljön leállításra [370, 371]. Klinikai vizsgálatokból származó megbízható bizonyíték hiányában, sok klinikus dolgozott ki protokollokat az extrém magas vérnyomás kezelésére. Egyes centrumokban az az általánosan elfogadott eljárás, hogy az óvatos vérnyomástcsökkentést a 220 Hgmm-t meghaladó szisztolés és 120 Hgmm-t meghaladó diasztolés értékeknél kezdik meg. Viszont számos centrumban vérnyomás csökkentést csak abban az esetben végeznek, ha a betegnek súlyos szívelégtelensége, akut veseelégtelensége, aortaív disszekciója, vagy malignus hipertenziója van. Trombolizált betegeknél elfogadott gyakorlat a szisztolés vérnyomás értékek 185 Hgmm alatt való tartása.

A szublingualis nifedipin használata kerülendő a hirtelen vérnyomásesést okozó hatás miatt [372]. Észak Amerikában az intravénás labetolol, vagy ennek alternatívájaként az intravénás urapidil gyakran alkalmazott szer. Egyes esetekben nátrium nitroprussid adása javasolt.

Vércukor rendezés

Hiperglikémia a stroke betegek akár 60%-ában is jelentkezhet, korábban nem ismert diabétesz mellett [373, 374]. Az akut post stroke hiperglikémia nagyobb infarktus térfogatokkal és kérgi érintettséggel járhat és összefüggést mutat a rossz funkcionális kimenettel [375-377]. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a tekintetben, hogy akut iszkémiás stroke esetén a vércukor szint aktív csökkentése javítja-e a beteg prognózisát. A legnagyobbbb vércukor szint csökkentésére irányuló randomizált vizsgálat, melyben glükóz-kálium-inzulin infúzióval csökkentették a vérglükóz szintet [364], azt találta, hogy a standard intravénás sóoldat infúziójával összehasonlítva nem volt különbség a mortalitásban illetve funkcionális kimenetekben enyhén, illetve közepes mértékben emelkedett vércukor értékek (átlag 137 mg/dl, azaz 7.6 mmol/l) esetén. A glükóz-kálium-inzulin rendszer munkaigényes volt és hipoglikémiát okozhatott. Jelenleg enyhe hiperglikémia esetén, nem javasolt az inzulin infúzió rutin használata a vércukor szint csökkentésre. Ellenben, elfogadott gyakorlat stroke osztályokon a 180 mg/dl-t (azaz 10 mmol/l) meghaladó vércukorszint csökkentése [118]. Az intravénás sóoldatok alkalmazása, és a glükóz oldatok adásának kerülése a stroke-ot követő első 24 órában általános gyakorlat, s úgy tűnik csökkenti a vércukorszintet [364].

Másfelől, a hipoglikémia (pl. <50mg/dl, azaz 2.8 mmol/l) az akut iszkémiás stroke tüneteit utánozhatja és intravénás dextróz bólussal vagy 10–20%-os glükóz infúzióval kezelendő [378].

Testhőmérséklet

Kísérletes stroke modellekben, a hipertermia összefüggésbe hozható az infarktus méretének növekedésével és a rosszabb prognózissal [379]. A magasabb testhőmérséklet, amely lehet centrális eredetű, de egyidejű infekció következtében is kialakulhat, rosszabb klinikai kimenetelt eredményez [380-382]. Magasabb

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

testhőmérséklet esetén az esetleges infekció keresése és kezelése szükséges. A lázcsillapító gyógyszerekkel végzett intervenciós vizsgálatok ezidáig nem meggyőzőek, viszont a stroke betegek lázának csökkentése általános gyakorlat. 37.5°C feletti testhőmérséklet esetén az antipiretikus hatású paracetamol adása jön szóba.

Specifikus kezelés

Ajánlások

- Intravénás rtPA (0.9 mg/ttkg, maximum 90 mg), a dózis első 10% -át bólusban beadva, a maradék pedig 60 perc alatt perfúzorban, az iszkémiás stroke-ot követő első 3 órán belül **(I, A)**
- Az intravenénás rtPA alkalmazása hatékony lehet az akut iszkémiás stroke kezdete után 3 órán túl is **(I, B)** de ez a klinikai gyakorlatban nem ajánlott. A multimodális képalkotás segíthet az erre alkalmas betegek szelekciójában, de nem ajánlott a rutin klinikai gyakorlatban **(III, C)**
- A 185/110 Hgmm-nél magasabb vérnyomást csökkenteni kell trombolízis előtt **(IV, GCP)**
- Az intravénás rtPA azokban a betegekben is alkalmazható, akiknek a stroke tüneteinek kezdetén epilepsziás rohama zajlott, abban az esetben, ha a neurológiai deficit kialakulása egyértelműen az akut cerebrális iszkémiához köthető **(IV, GCP)**
- Az intravénás rtPA kezelés egyes esetekben a 18 év alatti és 80 év feletti stroke betegekben is alkalmazható **(III, C)** habár jelenleg ez kívül esik az európai ajánláson
- Akut ACM elzáródás esetén az intraarteriális kezelés 6 órán belül elvégezhető **(II, B)**
- Akut basilaris okklúzió esetén intraarteriális trombolízis végezhető **(III, B)**. Arteria basilaris okklúzió esetén az intravénás trombolízis 3 órán túl is elfogadható alternatíva **(III, B)**
- Az iszkémiás stroke-ot követő 48 órán belül aszpirint (160–325 mg telítő dózis) kell adni **(I, A)**
- Trombolitikus terápia tervezése vagy végzése esetén, 24 órán belül aszpirin vagy más anti-trombotikus terápia adása nem ajánlott **(IV, GCP)**
- Akut iszkémiás stroke esetében egyelőre nem ajánlható más trombocita-aggregáció gátló szer adása, sem önmagában sem pedig kombinációban **(III, C)**

- Glikoprotein IIb-IIIa inhibitorok adása nem ajánlott **(I, A)**
- Nem-frakcionált heparin, alacsony molekulásúlyú heparin vagy heparinoidok korai adása nem ajánlott iszkémiás stroke- betegeknek **(I, A)**
- Jelenleg, nincs ajánlás az iszkémiás stroke- betegek neuroprotektív szerekkel történő kezelésére **(I, A)**

Trombolitikus terápia

Intravénás szöveti plasminogén aktivátor

Akut iszkémiás stroke-ban, a rekombináns szöveti plasminogén aktivátorral végzett trombolitikus terápia (rtPA; 0.9 mg/ttkg, max. 90mg) a stroke kezdetétől számított 3 órán belül szignifikánsan javítja a betegség kimenetelét [125]: a NNT 7, a kedvező végekimenetel elérésére a kezelést követő 3 hónap után. Az ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) és ECASS II vizsgálatok 6 órás időablak esetén nem találtak szignifikáns különbséget az rtPA-val kezelték és nem kezelték között az elsődleges végpontok tekintetében [383, 384]. Az rtPA-val végzett vizsgálatokban szignifikáns csökkenést találtak az rtPA-val kezelték között a rossz funkcionális kimenetellel rendelkező betegek számában (halál vagy dependencia; OR 0.83; 95%CI 0.73-től 0.94-ig) [385]. Az rtPA vizsgálatok egyéni adatainak egy összevont analízisében azt találták, hogy a 3 órás időablakon belül is, minél hamarabb megkezdik a kezelést, annál jobb a prognózis (0-90 perc: OR 2.11; 95%CI 1.33 -től 3.55-ig; 90-180 perc: OR 1.69; 95%CI 1.09- től 2.62-ig) [386]. Ez az analízis az rtPA kezelés előnyét a stroke kezdete utáni 4.5 óráig találta. Jelenleg is folyó vizsgálatok (ECASS III, IST-3) tovább kutatják a 3 órán túl alkalmazott rtPA kezelés hatékonyságát.

A NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) vizsgálat azt találta, hogy 3 órás időablakon belül, a korai iszkémiás változások mértéke (az ASPECT skálát használva) nem korrelált a kezelésre adott válasszal [387]. Viszont, az európai szabályozó szervek nem javasolják az rtPA kezelést súlyos stroke esetén (NIHSS ≥ 25), a CT-n látható kiterjedt iszkémiás léziók esetén, és 80 éves kor felett (az amerikai ajánlással ellentétben). Ezzel szemben, megfigyeléses vizsgálatok azt tanúsítják, hogy a stroke kezdete után 3 órán belül adott rtPA kezelés biztonságos és

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

hatékony 80 év feletti betegek esetében is [388-390], de több randomizált adat még függőben van. A nem hatása az rtPA kezelés sikerességére még bizonytalan [391].

A trombolitikus terápia biztonságos és hatékony különböző típusú kórházakban, ha a diagnózist stroke-ban járatos orvos állítja fel, és a koponya CT leletezését egy abban járatos szakorvos végzi [392-394]. Amennyiben lehetőség van rá, az rtPA kezelés előtt, a beavatkozás előnyeiről és kockázatairól tájékoztatni kell a beteget és a hozzátartozóit.

A vérnyomásnak a trombolízis kezelés megkezdte előtt és utána 24 órán keresztül 185/110 Hgmm alatt kell lennie. A magas vérnyomást kezelni kell [125]. A protokoll megszegése nagyobb mortalitási aránnyal jár [395, 396].

Az rtPA kezelést követő folyamatos transzkraniális ultrahang kezelés megnövelte a korai rekanalizáció arányát egy kis randomizált vizsgálatban [397]; ez a hatás a megnövekedett mennyiségű mikrobuborék képződéssel hozható összefüggésbe [398]. Viszont, egy ezt tesztelő randomizált klinikai vizsgálat leállításra került nyilvánosságra nem hozott okok miatt.

Az intravénás rtPA alkalmazása hatékony lehet akut iszkémiás stroke-ban 3 órán túl is, de használata a rutin klinikai gyakorlatban nem ajánlott. A multimodális képalkotás kritériumainak használata hasznos lehet a betegek kiválasztásában. Több nagy megfigyeléses vizsgálat is rámutat a fejlett képalkotó eljárások segítségével kiválasztott betegek esetén, a 3 órán túl alkalmazott intravénás rtPA kezelés nagyobb biztonságosságára és talán nagyobb hatékonyságára [130, 159, 399, 400]. Viszont a multimodális MRI és CT által meghatározott mismatch-ból származó adatmennyiség túl limitált ahhoz, hogy a trombolízis megítélésére használható legyen rutin klinikai gyakorlatban (lásd még a képalkotásról szóló fejezetet) [152].

A stroke kezdetén fellépő epileptiform rosszullét esetén a betegeket kizárták a trombolízis vizsgálatokból, a post-iktális Todd fenomén által okozott potenciális zavar miatt. Esetek sorozata arra utalt, hogy a trombolízis ezekben a betegekben is kivitelezhető abban az esetben, ha bizonyíték van friss iszkémiás stroke lezajlására [388].

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

Post hoc analízisek segítségével azonosították, hogy az emelkedett szérum glükóz értékek, az anamnézisben szereplő diabétesz mellitusz vagy kongesztív szívelégtelenség, a stroke kezdetén súlyos szimptomák, az előrehaladott kor, a kezelés megkezdéséig eltelt idő megnyúlása, a korábbi aszpirin kezelés, az alacsony plasminogén activator inhibitor szint és a NINDS protokollok megszegése, felelősek leggyakrabban az rtPA használat utáni nagyobb intracerebrális vérzéses komplikációkért [401]

A fenti faktorok közül azonban egyik sem fordította visszájára az rtPA kezelés jótékony hatását.

Egyéb intravénás trombolitikumok

Az intravénás sztreptokináz használata elfogadhatatlanul megnövelte a vérzés és halál rizikóját [402, 403]. Két kis randomizált klinikai vizsgálatban az intravénásan alkalmazott desmotepláz, perfúzió/diffúzió mismatch alapján beválogatott betegek esetén, az akut iszkémiás stroke lezajlását követő 3 -9 órában, nagyobb reperfüziós rátát és jobb klinikai prognózist biztosított, mint a placebo [404, 405]. Ezeket az eredményeket nem erősítette meg egy fázis III vizsgálat, a DIAS II (Desmoteplase in Acute Ischaemic Stroke), de további vizsgálatok jelenleg is folynak.

Intraarterialis és kombinált (IV+IA) trombolízis

Proximális ACM elzáródásban 6 órás időablakban, pro-urokináz (pUK) használatával az intra-arteriális trombolízis szignifikánsan jobb végeredményt eredményezett a placeboval összehasonlítva, egy randomizált klinikai vizsgálatban, a PROACT II-ben (Pro-urokinase for Acute Ischaemic Stroke) [153]. Ezen kívül több kisebb randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, úgymint a PUK-kal végzett PROACT I vagy az urokinázzal végzett MELT, illetve a PROACT I, PROACT II és MELT metanalízise is rámutatott ezen szerek hatékonyságára proximális MCA okklúziót követő intra-arteriális trombolízis esetében [406]. A PUK nem hozzáférhető, az rtPA vagy más trombolitikus ágens hatékonyságát intraarteriális trombolízis esetén randomizált klinikai vizsgálatok nem támasztják alá, csak megfigyeléses és nem randomizált összehasonlítások állnak rendelkezésre [154, 407].

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

A közelmúltban indult egy randomizált vizsgálat (IMS3), mely a hagyományos intravénás rtPA kezelést hivatott összehasonlítani a kombinált intravénás és intraarteriális terápiával [408].

Akut basilaris okklúzió esetén, habár megfigyelések vizsgálatok alapján, az elmúlt 20 évben bízató eredményeket értek el urokináz illetve rtPA használatával intraarteriális kezeléssel [409] [410, 411], ezek hatása még nem volt elemezve megfelelő randomizált klinikai vizsgálatokban. Egy 420 beteg adatait feldolgozó szisztematikus analízis nem talált szignifikáns különbséget az intraarteriálisan és intravénásan trombolizált betegek prognózisa között basilaris elzáródás esetében [412].

Intraarteriális rekanalizációs eszközök

A mechanikus Embolus Eltávolítás Cerebrális Embolizációban (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism (MERCI)) vizsgálatban, egy, az intracraniális erekből trombus eltávolítására alkalmas eszközt vizsgáltak. Rekanalizációt az esetek 48% -ban (68/141) értek el olyan betegekben ahol az eszközt a stroke tüneteinek kezdetétől 8 órán belül alkalmazták [413]. Jelenleg nincs rekanalizációs eszközökre irányuló randomizált klinikai vizsgálat.

Trombocita-aggregáció gátló kezelés

Két nagy randomizált, nem-vak intervenciós vizsgálat (International Stroke Trial, Chinese Acute Stroke Trial) eredményei szerint a stroke kezdete után 48 órán belül kezdett aspirin kezelés biztonságos és hatékony [414, 415]. Abszolút értékben, minden 1000 kezelt betegből 13-mal több beteg maradt életben és volt önálló a követéses vizsgálat végén. Továbbá, a kezelés növelte a stroke-ból való teljes felépülés esélyét (OR 1.06; 95%CI 1.01 to 1.11). Abszolút értékben kifejezve, minden 1000 kezelt betegből 10 –zel több beteg épült fel teljesen. A trombocita-aggregáció gátló terápia kis, de definitív növekedést okozott az intracraniális vérzések számában: minden 1000 kezelt betegre 2 szimptomás intracraniális vérzés jutott, de ez így is elmarad a további jótékony hatások mögött: az 1000 kezelt emberből 7-tel csökkent az ismétlődő iszkémiás stroke-ok száma, és 1-gyel a tüdőembóliák száma.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

Egy randomizált, kettős-vak és placebo-kontrollált vizsgálatban az iszkémiás stroke-ot követő első 48 órában megkezdett, 5 napon keresztül, napi egyszer adagolt aszpirin (325 mg) nem csökkentette szignifikánsan a stroke progresszió frekvenciáját a placebo-hoz viszonyítva (RR 0.95; 95%CI 0.62 - 1.45) inkomplett bénulásban szenvedő beteg esetében [416].

Akut iszkémiás stroke-ban nem elemezték még a clopidogrel, dipyridamol, illetve az orális trombocita-aggregáció ellenes szerek kombinációinak hatását.

Egy kettős-vak, fázis II vizsgálatban, a Glikoprotein IIb-IIIa inhibitor terápiát (abciximab) hasonlították össze placeboval az iszkémiás stroke-ot követő 6 órán belül. Az abciximab kezelés nem eredményezett szignifikáns javulást a 3. hónap utáni mRS skála eredményei alapján (OR 1.20; 95%CI 0.84- 1.70) [417]. Az abciximab biztonságosságát és hatékonyságát vizsgáló fázis 3 vizsgálatot a tervezett 1800 beteg helyett, 808 beteg beválogatása után leállították a megnövekedett vérzéses szövődmények miatt. A vizsgálat az abciximab-bal kezelték esetén a kimenetelben sem mutatott jótékony hatást [418].

Korai antikoaguláció

A szubkután alkalmazott kis- vagy közepes dózisú nem-frakcionált heparin (NFH) [414], azaz a nadroparin [419, 420]; certoparin [421], tinzaparin [422], dalteparin [423] és az intravénásan adható danaparoid [424] nem voltak hatásosak a stroke kezdete után 24-48 órán belül kezdve. A jobb végkimenetelből és a stroke ismétlődés rátájának csökkenéséből származó előnyöket ellensúlyozta a megnövekedett számú vérzéses komplikációk száma. 22 vizsgálat meta-analízise kimutatta, hogy antikoaguláns terápia mellett, habár minden 1000 kezelt beteg közül 9-cel kevesebb esetben alakult ki újabb stroke (OR 0.76; 95%CI 0.65 -0.88), de 1000 kezelt beteg közül 9-cel többen szenvedtek el szimptomás agyvérzést (OR 2.52; 95%CI 1.92 to 3.30) [425]. A vizsgálat minősége meglehetősen változó volt, a vizsgált antikoagulánsok standard NFH, kis molekulásúlyú heparinok, heparinoidok, orális antikoagulánsok, és trombin inhibitorok voltak.

Csak néhány klinikai vizsgálat foglalkozott az akut iszkémiás stroke lezajlását követően igen korán kezdett NFH előnyeinek és kockázatainak elemzésével. Egy

nem-lacunaris stroke-ot elszenvedő betegeket követő vizsgálat azt mutatta, hogy a 3 órán belül antikoaguláltak között több volt az önellátó (38.9% versus 28.6%; $P=0.025$), kevesebben haltak meg (16.8% versus 21.9%; $P=0.189$), de több volt a szimptomás agyvérzések száma (6.2% versus 1.4%; $P=0.008$) [426]. A RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage, azaz Rapid Antikoaguláció Megvéd az Ischaemiás Károsodástól) vizsgálatban a NFH csoport tagjainál kevesebb korai rekurráló stroke fordult elő (0% és 8.6%, $p=0.09$) és az aszpirin csoporthoz hasonló súlyosságú vérzéses eseményt találtak (6.3% és 8.6%, $p=0.71$) [427]. Az NFH csoportban, az iszkémiás vagy vérzéses komplikációk fellépte a nem megfelelő NFH plazmaszinttel mutatott összefüggést. Ezeket az eredményeket figyelembe véve, a klinikai tünetek után igen röviddel adott NFH haszna továbbra is vita tárgyát képezi [428, 429].

Randomizált klinikai vizsgálatok nem találtak olyan stroke altípust, amelyben a heparin összességében hatásos lenne. Egy akut kardioembóliás stroke-ot elszenvedő betegek adataira szorítkozó meta-analízis rámutatott, hogy a klinikai tünetek kezdete után 48 órán belül megkezdett antikoaguláns kezelés az iszkémiás stroke ismétlődésének nem-szignifikáns csökkenését okozta, viszont halálozás és rokkantság tekintetében nem volt hatása [430]. A bizonyíték hiányának ellenére, egyes szakemberek teljes dózisú heparin kezelést javasolnak bizonyos esetekben, mint pl. kardiális eredet esetén, amikor nagy az újra embolizációs kockázat, artéria disszekció esetén, vagy műtétet megelőzően súlyos fokú artéria sztenózis esetén. A heparinnal történő kezelés kontraindikációit képezik a nagy infarktusok (pl. az ACM ellátási területének több, mint 50%-a), nem kontrollálható magasvérnyomás, és előrehaladott mikrovaszkuláris elváltozások az agyban.

Neuroprotekción

Egyik neuroprotektív szert elemző vizsgálat sem mutatott a stroke-ot követően jobb kimenetelt az általuk definiált végpontok tekintetében. A közelmúltban negatív eredménnyel záródtak a szabadgyök-fogó NXY-059 [431], és a magnézium-szulfát [432] hatását elemző randomizált klinikai vizsgálatok. Egy biztonságosnak ítélt fázis II vizsgálat után jelenleg is folyik egy randomizált placebo kontrollált fázis III vizsgálat, mely az intravénás rtPA kezelést követő, húgysavval végzett antioxidáns terápia iszkémiás stroke-ra gyakorolt hatását vizsgálja [433]. Egy meta-analízis a

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

citocoline enyhe hatékonyságát mutatta ki [434]; egy klinikai vizsgálat jelenleg is folyik.

Agyödéma és emelkedett intrakraniális nyomás

Ajánlások

- A sebészeti dekompressziós terápia 60 év alatti malignus MCA infarktust elszenvedő betegek esetén ajánlott, a stroke tünetek kezdete után 48 órán belül (**I, A**)
- Amennyiben a műtét szóbajön, műtét előtt ozmoterápia alkalmazható az intrakraniális nyomás csökkentésére (**III, C**)
- Térfoglaló infarktus esetén hipotermiás terápiára ajánlást jelenleg nem lehet adni (**IV, GCP**)
- Ventriculostomia vagy sebészi dekompresszió megfontolandó a nagy, agytörzset komprimáló cerebelláris infarktusok esetén (**III, C**)

A térfoglaló agyödéma a leggyakoribb oka a korai állapot rosszabbodásnak és a halálnak nagy féltekei infarktust elszenvedett betegek körében. Az életet veszélyeztető agyödéma általában a stroke tüneteinek kialakulását követő 2-5.napon alakul ki, de a betegek akár 1/3-ánál neurológiai rosszabbodást lehet megfigyelni a tünetek kialakulását követő 24 órán belül is [435, 436].

Gyógyszeres terápia

A nagy, térfoglaló agyi infarktus és a következtében kialakult agyödéma gyógyszeres kezelése legnagyobb részét megfigyeléses alapokon nyugszik. Az általános kezelés magában foglalja a fej 30°-os szintben megemelt pozícionálását, a fájdalmas ingerek kerülését, a fájdalomcsillapítást, a megfelelő oxigenizáció és testhőmérséklet biztosítását. Amennyiben az intrakraniális nyomás (ICP) monitorozható, az agyi perfúziós nyomást 70 Hgmm felett kell tartani [437]. Klinikailag vagy radiológiailag igazolt térfoglaló agyödéma esetén, az általában vénásan adott 10%-os glicerin (4 x 250 ml 10% glicerin 30–60 percen keresztül) vagy intravénás mannitol 25–50 g minden 3–6 h-ban az első választandó gyógyszeres kezelés [438, 439]. Az intravénásan adott hipertóniás sóoldatok valószínűleg hasonlóan hatékonyak [440].

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

Folyadékpótlásként a hipotoniás vagy glükóz tartalmú oldatok adása kerülendő. A dexamethason és egyéb kortikoszteroidok nem hatékonyak a stroke után kialakult agyödéma kezelésében [441]. A bólusban adott thiopental gyorsan és hatékonyan csökkenti az ICP-t, s így akut krízis kezelésre alkalmazható. Barbiturát kezelés esetén ICP, electroencephalografia (EEG) valamint a hemodinamikai paraméterek óvatos monitorozása szükséges, mivel jelentős vérnyomásesés következhet be.

Hipotermia

Az enyhe hipotermia (azaz az agy hőmérsékletének 32 - 33°C közti tartása) csökkenti a mortalitást súlyos ACM területi infarktusból, de súlyos mellékhatásai lehetnek, mint pl. a rekurrens ICP krízis az újramelegítés kapcsán [442, 443]. Egy kis randomizált vizsgálatban, az enyhe hipotermia (35°) a dekompresziós műtét mellett jobb eredményeket adott, mint az önmagában alkalmazott dekompresziós műtét (P=0.08) [444].

Dekompresziós műtét

Malignus ACM infarktus: Egy, 3 európai randomizált klinikai vizsgálat, a DECIMAL (Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarcts), a DESTINY (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction in the Middle Cerebral Artery), és a HAMLET (Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life threatening edema trial), 93 betegének összevont adatait elemző vizsgálat kimutatta, hogy a kontroll csoporthoz viszonyítva a dekompresziós műtéten átesettek csoportjában több volt azoknak a száma, akiknek 1 év után a módosított Rankin skála értékük (mRS) ≤ 4 , illetve mRS ≤ 3 volt (NNT rendre 2 és 4), illetve több volt a túlélő (NNT 2) [445, 446]. Nem növekedett azon betegek hányada, akik vegetatív stádiumban éltek túl a műtétet (mRS 5). A kombinált analízisre történő beválogatás kritériumai: 18-60 éves kor, NIHSS >15 , csökkent tudatállapot, azaz az NIHSS 1a pontjánál 1 vagy annál több pontja volt a betegnek, az ACM ellátási területének több, mint 50%-ának infarktusa a CT-n, vagy >145 cm³ dw-MRI-n, 45 órán belül kialakult ödéma a tünetek kezdete után (műtét 48 órán belül). A túlélés és funkcionális státusz egy év utáni felmérése jelenleg is folyik a DECIMAL és DESTINY vizsgálatok esetében [446].

Egy 138 beteget magában foglaló, 12 obszervációs retrospektív vizsgálatot feldolgozó szisztematikus összefoglaló, az 50 év feletti életkort erős negatív tényezőnek találta a kimenetel tekintetében. A műtét időzítése, az infarktus oldalisága, a műtét előtt megfigyelt herniációs tünetek, illetve más érellátási területnek az érintettsége nem befolyásolta szignifikánsan a kimenetelt [447].

Kisagyi lágyulás: A ventriculostomia és a dekompressziós műtét végzése megfontolandó térfoglaló kisagyi lágyulások esetében, habár a randomizált klinikai vizsgálatok által szolgáltatott bizonyítékok hiányoznak. Úgyanúgy, mint a térfoglaló hemiszfériális infarktusoknál, a műtétet a beékelődés tüneteinek megjelenése előtt kell végezni. A prognózis a túlélők között nagyon jó lehet, még a műtét előtt komatózus betegek esetén is.

A komplikációk megelőzése és ellátása

Ajánlások

- A stroke után kialakuló infekciókat megfelelő antibiotikumokkal kell kezelni **(IV, GCP)**
- Az antibiotikumok profilaktikus alkalmazása nem ajánlott, és a levofloxacin káros lehet akut stroke betegek esetében **(II, B)**
- Ajánlott a korai rehidráció és a kompressziós harisnyák alkalmazása a vénás tromboembóliák incidenciájának csökkentésére **(IV, GCP)**
- A korai mobilizálás ajánlott számos stroke-ot követő komplikáció, mint pl. aspirációs pneumonia, MVT és dekubituszok elkerülésére **(IV, GCP)**
- Az alacsony dóziséjú, szubkután alkalmazott heparin, vagy az alacsony molekulású heparinok alkalmazása megfontolandó a MVT vagy pulmonális embolia kialakulására nagy rizikóval rendelkező betegek esetén **(I, A)**
- Antiepileptikumok alkalmazása ajánlott a stroke-ot követő, ismétlődő epileptiform roszullétek megelőzésére **(I, A)**
- Antiepileptikumok profilaktikus alkalmazása nem ajánlott azon a közelmúltban stroke-on átesett betegeknek, akiknek nem volt epilepsziás rohama **(IV, GCP)**
- Az elesés kockázatának felmérése minden stroke beteg esetén szükséges **(IV, GCP)**
- A kalcium/ D-vitamin kiegészítés ajánlott az esésekre nagy rizikóval rendelkező stroke betegek esetén **(II, B)**
- Biszfoszfonátok (alendronate, etidronate és risedronate) alkalmazása ajánlott azon nőbetegek esetén, akiknek korábban csonttörése volt **(II, B)**
- Stroke betegek esetén ajánlott a vizelet inkontinencia felmérése, és szakember általi kezelése **(III, C)**
- Ajánlott a nyelés vizsgálata, de egyelőre elégtelen mennyiségű adat áll rendelkezésre a kezelésre adott ajánláshoz **(III, GCP)**
- Az orálisan adható táplálék kiegészítők csak a nem diszfágiás, alultáplált, leromlott általános állapotú stroke betegek esetén ajánlottak **(II, B)**

- A nazogasztrikus szondán át történő táplálást korán meg kell kezdeni a diszfágiás stroke beteg esetén (**Class II, Level B**)
- Nem ajánlott a stroke-ot követő 2 héten belül a perkután enterális gasztrosztomiával (PEG-gel) történő táplálás (**Class II, Level B**)

Aspiráció és pneumonia

A bakteriális pneumonia a stroke betegek egyik legfontosabb komplikációja [448], melynek leggyakoribb oka az aspiráció [449]. Az aspiráció gyakran fordul elő tudatzavar és/ vagy nyelészavar esetén. A szájon át történő táplálást fel kell függeszteni addig, amíg nem győződünk meg a beteg ép nyelési funkciójáról, amit kis mennyiségű víz nyeletésével, és felszólításra végzett intakt köhögés vizsgálatával ellenőrizhetünk. A nazogasztrikus (NG) szondán vagy perkután enterális gasztrosztomán (PEG) át történő etetés megelőzheti az aspirációs pneumonia kialakulását, viszont a folyékony tápanyag visszaáramlása, a hiposztázis, a csökkent köhögési inger és az immobilizáció növeli a tüdőgyulladás kialakulásának veszélyét (lásd később). A beteg gyakori forgatása és a légzéstorna megelőzheti ezt a fajta tüdőgyulladást. Egy, egy által közvetített, immundeprimált állapot miatt gyakoribbak a fertőzések stroke-ot követően [450, 451]. A profilaktikusan adott Levofloxacin (500 mg/100 ml/nap 3 napon át) nem volt jobb, mint az optimális ápolás és az infekciók prevenciója nem-szeptikus eredetű stroke-ban, és rosszabb kimentellel járt 90 napon túl (OR 0.19; 95% CI 0.04-0.87;p:0.03) [452].

Tüdő embolizáció és mély véna trombózis

A mélyvéna trombózis (MVT) és pulmonáris embolizáció (PE) kockázata csökkenthető a korai rehidrációval és korai mobilizációval. Habár a kompressziós harisnyák alkalmazása hatékony a vénás tromboemboliák megakadályozásában sebészeti betegeknél, hatékonyságuk stroke utáni állapotban nem bizonyított [453]. Stroke betegekben a szubkután adott LMWH csökkenti mind a MVT (OR 0.34;95% CI 0.19-0.59), mind a pulmonális embolizáció incidenciáját (OR 0.36;95% CI 0.15-0.87), anélkül, hogy növelné az intracerebrális (OR 1.39; 95% CI 0.53-3.67) illetve extracerebrális (OR 1.44; 95% CI 0.13-16) vérzéses komplikációk kockázatát (NNT 7 illetve 38 rendre az MVT illetve PE esetében), míg az alacsony dózisú nem-frakcionált heparin csökkentette a trombózis rizikóját (OR 0.17; 95% CI 0.11-0.26),

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

de nem volt hatása a pulmonális embolizációra (OR 0.83 95% CI 0.53-1.31), az intracerebrális vérzés kockázata nem emelkedett szignifikánsan (OR 1.67; 95% CI 0.97-2.87) [454]. Ennek ellenére, MVT-ra vagy PE-ra magas rizikóval rendelkező betegek esetén (immobilizáció, obezitás, diabetes mellitus, korábbi stroke), profilaxisként szubkután adott alacsony dózisú heparin (5,000 IU naponta kétszer) vagy LMWH javasolt [455, 456].

Dekubitusz

A dekubituszra hajlamos betegek esetén a támasztó felszínek, a gyakori forgatás, az optimalizált tápláltsági állapot, és a keresztcsont feletti bőr ápolása jelentik a prevenciót [457]. Az inkontinens beteg bőrét szárazon kell tartani. Levegővel- vagy folyadékkal töltött matracok alkalmazása javasolt a különösen magas rizikóval rendelkező betegek esetén.

Epilepsziás rohamok

Az iszkémiás stroke akut fázisában parciális vagy szekunder generalizálódó rohamok alakulhatnak ki. Standard intravénás vagy orális antiepileptikumok alkalmazása javasolt az epilepsziás rohamok kezelésének általános irányelvei alapján. Nincs bizonyíték arra, hogy a primeren, profilaktikusan adott antikonvulzív terápia hasznos lenne.

Agitáltság

Az agitáltság vagy zavartság lehet az akut stroke következménye, de kialakulhat egyes komplikációk kapcsán, mint pl. láz, kiszáradás, vagy fertőzés. A lehetséges ok megfelelő kezelése előzzön meg bármiféle szedációt vagy antipszichotikus terápiát.

Esések

Stroke után gyakoriak az esések (akár 25%-ban is előfordulhatnak) akut állapotban [458], a beteg rehabilitációja során [459], és hosszú távon is [460]. A stroke túlélőiben megfigyelhető esések lehetséges rizikófaktorai [461] lehetnek a kognitív funkciók zavarai, a depresszió, a túl sok gyógyszer szedése és a szenzoros károsodás [462, 463]. Egy személyi és környezeti faktorokra fókuszáló, multidiszciplináris prevenció csomag eredményes volt általános rehabilitációnál [464, 465]. A súlyos sérülés incidenciája 5% [458], melybe beletartozik a

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

csípőtörések nagyobb száma (4 –szer több, mint az adott korcsoportban egyébként [466]), mely rosszabb prognózist jelent [467]. A mozgás [468], a kalcium kiegészítés [469] a biszfoszfonátok [470] javítják a csont erősségét és csökkentik a csont törések arányát a stroke betegekben. Intézményi ellátás esetén a csípővédők alkalmazása csökkenti a törések incidenciáját a magas rizikó csoportokban, viszont otthoni környezetben a bizonyítékok kevésbé meggyőzőek [471].

Inkontinencia és húgyúti fertőzések

A legtöbb kórházban szerzett húgyúti infekció a katéter alkalmazásához köthető [472, 473]. Az intermittáló katéterezés nem csökkentette az infekció kialakulásának kockázatát. A húgyúti fertőzés diagnosztizálása után megfelelő antibiotikus kezelést kell alkalmazni. A bakteriális rezisztencia kialakulásának elkerülése végett a profilaktikus antibiotikum adása elkerülendő. A stroke utáni vizelet inkontinencia gyakori, különösen idősebb, rokkantabb és szellemileg károsodott túlélőkben [474]. A legutóbbi becslések alapján az akut stroke populációban a vizelet inkontinencia prevalenciája 40-60%, ezen betegek 25%-a elbocsátáskor is és 15%-a egy év múlva is inkontinens [475]. A vizelet inkontinencia a rossz funkcionális kimenetel erős előrejelzője, még az életkorra és funkcionális státuszra történt korrekció után is [476]. Az eddigi vizsgálatok nem szolgáltatottak megfelelő minőségű adatot, hogy ajánlást lehessen tenni a stroke utáni inkontinencia megfelelő kezelésére [473, 477]. A probléma felmérése, a fizikális gondozás és kezelés mind a fekvő, -mind a járó betegek inkontinencia rátáján javított [473, 475]. A terápiára irányuló vizsgálatok és intervenciók száma és minősége nem megfelelő ajánlás felállításához [477].

Diszfágia és etetés

Az orofaringeális diszfágia az unilaterális hemiplegiával járó stroke-ok akár felében is kialakulhat [478]. A diszfágia prevalenciája a stroke akut fázisában a legmagasabb, s kb 15%-ra csökken 3 hónap alatt [479]. A diszfágia az egészségügyi komplikációk és összhalálozás egy jelentős részéért felelős [478].

A szájon át történő táplálékbevitel megvonása vagy korlátozása ronthatja a katabolikus állapotot, amely súlyos akut betegséget okozhat. Az alultápláltak aránya becslés szerint bekerüléskor 7-15% [480, 481] mely két hét után 22-35% -ra

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

emelkedik [482]. Az elnyújtott rehabilitációra szoruló betegek esetén ez a prevalencia az 50% -ot is elérheti [483]. Az alultápláltság rossz funkcionális kimenetelt [484] és emelkedett mortalitást [485, 486] eredményezhet. Ennek ellenére a minden stroke beteg számára adott rutin szupplementáció nem javította a kimenetelt és nem csökkentette a komplikációkat [487]. Nincsen olyan megfelelően tervezett klinikai vizsgálat, mely a malnutríció tekintetében magas rizikójú stroke betegek szupplementációjának vizsgálatát célozná. Az elhúzódó diszfágiával rendelkező betegek számára, az enterális táplálás megoldásaként a NG és PEG segítségével történő etetés jön szóba. Egy korai (átlagban 48 órával a stroke után) és halasztott (1 hét) nazogasztriális táplálást összehasonlító vizsgálatban nem találták szignifikánsan jobbnak a korán elkezdett NG táplálást, bár a korai NG csoportban tendenciózusan kevesebb halálozás volt [487]. Egy hasonló vizsgálatban, ahol az NG és a PEG táplálást hasonlították össze a stroke-ot követő 30 napon belül, a PEG táplálás nem volt előnyösebb a NG-nél, sőt károsnak találták [487]. A PEG-gel történő etetést hosszú távú diszfágia esetén is vizsgálták. Két vizsgálat (összevonva n=49) is összehasonlította a PEG és NG táplálást és egy nem szignifikáns tendenciát talált a PEG etetés javára a jobb táplálkozás tekintetében [488, 489]. Az életminőséget felmérő vizsgálatok nem találták a PEG táplálást jobbnak [490, 491].

Rehabilitáció

A stroke osztályon elvégzett optimális kezelés (beleértve a trombolízist is), és ápolás ellenére, 3-ból kevesebb, mint 1 beteg épül fel teljesen a stroke-ból [386]. A rehabilitáció célja, hogy lehetővé tegye a fogyatékkal élő emberek számára az optimális fizikális, intellektuális, pszichológiai és szociális funkció szintjének elérését és fenntartását [492]. A rehabilitáció célja széles határok között mozoghat, lehet kezdeményezés a fogyatékoság minimalizálására, de ennél komplexebb intervenciókat is magában foglalhat, melyek a beteget aktív részvételre ösztönözik.

A rehabilitáció szervezése

Ajánlások

- Az akut stroke beteg koordinált, multidiszciplináris rehabilitációja céljából történő stroke osztályos felvétele ajánlott **(I, A)**
- A stroke osztályról történő korai hazabocsátás lehetséges a kis, vagy középesen súlyos tünetekkel rendelkező stabil stroke beteg esetén, amennyiben a rehabilitációt egy stroke-ban járatos multidiszciplináris team közösségi szinten folytatja **(I, A)**
- Az elbocsátást követően a rehabilitáció folytatása a stroke lezajlását követő első évben ajánlott **(II, A)**
- Ajánlott a rehabilitáció korai megkezdése **(III, C)**
- Ajánlott a rehabilitáció hosszának és intenzitásának növelése **(II, B)**

A stroke osztály egyik jellegzetessége, hogy a stroke-beteg rehabilitációját egy multidiszciplináris csoport végzi [493]. A Stroke Unit Trialists' Collaboration [61] demonstrálta, hogy a stroke osztályon való kezelés javította a túlélést és a funkcionális kimenetelt. A stroke osztályon történő kezelésnek hosszútávú előnyei is vannak, 5 és 10 éves követés után [494] [495] még mindig érezhető a jótékony hatás a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az elnyúlt kórházi ápolás finansziális és szociális vonzatai növelték a közösségbe minél hamarabbi visszatérést elősegítő szervezetek iránti igényt. Egy multidiszciplináris, korai elbocsátást elősegítő, stroke betegellátásban járatos team, mely legalább egy ápolóból, egy fizioterapeutából és

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

egy foglalkoztató terapeutából áll, szignifikánsan csökkentheti az ápolási napok számát egyes szelektált stroke betegcsoportban [496] akiknek enyhe, vagy közepesen súlyos tüneteik voltak felvételkor [497]. Viszont, hozzáértő, specialistákból álló segítőcsoport szükséges, ugyanis azok között a beteg között, akik hamar hazabocsátásra kerültek, s csak generikus, közösségi ellátást kaptak, a halálozási arány szignifikánsan emelkedett [498].

Az elbocsátást követően a stroke lezajlása után egy éven át tartó folyamatos rehabilitáció, a kontroll csoporthoz képest csökkenti a funkcionális rosszabbodás rizikóját és javítja a mindennapi élethez szükséges feladatok (activities of daily living= ADL) ellátásának képességét [499]. A metaanalízis által feldolgozott vizsgálatok különböző intervenciókat foglaltak magukban (foglalkoztatási terápia; fizioterápia; multidiscplináris csoportok) és ezért nem lehet konkrét ajánlást tenni arról, hogy melyik az optimális módszer.

A rehabilitáció időzítése, tartama és intenzitása

A rehabilitáció optimális időzítése jelenleg tisztázatlan. A korai rehabilitációt propagálók a funkcionális neurológiai képalkotás [500] és állat kísérletek [501, 502] bizonyítékaiból nyert adatok alapján, a rehabilitáció kezdetének időpontját az infarktus bekövetkezte körüli időszakra ajánlják. A korai rehabilitáció a stroke osztály által nyújtott gondozás kulcsfontosságú eleme [61] de nincs konszenzus affelől, hogy mit is értünk a “korai terápia” definíciója alatt. A “korai” és “késői” kezdetű rehabilitációkat összehasonlító vizsgálatok azt mutatták, hogy jobb a prognózis, ha a terápiát a stroke-ot követő 20-30 napon belül kezdik el [503, 504]. A stroke több korai komplikációja az immobilitáshoz köthető (mély vénás trombózis, felfekvések, kontraktúrák, székrekedés, és hiposztatikus pneumonia) [505], ezért érthető, hogy a mobilizáció a korai rehabilitáció alapvető komponense. Az első mobilizálás optimális időpontjáról nincs egységes állásfoglalás, de az első néhány napban történő mobilizálást a betegek jól tolerálják [506]. A jelenleg futó, első 24 órában megkezdett rehabilitációt elemző AVERT vizsgálat előzetes eredményei alapján, az azonnal megkezdett fizikális terápia jól tolerálható, s az adverz események száma nem nőtt [507].

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

Csak néhány vizsgálat foglalkozik az akut stroke lezajlását követő egy éven túl alkalmazott rehabilitációval, s az ezekből származó adatok nem elégségesek ahhoz, hogy ajánlást lehessen felállítani a rehabilitáció ezen fázisára [508].

Az intenzívebb rehabilitáció, különösen az az idő, amit a mindennapi élethez szükséges feladatok (ADL) gyakorlásával tölt a beteg, jobb funkcionális végkimenetelt eredményez [509, 510]. A kar funkciók javítására irányuló rehabilitációs terápiák szisztematikus összefoglalója dózis-hatás összefüggést talált, habár a feldolgozott vizsgálatok heterogenitása nem tette lehetővé a hatás mértékének összehasonlítását [511]. A leghatékonyabbaknak az alsóvégtagokkal végzett gyakorlatok és az általános ADL tréning bizonyultak.

A szervezettség és az ápolás minősége fontosabb lehet a terápia órákban mért mennyiségénél [512]. A szakképzett, dedikált multidiszciplináris stroke team és a szokásos osztályos rehabilitáció összehasonlításánál, a stroke team esetében jobbak voltak az eredmények kevesebb terápiás óra mellett [513].

A rehabilitáció elemei

Ajánlások

- A fizioterápia alkalmazása ajánlott, de ennek optimális módszere tisztázatlan **(I, A)**
- Foglalkoztatási terápia ajánlott, de ennek optimális módszere tisztázatlan **(I, A)**
- Habár a kommunikációs deficit felmérése ajánlott, nincsen elegendő adat specifikus terápia ajánlásához **(III, GCP)**
- A rehabilitáció minden stroke beteg esetében megfontolandó, de korlátozott evidencia áll rendelkezésre a súlyosan rokkantak megfelelő kezelésére irányuló útmutatás kidolgozására **(II, B)**
- Habár a kognitív deficit felmérése kívánatos, elégtelen mennyiségű adat van arra, hogy specifikus kezelést lehessen ajánlani **(I, A)**
- A betegeket folyamatosan fel kell mérni a depresszió jelenlétét, mind a bentfekvés, mind a követési idő alatt **(IV, B)**

- A hangulat kezelésére farmakoterápia és nem gyógyszeres intervenciók alkalmazása ajánlott **(I, A)**
- Ajánlott a post stroke hangulatingadozások gyógyszeres kezelése **(II, B)**
- Post-stroke neuropathiás fájdalom esetén antidepresszánsok és antikonvulzívumok adása ajánlott **(III, B)**
- Botulinum toxin adása megfontolandó a post-stroke spaszticitás kezelésére **(III, B)** habár ennek funkcionális hatékonysága bizonytalan

A stroke osztály vizsgálatok eredményei a koordinált, multidiszciplináris stroke-ellátásban járatos dolgozókból álló team-eket javasolják [514]. Ezen team-ek összetétele hivatalosan nincsen megszabva, de általában stroke orvosból, ápoló személyzetből, fizioterapeutákból, foglalkoztatási terapeutákból, és logopédusból/aphaseológusból állnak.

Fizioterápia

Nincsen a stroke terápiában a többi fellett álló fizioterápiás modell [515, 516], viszont egyes specifikus fizioterápiás intervenciók hatékonysága mellett szólnak bizonyítékok. Több csoport rámutatott, hogy az izomerő dózisdependens módon növelhető a spaszticitás fokozódása nélkül [511]. A funkcionális elektromos stimulálás növelheti az erőt, de ennek klinikailag szignifikáns kimenetele bizonytalan [517].

Egy szisztematikus összefoglaló nem bizonyította a futópád járás javításra irányuló hatékonyságát [518]. Az elektromechanikai járásgyakorlat a fizioterápiával kombinálva hatékonyabb, mint a fizioterápia önmagában [519]. Kevés adat van az ortózisok és asszisztáló berendezések széleskörű használatának támogatására [520].

A kardiovaszkuláris állóképesség romolhat a stroke-ot követő felépülési fázisban. Ez a fizikai kondíció vesztes hátráltatja az aktív rehabilitációt és rizikót jelenthet a további kardiovaszkuláris eseményekre [521]. Egy meta-analízis rámutatott, hogy az aerobic edzés javíthatja a mozgás kapacitást stroke utáni enyhe és közepes súlyos motoros deficit esetén [468].

A "kikényszerítés" által indukált mozgásterápia (constraint induced movement therapy, CIMT) a paretikus végtag feladat-orientált intenzív edzését jelenti a nem-paretikus végtag használatának korlátozása mellett. Az EXCITE vizsgálat a CIMT alkalmazásával pozitív eredményeket ért el egy stroke-on átesett, belgyógyászatiilag stabil betegcsoportban a stroke-ot követő 3-9 hónapban, úgy, hogy a kézmozgás 1 év után is jobb volt, mint a kontroll csoportban [522].

Foglalkoztatási terápia

Egy 9 vizsgálatot áttekintő szisztematikus összefoglaló, mely a foglalkoztatási terápia alapú ADL terápiát hasonlította össze a szokásos gondozással, jobb funkcionális kimenetelt mutatott az aktív intervenciós csoportban [523]. Ezekből az adatokból azonban nem vonhatóak le következtetések a foglalkoztatási terápia optimális módjáról.

Egy közösség alapú foglalkoztatási terápiais vizsgálatokat magában foglaló meta-analízis az ADL értékeiben jobb eredményeket talált. A legnagyobb hatást az idősebb betegekben, illetve a célzott intervenciók használata esetén találták [524]. A specifikus szabadidő alapú foglalkoztatási terápiák nem eredményeztek jobb ADL-t. Egy ápolási otthonban gondozott, post-stroke –osok számára foglalkozási terápiát alkalmazó vizsgálat, kevesebb funkcionális rosszabbodást talált az aktív terápiaiban részesülő csoportban [525]. Egy kontrollált vizsgálatból származó adat sem utal a foglalkozási terápia hatékonyságára a stroke-ot követő egy éven túl.

Beszéd és nyelv terápia

A beszéd és nyelv terápia (BNT) segíthet optimalizálni a biztonságos nyelést és segíthet a kommunikációban. A BNT dysphagiára gyakorolt hatását elemző két vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget a szokásos gondozáshoz képest [526]. Nem talált különbséget a csoportok között az a vizsgálat sem, mely az egyszerű írásban adott instrukciók és a különböző szintű beszéd és nyelv terápiák diszfáziára gyakorolt hatásait hasonlította össze [527].

Az afázia és diszartria gyakori életminőséget befolyásoló tünetek stroke-ot követően [528]. Nem-progresszív agysérülésben (stroke, fejsérülés) a BNT terápia

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

hatékonyására nincs meggyőző evidencia a diszartria befolyásolásában egy szisztematikus összefoglaló alapján [529]. Hasonlóképpen, egy BNT afáziára gyakorolt hatását feldolgozó szisztematikus összefoglaló [530] nem talált elég jó minőségű evidenciát ezen intervenció ajánlásához. Az összefoglalóba bevont vizsgálatok közösség-alapúak voltak, s átlagosan három hónap telt el a terápia alkalmazásáig, tehát kevés információt nyújtanak az akut osztályos rehabilitációról. Ehhez kapcsolódóan, kevésbé jól megtervezett vizsgálatok két meta-analízise a korán megkezdett BNT beszéd fejlődésre gyakorolt jótékony hatását mutatta [531, 532]. Korlátozott mennyiségű evidencia támasztja alá a módosított "kikényszerítés" által indukált terápia lehetséges alkalmazását aphasias betegek számára [533, 534].

Stroke gondozás és információ szolgáltatás

Egy közelmúltban elvégzett szisztematikus összefoglaló, mely a dedikált stroke gondozást a szokásos ápolással hasonlította össze, nem talált különbséget a két módszer között az ADL értékeinek valamint, a szubjektív egészségi állapot, illetve az otthoni ápolók egészségi állapotának változása tekintetében [535]. Az alcsoportok analízisének kiderült, hogy a stroke gondozó szolgálat sikeresebb fiatalabb kor esetén, kevésbé súlyos deficit esetén és amikor a szolgálat oktató tevékenységet is folytatott.

Az elégtelen információszolgáltatás rosszabb életminőséget eredményez a stroke beteg és családtagjai részére [536]. Van némi bizonyíték arra, hogy a oktatási programmal kombinált információ átadás effektívebb és jobban növeli az ismereteket, mint az információszolgáltatás önmagában [537]. Ahogy a beteg a kórház által nyújtott rehabilitációtól a közösségbe való visszatérés felé közeledik, a leendő ápolók rehabilitációba való bevonása egyre fontosabbá válik. A későbbi ápolók ápolási feladatokra való előzetes oktatása csökkenti az egyéni költségeket és javítja az életminőséget [538].

Egyéb csoportok

A beteg specifikus céljaitól függően különböző terapeuták segítségére lehet szükség. Ilyen csoportok tartalmazhatnak dietetikust, afazeológust, és szociális munkást. Annak ellenére, hogy kevés hivatalos kutatás volt e téren, egyes szerzők állítják, hogy az erre szakosodott ápológárda egy gazdagabb környezetet teremt, ezáltal

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

lehetőséget teremtve a rehabilitáció folytatására a formális terápia keretein kívül [539].

Kognitív deficit

Kognitív deficit gyakran alakul ki a stroke lezajlását követően, s nagy hatást gyakorol az életminőségre. Jelenleg nincs evidencia a specifikus memória rehabilitáció hatékonyságára [540]. A figyelem deficitiek kezelésére szolgáló kognitív tréning nem hozott jelentős klinikai javulást az ADL mutatókban [541]. A térbeli neglect oldására szolgáló tréning javította a károsodást felmérő mutatókat, de az ADL teljesítményre gyakorolt hatást nem sikerült kimutatni [542]. Néhány vizsgálat történt a vizuális figyelemzavar és az apraxiák rehabilitációs tréningjére vonatkozóan. Specifikus következtetés nincsen [543].

Sexualitás

A sexualitás sérülhet stroke után. A fizikai korlátozottság és a komorbiditásként szereplő egyéb vaszkuláris betegségek keveredhetnek a szedett gyógyszerek mellékhatásaival [544]. Fontos lenne a betegekkel a sexualitás és intimitás kérdéseinek megvitatása [545]. Fontos a támogatás és az információszolgáltatás: sok beteg tévesen attól tart, hogy az aktív sexuális életbe való visszatérés újabb stroke-ot fog eredményezni [546].

A rehabilitációt befolyásoló komplikációk

A rehabilitációt több komplikáció akadályozhatja, amelyek előrejelezhetik a rossz funkcionális kimenetelt és halálozást. A kórházi rehabilitáció során gyakran fellépő komplikációk pl. a depresszió, a vállfájdalom, az elesések, a vizelettartási gondok és az aspirációs tüdőgyulladás [547]. Ezek közül egyeseket a 'Komplikációk prevenciója' fejezetben tárgyalunk.

Post stroke depresszió

A post-stroke depresszió rossz rehabilitációs eredményeket és így összességében rossz kimentelt eredményezhet [548, 549]. A klinikai gyakorlatban a betegeknek csak kis hányadában kerül felismerésre és még ennél is kevesebb esetben kezelésre [550]. A depresszió a stroke túlélők kb. 33%-ában megfigyelhető, míg ez az arány csak 13% a korban és nemben megegyező kontroll csoport esetén [551], de

korlátozott a stroke kohortban a depresszió incidenciájának és prevalenciájának megbízható becslése [549]. Rehabilitáció során post stroke depresszióra utalhat a növekvő fizikális rokkantság, kognitív hanyatlás, a stroke súlyosbodása [549]. Nincs egyetértés a post stroke depresszió szűrését vagy diagnosztizálását elősegítő optimális módszer tekintetében. A standard depresszió szűrő vizsgálatok nem megfelelőek az aphasiás illetve kognitív zavarral rendelkező betegek esetén [552, 553].

Egyes antidepresszánsok, mint pl. a szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI) vagy a heterociklikus vegyületek javíthatják a hangulatot stroke-ot követően [554, 555]. Kevesebb a bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ezek a szerek egy major depressziós epizód teljes remisszióját okozhatnák, vagy kivédnék a post stroke depresszió létrejöttét. Az SSRI-ok jobban tolerálhatóak, mint a heterociklikus vegyületek [556]. Nincsen meggyőző bizonyíték arra, hogy a post stroke depresszió kezelésére vagy prevenciójára pszichoterápia javasolható legyen [557], habár ezek a terápiák javítják a hangulatot. A post stroke depresszió kezelésének hatékonyságáról a rehabilitáció és a funkcionális kimenetel tekintetében hiányos a meggyőző evidencia.

A kedélyállapot ingadozása kétségbeejtő tünet mind a beteg, mind az ápolói számára. Az SSRI-ok alkalmazása csökkentheti az emocionális kitöréseket, de az életminőségre való hatása nem egyértelmű [558].

Fájdalom és spaszticitás

A post stroke váll fájdalom (PSVF) gyakori [559], különösen azokban a betegekben, akiknél károsodott a kar funkció vagy rossz a funkcionális státusz, a PSVF rosszabb kimenetelt eredményez. A paretikus végtag passzív mozgatása prevenció hatású lehet [560]. Az elektromos stimuláció gyakran alkalmazott kezelési eljárás, de ennek hatékonysága nem bizonyított [561]. Egy Cochrane szisztematikus összefoglaló a váll subluxatio kezelésében alkalmazott orthézisek javasolásához elégtelen mennyiségű adatot talált [562], de van egy tendencia, miszerint az érintett végtag kötözése jótékony hatású.

Lamotrigin és gabapentin alkalmazása megfontolandó neuropathiás fájdalom eset [563]. Úgy tűnik jól tolerálhatóak, de a kognitív mellékhatásukat figyelembe kell venni.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

A krónikus stádiumban fellépő spaszticitás negatívan befolyásolhatja az ADL –t és az életminőséget [564]. A tartási és mozgás terápia, a relaxációs terápia, sínek és támasztékok használata elterjedt, de ezek hatékonyságára meggyőző bizonyíték nincs [565]. A botulinum toxinnal történt kezelés hatékony a karok és lábak izomtónusának javításában, de a funkcióbeli javulás kevésbé vizsgált [566-568]. Az orális szerek szedése limitált a mellékhatásuk miatt [569].

A rehabilitációra való alkalmasság

A rehabilitáció végkimenetelének fontos prediktora a stroke súlyossága [548]. A stroke-ot megelőző fogyatékoság egyértelműen fontos meghatározója a végkimenetelnek [570]. Más faktorok hatását is vizsgálták, mint a rehabilitáció kimentelének potenciális prediktorait, mint pl. a nemet [571], a stroke etiológiáját [572], a kort [573] a lézió helyét [574], de nincs evidencia arra, hogy ezek a nem befolyásolható tényezők befolyásolhatnák a rehabilitálhatóság megítélését [575]. A szakszerű ellátást biztosító stroke osztályra való felvétel javítja a kimentelt minden stroke fajta esetén, kortól, nemtől és súlyosságtól függetlenül [61].

Vitás kérdés marad a rehabilitációból való kizárás a stroke előtti fogyatékoság miatt [576, 577]. A legsúlyosabb szellemi vagy fizikai károsodással rendelkező betegeket kizáratták a legtöbb rehabilitációs vizsgálatból, ezért óvatosnak kell lenni az erre a csoportra vonatkozó extrapolációkkal [578]. Kevés adat mutat arra, hogy az aktív rehabilitáció a súlyosan rokkant betegeknek is lehetővé teszi az otthonukba való hazatérést [579, 580]. Azoknak, akik nem tudnak aktívan résztvenni, a passzív mozgatót javasolt a kontraktúrák és decubitusok kialakulásának megakadályozására [2].

Melléklet

ESO (EUSI) Ajánlás Szerző Bizottsága

Elnök: Werner Hacke, Heidelberg, Németország

Al-elnökök: Marie-Germaine Bousser, Párizs, Franciaország; Gary Ford, Newcastle, Egyesült Királyság

Oktatás, Jelentés és Sürgősségi osztály

Al-elnökök: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisszabon, Portugália

Tagok: Peter D. Schellinger, Erlangen, Németország; Charlotte Cordonnier, Lille, Franciaország; Heinrich P. Mattle, Bern, Svájc; Keith Muir, Glasgow, Egyesült Királyság

Stroke osztály

Al-elnökök: Peter Langhorne, Glasgow, Egyesült Királyság; Hans-Christoph Diener, Essen, Németország

Tagok: Antony Davalos, Barcelona, Spanyolország; Veronika Skvortsova, Moszkva, Oroszország; Gary Ford, Newcastle, Egyesült Királyság

Képzés és Diagnosztika

Al-elnökök: Michael Hennerici, Mannheim, Németország; Markku Kaste, Helsinki, Finnország

Tagok: E. Bernd Ringelstein, Münster, Németország; Hugh Markus, London, Egyesült Királyság; Rüdiger von Kummer, Drezda, Németország; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Egyesült Királyság

Jelentős segítséget nyújtott: Dr. Oliver Müller

Prevenció

Al-elnökök: Philip Bath, Nottingham, Egyesült Királyság; Didier Leys, Lille, Franciaország

Tagok: Álvaro Cervera, Barcelona, Spanyolország; László Csiba, Debrecen, Magyarország; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Svédország; Jan Lodder, Maastricht, Hollandia

Általános terápia

Al-elnökök: Peter Langhorne, Glasgow, Egyesült Királyság; Christoph Diener, Essen, Németország

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

Tagok: Antony Davalos, Barcelona, Spanyolország; Veronika Skvortsova, Moszkva, Oroszország; Gary Ford, Newcastle, Egyesült Királyság

Akut kezelés és a komplikációk kezelése

Al-elnökök: Angel Chamorro, Barcelona, Spanyolország; Bo Norrving, Lund, Svédország

Tagok: Valerica Caso, Perugia, Olaszország; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Németország; Lars Thomassen, Bergen, Norvégia; Victor Obach, Barcelona, Spanyolország; Jean-Louis Mas, Paris, Franciaország

Rehabilitáció

Al-elnökök: Kennedy Lees, Glasgow, Egyesült Királyság; Danilo Toni, Róma, Olaszország

Tagok: Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Svédország; Marion F. Walker, Nottingham, Egyesült Királyság; Stefano Paolucci, Róma, Olaszország; Juhani Sivenius, Kuopio, Finnország

Jelentős segítséget nyújtottak: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Köszönjük Dr Michael Shaw-nak a kézirat elkészítéséhez nyújtott segítségét.

Táblázatok

1. táblázat: A diagnosztikus és terápiás eljárások evidencia szintjei ([581] alapján)

	Evidencia szint séma a diagnosztikus eljárások esetére	Evidencia szint séma a terápiás intervenciók esetére
I. szint	Prospektív vizsgálat egy adott betegségben szenvedő emberek széles spektrumán, az eset definiálására 'gold standard' –ok használatával, ahol a tesztet "vakon" értékelik, és lehetővé teszik a pontos diagnózis felállításához szükséges megfelelő tesztek értékelését	Megfelelő esetet feldolgozó, prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat a végkimentel maszkolt értékelésével, vagy megfelelő esetet feldolgozó prospektív, randomizált, kontrollált, vakon értékelt klinikai vizsgálatok szisztematikus összefoglalója. A következő feltételeknek kell teljesülniük: a. Megfelelő módon történő randomizálás b. Előre rögzített végpontok c. Egyértelműen definiált bevételi és kizárási kritériumok d. A vizsgálatból kiesők megfelelő elemzése és megfelelően alacsony száma a potenciális hiba minimalizálására és e. A releváns alap jellemzők ekvivalensek a különböző csoportok között, vagy a különbségek megfelelő statisztikai módszerekkel korrigálva vannak
II. szint	Az adott állapottal rendelkező populáció egy szűk spektrumát involváló prospektív vizsgálat, vagy egy jól tervezett retrospektív vizsgálat, mely jól meghatározott állapotú, reprezentatív populációt hasonlít össze egy reprezentatív kontroll csoporttal. A tesztet vakon értékelik.	Az eredmények jó minőségű, reprezentatív populációt magában foglaló prospektív kohort-vizsgálatokból származnak, melyek teljesítik az a-e pontokban foglaltakat vagy olyan reprezentatív populáción végzett randomizált, kontrollált vizsgálat, mely az a-e kritériumok közül egynek nem tesz eleget
III. szint	Olyan retrospektív vizsgálat által nyújtott evidencia, ahol vagy a jól meghatározott állapotú csoport, vagy a kontroll csoport a populáció szűk spektrumát fedi le. A tesztet vakon értékelik.	Minden egyéb kontrollált vizsgálat (ide értve pl. a történelmi kontroll csoport alkalmazását, vagy az önkontrollos vizsgálatokat) egy reprezentatív populációban, ahol a kimenetel értékelése független a beteg által kapott kezeléstől
IV. szint	Kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények által alátámasztott evidenciák	Kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények által alátámasztott evidenciák

1. táblázat: Az ajánlások erejének definíciója ([581] alapján)

A	Az adott beavatkozás hatásossága/ hatástalansága/ káros volta egyértelműen bizonyított. Legalább egy I. szintű vagy legalább két II.
---	--

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

	szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá a jótékony, a káros hatást, vagy hatástalanságot.
B	Az adott beavatkozás hatásossága valószínű. Legalább egy meggyőző II. szintű vagy több (legalább 3) III. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá.
C	Az adott terápia vagy beavatkozás hatásossága lehetséges. Legalább két III. szintű vizsgálat meggyőző és egybehangzó eredménye támasztja alá.
Good Clinical Practice (GCP) points (Helyes Klinikai Gyakorlat)	Az irányelvet megalkotó bizottság saját tapasztalata alapján ajánlott leghelyesebb klinikai gyakorlat. Általában IV szintű evidenciákra alapozott, mely alátámasztja a jelentős klinikai bizonytalanságot, de hasznosak lehetnek a mindennapi gyakorlatban az egészségügyi dolgozók számára.

2. táblázat: Sürgősségi diagnosztikus tesztek akut stroke esetén

Minden beteg esetében	
1	Agyi képalkotás: CT vagy MRI
2	EKG
3	<i>Laboratóriumi Tesztek</i> Vérkép, protrombin idő vagy INR, PTT Szérum elektrolitok, vércukor, CRP vagy süllyedés Máj és vesefunkciók kémiai analízise
Indikált esetekben	
4	Extrakraniális és transcranialis Duplex / Doppler ultrahang
5	MRA vagy CTA
6	Diffúziós és perfúziós MR vagy perfúziós CT
7	Echokardiográfia (transthoracalis vagy/és transoesophagealis)
8	Mellkas Röntgen
9	Pulzoximetria és artériás vérgáz analízis
10	Lumbál punkció
11	EEG
12	Toxikológiai vizsgálat

3. táblázat: Az akut stroke betegeket ellátó centrumokkal támasztott követelményekre tett ajánlás

Primer stroke centrum	Összetett stroke centrum
24 órán belül elérhető CT vizsgálat	MRI / MRA / CTA
Kidolgozott stroke kezelési irányelvek és kezelési protokollok, ebben beleértve a nap 24 órájában elérhető intravénás rtPA kezelést	Transoesophagealis echokardiográfia
Neurológus, belgyógyász és rehabilitációs szakemberek együttműködése	Agyi angiográfia
Szakképzett ápolószemélyzet	Transzkranialis doppler ultrahang
Korai multidiszciplináris stroke osztályos rehabilitáció, mely magába foglalja a beszéd-, foglalkoztatási- és fizioterápiát	Extrakranialis szín-kódolt duplex ultrahang
Neuroszonológiai vizsgálat 24 órán belül (extrakranialis Doppler ultrahang)	Speciális neuroradiológiai, idegsebészeti és érsebészeti konzíliumok (beleértve a telemedicina hálózatokat)
Transthorakális echocardiográfia	Carotis műtét
Laboratóriumi vizsgálatok (beleértve a koagulációs paramétereket is)	Angioplastika és sztentelés
Vérnyomás monitorozás, EKG, oxygen szaturáció, vércukor, testhőmérséklet	Pulzoximetria, és vérnyomás automatikus monitorozása
Ágy melletti automatikus EKG monitorozás	Rehabilitációs hálózat, mely folyamatos ápolást tesz lehetővé, külső rehabilitációs centrumokkal való együttműködés

4. táblázat: Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok stroke típustól és etiológiától függően

Minden beteg esetén	Vérkép, elektrolitok, glükóz, lipidek, kreatinin, CRP vagy süllyedés
Sinus thrombózis, hypercoagulopathia	Trombofilia panel, AT3, Factor 2, 5, mutáció, VIII-as faktor, protein C, protein S, APL-antitestek, d-dimer, homocisztein
Vérzési rendellenesség	INR, APTI, fibrinogén, stb.
Vaszkulitisz vagy szisztémás rendellenesség	Liquor vizsgálat, autoantitest vizsgálat, specifikus antitestek detektálása vagy PCR HIV, szifilisz, borreliosis, tuberculosis, gomba irányába, toxikológiai vizsgálat, hemokultúra
Genetikai rendellenességre van gyanu, pl. mitokondriális betegség (MELAS), CADASIL, sarlósejtes anémia, Fábry betegség, multiplex kavernoma, stb.	Genetikai vizsgálat

5. táblázat: Number need to treat (NNT) évente egy stroke elkerülésére ICA sztenózis miatt operált betegek esetén ([582] és [338] alapján módosítva) A sztenózis mértéke a NASCET kritériumok szerint van megadva

Kórállapot	NNT egy stroke elkerülésére/év
Aszimptomatikus (60–99%)	85
Szimptomatikus (70–99%)	27
Szimptomatikus (50–69%)	75
Szimptomatikus (>50%) férfiakban	45
Szimptomatikus (>50%) nőkben	180
Szimptomatikus (>50%) > 75 év	25
Szimptomatikus (>50%) < 65 év	90
Szimptomatikus (>50%) < 2 héttel a történés után	25
Szimptomatikus (>50%) > 12 héttel a történés után	625
Aszimptomatikus (60–99%)	85

6. táblázat: Relatív rizikó redukció (RRR), abszolút rizikó redukció (ARR) és number needed to treat (NNT) évente egy major vaszkuláris történés megakadályozására antithrombotikus kezelés esetén ([318, 321, 582] alapján módosítva)

Kórkép	Alkalmazott Terápia	RRR %	ARR % per év	NNT 1 esemény megakadályozására évente
Nem-kardioembóliás ischaemiás stroke vagy TIA	aszpirin / PCB	13	1.0	100
	aszpirin + DIP / PCB	28	1.9	53
	aszpirin + DIP / aszpirin	18	1.0	104
	Clop / PCB	23	1.6	62
	Clop / aszpirin	10	0.6	166
Pitvar fibrilláció (primer prevenció)	warfarin / PCB	62	2.7	37
	aszpirin / PCB	22	1.5	67
Pitvar fibrilláció (szekunder prevenció)	warfarin / PCB	67	8	13
	aszpirin / PCB	21	2.5	40

PCB: placebo. Clop: clopidogrel. DIP: dipyridamole

7. táblázat: Relatív rizikó redukció (RRR), abszolút rizikó redukció (ARR) és number needed to treat (NNT) évente egy major vaszkuláris történés megakadályozására rizikó faktorok modifikálása esetén ([287, 289, 293, 582] alapján módosítva)

Klinikai állapot	Alkalmazott terápia	RRR %	ARR % per év	NNT egy esemény megakadályozására évente
Magas vérnyomásos általános populáció	Antihipertenzív szer	42	0.4	250
Általános populáció nagyobb vaszkuláris rizikóval	ACE-Inhibitor	22	0.65	154
Post stroke / TIA magas vérnyomással	Antihipertenzív szer	31	2.2	45
Post stroke / TIA normál vérnyomással	ACE-inhibitor ± diuretikum	24	0.85	118
Post-stroke / TIA	Statinok	16	0.44	230
	Dohányzás elhagyása	33	2.3	43

8. táblázat: A stroke és halálozás rizikója, nagy beteganyagot feldolgozó, súlyos arteria carotis sztenózis endovaszkuláris és sebészeti terápiáját összehasonlító,

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

randomizált vizsgálatok alapján (intention-to-treat (kezelési szándék) adatok; ni: nem ismert)

Kimenetel	Bármilyen stroke vagy halálozás a 30. napig		Rokkantságot okozó stroke vagy halál a 30. napig		ipszilaterális stroke 30 nap után	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)
CAVATAS [346]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 [†]	10+
SAPPHIRE [345]	8 (4.8)	9 (5.4)	ni	ni	ni	ni
SPACE [344, 583]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S [343]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

[†]: A követési idő átlagosan 1.95 év ; *: 6 hónap után

Referenciák

A speciális témák fontos hivatkozásait fekete pontok jelölik.

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
2. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
8. ••• Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
10. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000;283:3102-3109.
11. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD:

Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.

12. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-562.

13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.

14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.

15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.

16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.

17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.

18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. Available at: www.sosse/sosmenyehtm 2000:Article number: 2002-2102-2001.

19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.

20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.

21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
23. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
24. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
25. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
26. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
27. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
28. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
29. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
30. Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, Morris DL, Johnson AM, Brice JH: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
31. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
32. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
33. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
34. DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
35. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle HP: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
36. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
37. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick JP: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
38. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

39. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors--a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
41. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
42. Sug Yoon S, Heller RF, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald PE: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
43. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsher S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
44. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
46. Schmidt NK, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
47. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
52. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.

56. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy ML, Giannotta SL: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward "brain attack" and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115; discussion 1115-1107.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
60. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
61. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
63. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
67. Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006;25:170-172.
68. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
72. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-2145.
73. Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.

74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
75. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols FT, 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
78. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
80. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
81. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19
83. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;70:1238-1243.
84. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
85. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
86. •• Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
87. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.

88. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.
89. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
91. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.
92. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.
93. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.
94. Lindsberg PJ, Happola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
95. Hamidon BB, Dewey HM: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
96. Goldstein LB, Simel DL: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
97. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
98. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.
99. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.
100. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
101. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
102. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;64:1466-1474.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

103. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
104. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.
105. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.
106. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.
107. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
108. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.
109. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
110. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
111. Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.
112. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.
113. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.
114. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.
115. ••• Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.
116. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.
117. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
118. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
119. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
120. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.

121. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
122. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
123. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.
124. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
125. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
126. ••• Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:77-81.
127. ••• Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
128. ••• Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
129. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J: What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix-x, 1-180.
130. ••• Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
131. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.
132. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
133. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
134. Wardlaw JM, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.

135. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, Lewis SC, Mielke O: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.
136. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.
137. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
138. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15; discussion 16-18.
139. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.
140. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology* 2007;243:720-726.
141. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
142. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
143. •• Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.
144. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
145. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.
146. •• Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.
147. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
148. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
149. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.

150. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
151. Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Dillon WP, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
152. ••• Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490.
153. •• Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
154. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
155. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
156. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
157. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
158. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
159. ••• Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
160. ••• Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
161. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC perfusion MRI-Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;55:1342-1349.
162. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorovic V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
163. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.

164. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
165. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
166. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
167. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
168. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
169. ••• Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
170. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
171. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
172. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
173. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
174. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
175. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
176. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
177. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altdorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:193-199.
178. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
179. ••• Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.

180. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
181. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
182. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
183. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
184. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
185. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
186. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
187. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
188. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
189. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
190. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
191. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
192. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99-103.
193. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
194. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
195. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.

196. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
197. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.
198. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
199. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
200. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161:989-996.
201. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.
202. Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: Predischarge two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
203. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
204. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
205. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
206. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
207. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
208. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-796.
209. •• Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion

JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.

210. ••• Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.

211. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.

212. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

213. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.

214. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.

215. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.

216. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.

217. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.

218. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.

219. ••• Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.

220. ••• Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

221. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
222. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
223. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
224. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
225. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
226. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
227. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
228. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.
229. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
230. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
231. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
232. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Jr., Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
233. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
234. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
235. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
236. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
237. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
238. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

239. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke* 2006;37:20-26.
240. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
241. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
242. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
243. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
244. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
245. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
246. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062
247. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.
248. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
249. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Albanes D, Huttunen JK: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6-year follow-up of the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
250. ••• Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
251. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
252. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.

253. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.
254. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
255. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
256. ••• Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.
257. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
258. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
259. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
260. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
261. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
262. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
263. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
264. Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, Rexrode KM, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
265. Bartolucci AA, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
266. ••• Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
267. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.

268. ••• Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
269. Hobson RW, 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263; discussion 263-255.
270. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.
271. ••• Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
272. ••• Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
273. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
274. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
275. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
276. ••• Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
277. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
278. ••• Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
279. ••• North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
280. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-2334.
281. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
282. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
283. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.

284. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.
285. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
286. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710–717.
287. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
288. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
289. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
290. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
291. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
292. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
293. •• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
294. •• Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
295. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
296. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
297. ••• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
298. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
299. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to

prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.

300. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.

301. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.

302. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.

303. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.

304. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.

305. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.

306. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.

307. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covatt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.

308. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.

309. Wahl A, Krumdordf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.

310. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.

311. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.

312. ••• Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

313. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.

314. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.

315. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.

316. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
317. ••• Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
318. ••• CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
319. ••• Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
320. •• Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
321. ••• Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
322. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
323. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
324. ••• Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
325. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
326. ••• Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
327. The 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.
328. ••• Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
329. EAFT (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.
330. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
331. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.

332. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
333. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
334. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
335. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
336. ••• European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
337. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
338. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
339. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000160.
340. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
341. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;54:660-666.
342. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
343. ••• Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
344. ••• Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
345. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.

346. *** Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
347. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
348. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
349. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
350. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
351. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
352. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
353. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
354. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.
355. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
356. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
357. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.
358. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
359. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
360. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
361. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.

362. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.
363. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048.
364. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
365. Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.
366. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
367. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
368. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
369. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
370. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
371. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
372. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
373. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
374. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
375. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
376. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.
377. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.
378. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
379. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.

380. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
381. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.
382. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
383. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
384. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
385. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
386. ••• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
387. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
388. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
389. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.
390. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.
391. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.
392. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
393. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.
394. ••• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soisson L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.

395. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
396. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
397. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moya LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
398. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.
399. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebich JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
400. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.
401. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
402. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.
403. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet* 1995;346:1509-1514.
404. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
405. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.
406. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
407. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.
408. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
409. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.

410. Brandt T, von Kummer R, Muller Kupperts M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
411. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
412. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
413. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
414. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
415. ••• CAST-Collaborative-Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
416. Rödén-Jüllig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.
417. ••• AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.
418. ••• Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.
419. ••• Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.
420. ••• Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.
421. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke* 2001;32:22-29.
422. •• Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.
423. ••• Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-1210.
424. ••• The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

425. *** Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000024.
426. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.
427. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.
428. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
429. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
430. *** Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
431. ** Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
432. *** Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-445.
433. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.
434. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.
435. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
436. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.
437. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.
438. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.
439. Berezki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.
440. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
441. ** Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064.
442. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.

443. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
444. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
445. ••• Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
446. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
447. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
448. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
449. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
450. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
451. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
452. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
453. •• Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.
454. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
455. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
456. ••• Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
457. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
458. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.

459. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.
460. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
461. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003;34:494-501.
462. Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.
463. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.
464. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
465. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
466. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
467. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
468. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
469. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
470. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
471. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
472. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
473. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
474. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
475. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.

Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei

476. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
477. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
478. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
479. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
480. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
481. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
482. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
483. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
484. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
485. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
486. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
487. •• Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
488. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
489. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
490. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.
491. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
492. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
493. Langhorne P, Dennis MS. Stroke units, an evidence based approach. London: BMJ Publishing group; 1998.

494. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.
495. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
496. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
497. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
498. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
499. ••• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
500. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.
501. Barbay S, Plautz E, Friel KM, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
502. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
503. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.
504. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.
505. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
506. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
507. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.
508. ••• Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
509. ••• Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.
510. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.

511. *** van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.
512. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
513. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
514. *** Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration. *Stroke* 1997;28:2139-2144.
515. *** van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
516. *** Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.
517. *** Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2006;37:2441 - 2442.
518. *** Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
519. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
520. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
521. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
522. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
523. *** Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
524. *** Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
525. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.

526. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
527. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
528. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.
529. ••• Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
530. ••• Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
531. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
532. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
533. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.
534. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
535. ••• Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
536. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.
537. ••• Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
538. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1099.
539. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
540. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
541. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
542. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
543. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
544. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
545. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
546. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.

547. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.
548. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Trallesi M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
549. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
550. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-562.
551. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
552. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
553. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
554. ••• van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
555. ••• Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
556. ••• Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
557. ••• Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
558. ••• House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
559. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
560. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
561. ••• Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
562. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
563. ••• Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
564. ••• Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
565. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
566. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.

567. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
568. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
569. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
570. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
571. Wyller TB, Sodring KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
572. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
573. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
574. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.
575. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
576. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
577. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
578. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
579. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
580. Schmidt JG, Drew-Cates J, Dombovy ML: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
581. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
582. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
583. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.