

缺血性卒中及短暂性脑缺血发作治疗指南 - 2008 版

欧洲卒中组织执行委员会和欧洲卒中组织写作委员会

Peter A. Ringleb ,德国海德堡 ;Marie-Germaine Bousser ,法国巴黎 ;Gary Ford ,英国纽卡斯尔 ; Philip Bath , 英国诺丁汉 ; Michael Brainin , 奥地利克莱姆斯 ; Valeria Caso , 意大利佩鲁贾 ; Álvaro Cervera , 西班牙巴塞罗那 ; Angel Chamorro , 西班牙巴塞罗那 ;Charlotte Cordonnier ,法国里尔 ;László Csiba ,匈牙利德布勒森 ; Antoni Davalos , 西班牙巴塞罗那 ; Hans-Christoph Diener , 德国埃森 ; José Ferro , 葡萄牙里斯本 ; Werner Hacke , 德国海德堡 ; Michael Hennerici , 德国曼海姆 ; Markku Kaste , 芬兰赫尔辛基 ; Peter Langhorne , 英国格拉斯哥 ;Kennedy Lees ,英国格拉斯哥 ;Didier Leys ,法国里尔 ;Jan Lodder ,荷兰马斯特里赫特 ; Hugh S. Markus , 英国伦敦 ; Jean-Louis Mas , 法国巴黎 ; Heinrich P. Mattle , 瑞士伯尔尼 ; Keith Muir , 英国格拉斯哥 ; Bo Norrving , 瑞典隆德 ;Victor Obach ,西班牙巴塞罗那 ;Stefano Paolucci ,意大利罗马 ;E. Bernd Ringelstein ,德国明斯特 ;Peter D. Schellinger ,德国爱尔兰根 ;Juhani Sivenius ,芬兰库奥皮奥 ; Veronika Skvortsova , 俄罗斯莫斯科 ; Katharina Stibrant Sunnerhagen , 瑞典哥德堡 ; Lars Thomassen , 挪威卑尔根 ; Danilo Toni , 意大利罗马 ; Rüdiger von Kummer , 德国德累斯顿 ; Nils Gunnar Wahlgren , 瑞典斯德哥尔摩 ; Marion F. Walker , 英国诺丁汉 ; Joanna Wardlaw , 英国爱丁堡

联系地址：

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

关键词:

指南，卒中，预防，教育，卒中单元，影像，急性期治疗，康复

术语表

ADC	表观弥散系数
ADL	日常生活活动能力
AF	心房颤动
AR	绝对风险
BP	血压
CAS	颈动脉支架置入术
CEA	颈动脉内膜剥脱术
CE-MRA	对比增强磁共振血管成像
CI	可信区间
CSF	脑脊液
CT	计算机体层扫描
CTA	计算机体层扫描血管成像
CV	心血管
DSA	数字减影血管造影
DVT	深静脉血栓

DWI	弥散加权成像
ECG	心电图
ED	急诊科
EEG	脑电图
EFNS	欧洲神经病学学会联盟
EMS	急救医疗服务
ESO	欧洲卒中组织
EUSI	欧洲卒中促进组织
FLAIR	液体衰减反转恢复序列
GCP	优良临床实践
HR	风险比
ICA	颈内动脉
ICP	颅内压
INR	国际标准化比值
Iv	静脉内的
LDL	低密度脂蛋白
MCA	大脑中动脉
MI	心肌梗死
MRA	磁共振成像血管造影
MRI	磁共振成像
mRS	改良 Rankin 量表评分
NASCET	北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验

NG	鼻饲
NIHSS	美国国立卫生院卒中量表
NINDS	美国国立神经疾病和卒中研究院
NNH	致成危害需要的人数
NNT	需要治疗的人数
OSA	阻塞性睡眠呼吸暂停
OR	优势比
OT	职业治疗
PE	肺栓塞
PEG	经皮内镜下胃造瘘术
PFO	卵圆孔未闭
pUK	尿激酶原
QTc	心率校正的 QT 间期
RCT	随机对照试验
RR	相对危险度
rtPA	重组组织型纤溶酶原激活剂
SLT	言语和语言治疗
SSRI	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
TCD	经颅多普勒超声
TOE	经食道超声心动图
TIA	短暂性脑缺血发作
TTE	经胸超声心动图

UFH

普通肝素

前言

本文是欧洲卒中促进组织(EUSI)对卒中治疗指南的更新，该指南首次发表于2000年[1, 2]，并被翻译为多种语言，包括西班牙语、葡萄牙语、意大利语、德语、希腊语、土耳其语、立陶宛语、波兰语、俄语以及汉语等。指南的首次更新发表于2003年[2]。在2006年，EUSI决定组织更多专家进行再次更新。与此同时，一个新的欧洲卒中团体 - 欧洲卒中组织 (ESO) 成立，并接管了更新指南的工作。因此，新指南由EUSI建议写作委员会及ESO成员合作完成(见附录)。写作组成员于2007年12月齐集德国海德堡，共议3天进行更新。针对不同主题，成员分成6组。每组由2位专家共同主持，此外另包括5位专家。为避免出现偏见或利益冲突，所有成员与其内部讨论的临床试验或研究不能密切相关。此外，详细的利益冲突揭露表必须由杂志编辑记录备份，并附录于文章电子版。由于作者人数众多，详细的报表并未出现于打印版中。

指南包括缺血性卒中以及短暂性脑缺血发作(TIAs)，目前认为后者是独立事件。如果针对上述两者的建议不同，需明确列出，否则将同时适用于两者。颅内出血[3]及蛛网膜下腔出血有各自的指南。根据欧洲神经病学学会联盟(EFNS)制定的标准规定指南建议的分类及水平(表1, 表2)。指南包括转诊，紧急处理，卒中单元治疗，诊断学，一级和二级预防，卒中的一般治疗和特殊治疗(包括急性期治疗、并发症治疗和康复等)。

指南中变化的内容必须由新证据证实，ESO 网站(eso-stroke.org)将连续更新在线版本。建议医务工作者制定重要治疗方案时核对在线版本。

绪论

卒中是世界范围内高发病率、高死亡率的主要疾病之一[4]。在东西欧之间由于危险因素不同，其发生率、患病率及死亡率明显不同，东欧由于高血压及其他危险因素的发生率相对更高，卒中更为严重[5]。即使在西欧，也存在显著的地域差异。在欧洲，卒中是引起死亡及长期残障的最重要因素，人口变化导致其发生率及患病率有所增加。同时，卒中是引起痴呆的第二大原因，是引起老年癫痫的最常见原因，也是引起抑郁的常见原因[6, 7]。

过去 10 年中，出版了许多关于卒中整体管理及卒中救治中各不同专项的指南及建议[2, 8-18]。新近更新的赫尔辛堡宣言主要侧重于制定欧洲卒中治疗的标准和研究需要[19]。将来，由 ESO 及其它国家和地区卒中学会支持的全球化的卒中指南将是世界卒中组织的核心。

公众意识及教育

建议

建议通过教育计划提高公众对卒中的了解 (II 类证据 , B 级建议)

建议通过教育计划提高专业人士 (辅助医务人员/急诊医生) 对卒中的了解 (II 类证据 , B 级建议)

“时间就是大脑”意味着卒中治疗是紧急事件。因此急性卒中救治院前阶段的主要目的是避免延误，而以下诸多环节都很重要：病人、家属、旁观者对卒中症状和体征的识别，首次寻求医疗救助的情形以及患者转运至医院的方法。

急性卒中治疗延误可分为不同层面[20]：

公众层面，未识别卒中症状并联系急救服务

急救服务或急诊医生层面，未优先转运卒中患者

医院层面，神经影像检查延误及院内救治无效

院前浪费大量时间[21]：某葡萄牙大学医院的卒中患者中 82% 的治疗延误是由于该原因[22]。研究证实，人口、社会、文化、行为及临床等因素与院前时间延长相关，这为教育计划提供了目标[23, 24]。

从症状发作到首次呼叫急救医疗服务(EMS)的时间差是院前延误的主要部分

[25-28]。联系延迟的主要原因包括人们对卒中的症状和严重性缺乏认识，同时也包括由于否认疾病而期望症状能够缓解的态度。这表明，教育公众识别卒中症状，改变人们对急性卒中的认识可能会缩短这段时间差。

患者很少寻求医务人员的协助：许多情况下是由家庭成员联系急救服务[28-30]。因此教育计划不仅要包括卒中高危人群，同时也要包括其周围人群。

卒中识别不仅依赖于人口和社会文化因素，也依赖于个人医学常识。根据症状以及询问方法的不同(例如开放性或多选性提问[31, 32])，公众所获得的卒中警报信息也有所不同。

虽然大部分人认同卒中是急症，需要立刻求助医疗服务系统的帮助，但事实上仅有 50% 呼叫 EMS。许多情况下，他们会首先联系家庭成员或全科医师；某些研究显示由全科医师建议而转诊的患者占 45% - 48% [29, 33-36]。

大部分研究显示约有 33 - 50% 的患者能够意识到卒中的发生。但是将卒中的理论知识运用到对急性事件的反映上，还有相当大的差距。某些研究表明对卒中症状掌握更好的患者并不一定能够更早地就诊。

最常见的卒中信息来源是媒体[37-39]和具备卒中相关知识的亲戚朋友，只有很少一部分是来源于全科医师或书籍[40-44]。其来源随年龄的不同而不同：老年人的信息主要来源于参加健身活动或他们的全科医师，而年轻人的信息主要来源

于电视[38-40]。

干预研究验证了卒中教育的有效性。8个非随机研究评估了教育措施对院前时间延误或溶栓治疗的影响[45-52]。其中6项研究对公众、辅助医务人员以及卫生技术人员进行了联合教育,而另外2项研究只进行了公众教育。只有TLL Temple基金卒中计划包括了一个同期对照组[50, 51]。所有的研究均为连续性。在TLL研究中,接受教育干预组的溶栓患者数量有所增加,但是在干预结束后效果仅维持了6个月[51]。这说明为保证人们对卒中的认识,必须进行持续性公众教育。

辅助医务人员和急诊(ED)成员也应接受教育,以提高卒中识别的准确性并加快转运至医院的速度[53]。辅助医务人员丰富了卒中知识,提高了临床和沟通技能,减少了院前延误[54]。

医学生在医学院的第一年接受卒中知识基础教育,可以很好地保留这些知识[55]。研究生教育的益处众所周知,但整个欧洲针对卒中专业人员的培训计划尚未达到共识。为克服这种不均衡性,增加卒中救治专业人员的数量,一些国家(例如法国,英国)开设并实施了国家统一课程。相反,其他国家则依赖于神经病学培训计划的专业培训。为保证培训的一致性,成立了欧洲硕士课程卒中医学(<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>)和年度卒中暑期学校(<http://www.eso-stroke.org>)。

转诊和患者转运

建议

建议立即联系EMS，EMS优先派遣(II类证据，B级建议)

建议优先转运，提前通知接收医院（院内和院外）(III类证据，B级建议)

建议将疑似卒中患者立即转运到最近的拥有卒中单元、能够提供超早期治疗的医学中心(III类证据，B级建议)

建议对调度员和急救人员进行培训，使他们能够利用简单的工具如面-臂-言语试验，识别卒中(IV类证据，优良临床实践)。

建议接诊医院急诊室立即分诊，并进行临床、实验室和影像学检查，保证诊断准确，迅速制定治疗方案，给予恰当治疗(III类证据，B级建议)。

建议在偏远或农村地区，为提高治疗的可及性，可以考虑用直升机转运病人(III类证据，C级建议)。

建议在偏远和农村地区，为提高治疗的可及性，可以考虑采取远程医疗(II类证据，B级建议)。

建议将疑似TIA患者立即分诊到TIA诊所或有卒中单元、能提供专业评估和即刻治疗的医学中心(III类证据，B级建议)。

只有公众及卫生技术人员[56]认识到卒中是一种急症，就如同急性心肌梗死或外伤时，急性卒中患者才能得到成功救治。但实际上大部分缺血性卒中患者由于没

有及时到达医院[22, 36, 57, 58]而无法接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)
的溶栓治疗。急性卒中患者急诊救治包括以下 4 步：

对卒中体征和 TIAs 的迅速识别和反应

立即联系 EMS 以及 EMS 优先派送

优先转运并通知接诊医院

接诊医院急诊室立即分诊，并进行临床、实验室和影像学检查，准确诊断，恰当
治疗

一旦疑似卒中发生，患者或其代理人应立即联系 EMS。通过电话交流，EMS 系
统根据电子认证提问来诊断卒中[33, 59]。急救人员和辅助医务人员应该通过简
单的工具，如面-臂-言语试验[60]来诊断卒中，识别早期出现并发症或卒中合并
症，如意识障碍，癫痫，呕吐或血流动力学不稳定而需要急救的患者，为其提供
正确帮助。

疑似卒中患者应立即转运至最近的拥有卒中单元、能够提供超早期治疗的医学中
心。发生卒中 3 小时内的患者应给予优先评估及转运[20]。在没有卒中单元的社
区，可以设立卒中单元或医疗中心网络，组织急性卒中救治，并应在普通大众，
卫生技术人员和急救转运系统中实施及宣传[61, 62]。

如果医生接到疑似卒中患者的电话或咨询，应建议或安排转运，尤其推荐 EMS
系统，将患者转运至最近的拥有卒中单元并能组织急性卒中救治和进行超早期治

疗的医院。急救调度员应通知卒中单元并告之患者临床情况。能够描述患者发作时的症状或患者相关病史的代理人应一路陪同。

很少有干预试验研究缩短从出现症状到到达医院的时间间隔,使更多患者能够接受超早期治疗所产生的影响。其大多数是采用前后干预设计,其干预或转归评估既不是随机的也没有设盲,并且缺少同期对照[23, 53]。干预类型包括教育和培训计划、直升飞机转运、远程医疗、院前改组和制定急性卒中患者的院内协议。

借助救护车或 EMS 转运直接到达 ED 是最快的转诊方法[28, 53, 63-65]。直升飞机运送能够减少转运的时间间隔,也能够推动偏远及农村地区的溶栓治疗[68]。在农村与城镇交界地区,简单的方法可以比较空中及地面的转运距离[69],但没有研究明确针对卒中患者比较两种转运方法间的差异。一项研究提示,在 10 英里(\approx 16 公里)以内距离,地面救护车自医院出发到达事发地点所用的时间相对更短,尤其是针对外伤患者,较之空中转运仅慢少许。只有当距离大于 45 英里(\approx 72 公里)时,空运才相对更快[70]。一项经济学研究显示应用直升飞机转运疑似缺血性卒中患者从而获得溶栓治疗机会是有成本效益的[71]。

远程医疗可以通过应用双向视频会议装置为偏远地区提供卫生服务或帮助其医护人员。当空运或地面转运时间都不允许时,远程医疗是一种可行、有效并可信的方法,能够促进偏远或农村地区患者的溶栓治疗。在接受远程医疗指导的地方医院或医疗中心,接受 rtPA 治疗的急性卒中患者在治疗质量、并发症的发生率以及长短期转归方面均相似[72-81]。

立即呼叫卒中单元的卒中医师，激活卒中急救链，优先转运患者至该医疗中心，能够有效增加溶栓患者数量，同时也能够缩短院前延误时间[82，83]。

近来基于社区和医院的研究显示，TIA 后即刻发生卒中的风险高[6，84]。观察研究显示，TIA 患者紧急临床评估和立即治疗可以减少 TIA 后卒中风险[85，86]。这强调了 TIA 患者紧急转诊、接受专业人员评估并立即治疗的重要性。

急诊处理

建议

建议为急性卒中患者设立院前和院内临床路径(III类证据，C级建议)

建议进行表 3 所列的辅助检查(IV 类证据，优良临床实践)

院内延误大约占卒中发生到进行 CT 检查全部时间的 16%[22]。院内延误原因包括：

未认识到卒中是急症

院内无效转运

医学评估延误

影像检查延误

溶栓治疗不确定[20，21，24]

尽管 meta 分析[87]并不支持常规流程，但卒中救治路径可使治疗更加有效。这些路径可以减少患者从来院到诊室、从来院到影像检查[88，89]、从来院到给药[89]、以及从来院到血管造影所需的时间。

急性卒中救治必须整合 EMS、ED 成员和卒中治疗专业人员。EMS、ED 成员、放射科医生，实验室检查员和神经科专业人员间的联络和合作，对于快速运送和治疗非常重要[90-92]。EMS 和 ED 成员的一体化能够增加溶栓治疗的机会[93]。无法将患者直接送至卒中单元的医院，应该推行一套能使 ED 尽快以优先方式通知急性卒中小组的制度。在转运过程中常规通知 ED 医生或卒中医师可以减少院内延误[82，94-96]、增加溶栓数量[93,94]、缩短住院时间[96]，并减少了院内死亡率[93]。

具有高度诊断准确性的卒中识别工具对迅速分诊是必要的[97]。偏头痛或癫痫等可引起貌似卒中样的发作[98，99]。卒中识别工具，例如面 - 臂 - 言语试验和急诊室卒中识别 (ROSIER) 量表，能够帮助 ED 人员正确识别卒中[60，98，100]。

急性卒中救治过程或 ED 组成中应包括神经病学专科医生或卒中医师[99]。美国两项研究比较了神经病学专科与非专科医生的救治，结果发现前者会应用更多更昂贵的检查方法，但患者院内及 90 天死亡率较后者更低，出院时神经功能恢复更好[101，102]。但该结论不能推广到所有国家，例如英国，其卒中医生绝大部分是非神经专科医生，但都能很熟练地处理 TIA 和卒中病人。

重组卒中病房有助于降低院内转运的困难和不必要性。头颅影像学设备应改放于卒中单元/ED 内或附近，保证卒中患者能够优先使用[90]，并应尽早通知神经放射医生[90]。一项已完成的研究提示，将 CT 改迁在 ED 附近，以及推行院前通知制度，可以减少院内延误[95]。在 CT 室或扫描仪旁即可进行溶栓治疗。最后，如果需要血管内治疗，血管造影装置应随时待命。

对急性卒中患者应实施书面治疗协议；研究发现实施协议的中心有更高的溶栓比例[93]。制定持续性质量改善计划能够减少院内延误[81，103]。界定并调节合理的基准不仅适用于每一独立的医疗机构，近来也逐渐适用于区域性网络和国家。至少应监测来院到影像检查和来院到治疗的时间。

虽然只有少部分卒中患者即刻出现危及生命的状况，但仍有许多患者出现严重的生理功能异常或合并症。症状和体征能够预示随之而来的并发症，例如空间占位性梗死、出血或再梗死等，且必须早期识别其他内科情况，如高血压危象、合并心肌梗死、吸入性肺炎或心肾功能衰竭等。由训练有素的医护人员应用美国国立卫生院卒中量表（NIHSS）评估卒中严重性[104]。

最初的检查应包括：

观察呼吸及肺功能

吞咽困难的早期体征，最好采用已校验的评分表[105]

评价伴随的心脏疾病

测量血压和心率

如果可能的话应用红外线脉搏血氧仪测定动脉血氧

同时采集血样检查临床生化、血糖、凝血和血常规等，并开通静脉通路。检查时需提供患者相关病史，包括卒中危险因素、心脏疾病、治疗药物、那些可能诱发出血的情况，以及卒中模拟病的标记。针对年轻患者尤其应注意药物滥用史，口服避孕药，感染，外伤或偏头痛等，可能会提供重要线索。

卒中服务及卒中单元

建议

建议所有卒中患者都在卒中单元内接受治疗 (I类证据, A级建议)

建议医疗卫生技术系统要确保一旦需要,急性卒中患者能够获得高技术的内外科医疗(III类证据, B级建议)

建议建立包括远程医疗在内的临床网络,提高高技术专科医师卒中医疗的可达性(II类, B级建议)

提供卒中服务

所有急性卒中患者都要在卒中单元内接受多学科专业人员的治疗,筛选的患者需要额外的高技术干预。卫生部门应建立有关设施,为所有需要的患者提供这些干预措施。仅在患者临床情况不能保证从更积极的治疗中获益时,才不进入卒中单元。近来的共识[11, 106]规定了初级卒中中心和高级卒中中心的职责(表4)。

*初级卒中中心*的定义是具有必要的成员、基本设施、专门技术和流程,能为大多数卒中患者提供正确诊断和治疗的中心。有些患者患少见疾病,复杂性卒中,或多脏器疾病,可能需要初级卒中中心所不具备的更为专业的救治和资源。

*高级卒中中心*的定义是既能为大多数卒中患者提供正确的诊断和治疗,同时也能提供高技术医疗和外科治疗的中心(新的诊断和康复方法,专业检查,多项生理

参数的自动监测，介入放射，血管手术，神经外科)。

建议建立远程医疗的临床网络，提高以前偏远不可及医院的治疗水平。在远程医疗指导下应用 rtPA，切实可行并安全有效[107]。远程医疗系统的临床网络能够增加 rtPA[80，108]的使用率，提高卒中救治水平，改善临床转归[80]。

卒中单元

更新的系统回顾证实，与普通病房相比，在卒中单元接受治疗的患者死亡率（绝对数量降低 3%），生活不能自理(独立生存数量增加 5%)和慈善机构护理的需求(减少 2%)均显著下降。在卒中单元接受治疗的所有类型的卒中患者都能够获益，这与性别、年龄、卒中亚型和卒中严重性无关[61，109]。常规治疗的大样本观察研究证实了这一结论[110-112]。尽管卒中单元治疗比常规神经科或普通病房治疗花费更多，但是它减少了患者急性期后治疗的费用[113,114]，具有经济效益[115-118]。

卒中单元是独立或近似独立的医院病房，用于治疗卒中患者，包括多学科专业人员的治疗小组[61]。该小组的核心构成是医疗、护理、理疗、职业疗法、言语和语言疗法以及社会支持[119]。多学科医疗组应密切合作，通过常规会晤而制定患者治疗方案。制定常规成员教育和培训计划[119]。卒中单元试验[119]中典型的卒中单元包括：

医疗评估和诊断学，包括影像(CT，磁共振成像[MRI])，所需要的护理和康复治疗项目的早期评估

早期治疗，包括早期活动，预防并发症，治疗低氧血症、高血糖、发热以及脱水。

实施康复治疗，协调多学科小组康复治疗，出院后需要的早期评价。

急性或综合卒中单元收治急性期患者，治疗持续数天。康复卒中单元收治发病 1 - 2 周的患者，需要时可给予持续治疗和康复数周。有效性证据多来自于综合卒中单元和康复卒中单元的试验[61，120]。移动的卒中小组，为许多病房的卒中患者提供治疗，但可能对重要临床转归不起作用，所以并不建议[121]。通常在没有卒中单元的医院设立这种小组。

卒中单元应该具有足够的规模，能够在整个住院期间为患者提供多学科专业医师治疗。小医院可以通过建立综合性单元达到该目的，而大规模医院需要建立独立的急性单元和康复单元。

诊断

诊断影像学

建议

建议对疑似 TIA 或卒中的患者急诊行头颅 CT (I 类证据 , A 级建议) 或 MRI (II 类证据 , A 级建议) 检查

如果进行 MRI 检查 , 要包括弥散加权成像 (DWI) 以及 T2*- 加权梯度回波序列 (T2* MRI) (II 类证据 , A 级建议)

建议给 TIA、轻微卒中或早期自发恢复的患者立即进行紧急血管影像检查 , 包括超声、CT 血管成像 (CTA) 或 MR 血管成像 (MRA) 在内的诊断性筛查 (I 类证据 , A 级建议)

脑和其供血动脉影像为判断卒中及 TIA 提供了至关重要的证据。头颅影像将缺血性卒中与颅内出血和卒中模拟病区分开来 , 帮助鉴别卒中类型 , 通常也能够区分卒中病因 ; 同时也将不可逆性损伤区域与可恢复区域分开 , 指导急诊及后续治疗 , 并有助于判断临床转归。血管影像学有助于识别动脉闭塞的部位和原因 , 利于确定卒中再发高危患者。

一般原则

由于时间至关重要 , 疑似卒中患者应优先得到脑影像学检查。为能迅速开展治疗 , 疑诊 TIA 或卒中患者到院后应立即完成一般检查和神经科检查 , 随后要快速进行诊断性脑影像学检查。由于 TIA 患者中 10% 在随后的 48 小时内会发生卒中 , 因

此其诊断和评估同样紧急。院前通知影像小组，并与其保持良好沟通保证了即刻影像学评价：卒中服务设施应该靠近影像科，保证资源的最好利用。

诊断性影像学在确定卒中病理类型方面必须具有敏感性和特异性，尤其是卒中的早期阶段。应确保影像可靠，且对急性卒中患者可行。快速并定位准确的神经系统检查有助于选择合适的影像学检查方法。影像学检查应该考虑到患者情况[122]；例如，严重卒中患者由于疾病状况不允许或存在禁忌症，45%无法承受MR检查[123-125]。

急性卒中患者的影像学

卒中发生3小时内入院的患者有机会进行静脉溶栓治疗[126]，CT通常足够指导常规溶栓治疗。超过3小时入院的患者有机会加入扩大溶栓时间窗试验或其他试验性再灌注治疗。

CT平扫广泛应用，可有效鉴别大部分卒中模拟病，并区分发生5-7天内的急性缺血性和出血性卒中[127-129]。对急性卒中患者，立即进行CT扫描是效价比最高的方法[130]，但CT对陈旧性出血不敏感。总体来说，对早期缺血性改变CT的敏感性不如MRI，但具有相同的特异性[131]。发病数小时内，CT能检查到中重度卒中患者的2/3有缺血性改变[131-135]，而轻度卒中患者CT可见的缺血性改变不超过50%[136]。培训识别缺血性卒中CT早期改变[135, 137, 138]，使用评分系统能够提高对早期缺血性改变的识别[134]。

缺血性卒中的早期 CT 改变包括脑组织密度降低，组织肿胀脑脊液空间减小和高度提示腔内血栓形成的动脉高密度征[139]。CT 对缺血性脑损伤的早期识别具有高度特异性[132, 140, 141]。发病 3 小时内 CT 出现缺血改变早期征象的患者，并不意味着不能溶栓，但是低密度缺血性损伤范围超过大脑中动脉供血区 1/3 的患者，可能很少获益[126, 134, 135, 142, 143]。

有些中心更倾向于使用 MRI 作为急性卒中常规一线检查。与 CT 相比，DWI 对早期缺血性改变具有更高的敏感性[131]，尤其有助于诊断后循环卒中、腔隙性或小的皮层梗死。T2*MRI [144]能够发现微小和陈旧性出血。但是，DWI 在确诊的卒中患者可能出现阴性结果[145]。

通过测量表观弥散系数(ADC)获得的 DWI 弥散受限，使其对缺血性损害并非 100%特异。DWI 显示的异常组织经常超过梗死灶，超出梗死灶部分的异常组织是可复的，这提示 DWI 并不只是显示存在永久性损害的组织[146, 147]。ADC 值中度降低的组织可能存在永久性损害；目前还没有一个可信的 ADC 阈值用于区分死亡和存活的组织[148, 149]。其他 MRI 序列(T2, FLAIR, T1)在早期缺血性脑损害的识别中，敏感性相对较差。

对于出现不寻常表现，卒中多样以及非常见病因的急性卒中患者，或者疑似卒中模拟病但 CT 检查未明确的患者，MRI 尤其重要。如果怀疑动脉夹层，需要行颈部脂肪抑制 T1 加权序列的 MRI 检查来发现腔内血肿。

MRI 并不适用于躁动患者或是那些可能出现呕吐并误吸的患者。当患者进行影像学检查时，必要时应继续进行急诊生命支持。当患者（尤其是严重卒中患者）仰卧位进行影像学检查时，可能出现低氧血症[125]。在不能保护气道的患者中，误吸的危险有所增加。

尽管没有明确的证据表明特殊灌注类型的患者溶栓治疗可能是更有益的，但灌注 CT (CTP)，灌注 MRI (PWI) 以及血管造影可用于筛选缺血性卒中患者（例如时间窗不明，入院时间晚），帮助确定是否能够进行溶栓治疗[150-153]。尽管证据有限，颅内动脉闭塞的患者可能适宜动脉溶栓[154, 155]。颈内动脉 (ICA) 和 MCA 均闭塞的患者与单独 MCA 闭塞的患者相比，静脉溶栓再通的机会更小[156]。MCA 主干闭塞的患者中，发生严重颈动脉颅外段闭塞的几率较高[157, 158]。

严重低灌注脑组织(再灌注后可恢复)和梗死脑组织(及时再灌注后仍不能恢复)容量之间的不匹配可以通过 DWI/PWI 检查获得，具有中等可信度[159]，但这并不是将溶栓时间窗延长到 9 小时的可信策略[160]。关于如何精确识别不可逆性缺血性脑损伤和定义严重脑血流灌注不足，尚未达成一致意见[150, 153, 161]。PWI 定量仍存疑问[162]，在灌注参数和临床及影像结果之间有很大差别[150]。CTP 脑血流量的下降与随后的组织损伤有关[151, 152]，但是 CTP 的治疗作用还未建立。尽管出现灌注和梗死不匹配的很多患者可能发生梗死扩大，但不存在不匹配的患者中也有 50%可能出现梗死扩大，因此同样有可能从挽救组织中获益[153, 163]。“影像/临床”也存在不匹配，例如 DWI 或 CT 所显示的范围与根据

神经功能损伤严重程度确定的范围之间的不匹配，产生复杂的结果[164，165]。因此，无论 CT 或 MR 灌注成像，还是不匹配概念，都不建议作为常规治疗的决策方法。

出血性卒中患者中有 60%通过 T2*MRI 能观察到微出血，与高龄、高血压、糖尿病、脑白质疏松、腔隙性梗死、淀粉样变性等因素相关[166]。治疗前 T2*MRI 上有微出血并不增加缺血性卒中患者溶栓后症状性颅内出血的风险[167]

应快速进行血管影像评估，将那些可能从颈动脉内膜剥脱术 (CEA) 或血管成形术 (CAS) 中获益的症状性颈动脉狭窄患者识别出来。无创性血管影像技术，如颈动脉超声和 TCD，CTA 或增强 MRA (CE-MRA) 可广泛应用。上述方法相对无风险，而数字减影血管造影 (DSA) 在症状性颈动脉病变患者中，1-3%有卒中的风险[168，169]。当其他方法得不出结论时，需要进行 DSA 检查。

颈动脉超声、MRA 和 CTA 等都可以直观地看到颈动脉狭窄。系统回顾和个例病人资料的 meta 分析显示，无创颈动脉狭窄诊断方法依据可靠性的排列顺序是：CE-MRA、颈动脉超声、CTA 和非增强 MRA [170, 171]。

有资料表明椎基底动脉系统 TIA 和轻微卒中有较高的卒中再发风险[172]。椎动脉颅外段超声有助于诊断，但是椎动脉颅内段超声由于其特异性差可能误导。增强 MRA 和 CTA 可能是更理想的检查椎动脉颅内段和基底动脉病变的无创诊断方法[173]。

不同于其他影像学检查，超声是一种快速、无创并可便携的方法。因此，可适用于那些不能配合 MRA 或 CTA 检查的患者[158]。虽然超声多普勒可床旁重复检查，但其单项检查所提供的信息有限，结果还在很大程度上依赖于操作者的技术水平和熟练程度。

经颅多普勒超声 (TCD) 可以检查颅底脑动脉异常。但是有 7%-20% 的急性卒中患者，尤其是老年患者和某些种族的人群 (黑人和亚裔)，声窗不良[174, 175]。应用超声增强剂可以明显改善这一情况，并用来研究急性期脑灌注[176-178]，TCD 也可以持续监测脑血流动力学反应[179]。联合超声影像和 MRA 技术，可以获得等同于 DSA 检查的理想结果[180]。存在颅外动脉闭塞性疾病 (尤其是颈动脉狭窄和闭塞) 且侧枝代偿不好的患者，脑血管反应性和脑动脉自动调节功能受损，将增加卒中再发的风险[181, 182]。TCD 是唯一能够探查到循环中颅内动脉栓子的检查[183]，这些栓子在伴有大动脉病变的患者中尤其常见。对于存在症状性大动脉狭窄的患者，它是早期再发卒中和 TIA 的独立预测因子[184]，并且是评价抗血小板药物的一个标志[185]。TCD 微栓子的监测可用于识别源于卵圆孔未闭(PFO)所致的右 - 左分流[186]。

TIA、轻微非致残性卒中和自发缓解卒中患者的影像检查

出现 TIA 的患者有高度再发卒中的风险(首个 48 小时内达到 10%) [187]。因此需立即进行临床诊断、治疗相关的全身异常情况、控制危险因素和寻找可治的特殊病因，尤其是动脉狭窄和其他栓子源。与在短期内手术治疗没有益处的大卒中患

者相比，发生 TIA 或轻微卒中的患者要优先进行血管影像检查。即刻预防性治疗可以减少卒中、致残和死亡[86, 188]。简单的临床评分系统尤其有助于识别高危患者[187]。轻微非致残性卒中和迅速自发临床缓解的患者同样是卒中再发的高危人群[58]。

多种不同脑病理改变都有可能出现与 TIA 难以区分的短暂性神经功能缺失。CT 能识别颅内出血、硬膜下出血和肿瘤等病变[130]，但多发性硬化、脑炎和缺氧脑损害等则要借助 MRI，也有某些情况（如急性代谢性脑病）则 CT 或 MRI 等影像可能不会有特别的发现。颅内出血极少引起 TIA。

大约 20-50% TIA 患者的 DWI 上有急性缺血性损伤[145, 189, 190]。这些患者早期再发致残性卒中的风险增加[190]。但是，目前没有证据证实 DWI 比临床危险度评分能更好地预测卒中[191]。CT 上有梗死灶的 TIA 患者再发致残性卒中的风险也增加[192]。

DWI 能识别微小缺血灶的优点尤其适用于 TIA 或轻微非致残性卒中的患者，仅依赖临床资料诊断往往较困难[131]。急性期过后头颅 CT 不再能看到的脑出血唯有 T2*MRI 能诊断[143]。

其他诊断试验

建议

建议对急性卒中或TIA患者进行早期临床评估，包括生理参数和常规血液检查(I类证据，A级建议)

建议对所有急性卒中和TIA患者进行系列血液检查(表3，表5)

建议对所有急性卒中和TIA患者进行12-导联心电图(ECG)检查。此外，建议对缺血性卒中和TIA患者进行连续心电图记录(I类证据，A级建议)

急性期后发现的卒中和TIA患者，如果怀疑心律失常并且未发现其他病因，建议进行24-小时Holter心电图监测(I类证据，A级建议)

建议有选择地进行超声心动图检查(III类证据，B级建议)

心脏评价

急性卒中患者常出现心功能和心电图异常[193]。急性缺血性卒中，尤其是岛叶皮层受损时，常可见到QTc延长、ST段压低以及T波倒置等情况 [194，195]。因此，所有急性卒中和TIA患者都应进行12-导联心电图检查。

急性脑血管事件后应常规进行心电监测筛查严重心律失常。对于心房颤动(AF)的检测来说，急性卒中患者持续床旁心电监测效果是否等同于Holter尚不清楚。在临床考虑血栓栓塞事件但窦性心律的患者，Holter较常规ECG更能发现AF。[196]；但最新研究发现连续12-导联ECG足够用于监测卒中单元内新发AF事

件[197]。近来的一项系统性回顾研究发现，不计 ECG 基线及临床检查情况，缺血性卒中或 TIA 患者由 Holter 监测到的新发 AF 事件为 4.6%[198]。非腔隙性梗死患者，常规 ECG 和 Holter 均正常的病人，通过进一步采用事件环形记录仪（event-loop-recording）和延长监测时间，还能再提高检出率[199]。

超声心动图能够检测出许多潜在的卒中病因[200]，但卒中和 TIA 患者行超声心动图检查的适应症，即卒中类型，仍有争议。经食道超声心动图（TOE）对任何年龄潜在心源性栓塞的检出均优于经胸超声心动图（TTE）[201，202]。

患者伴随以下情况时，需行超声心动图检查：

病史、查体或 ECG 提示有心脏病

疑诊心源性栓塞（例如多处脑组织或多个系统动脉供血区脑梗死）

疑诊主动脉弓病变

疑诊反常栓塞

未发现其他明确卒中原因

TTE 能很好地检测到附壁血栓，尤其位于左室心尖部；对心肌梗死后室性附壁血栓的患者，该检查敏感性和特异性均>90%[203]。TOE 更适于评价主动脉弓、左心房和房间隔[200]，也有助于对 AF 患者未来是否容易发生血栓栓塞性事件进行危险分层[204]。

心脏 CT 和心脏 MRI 在检测卒中患者栓子来源方面的应用，尚未得到系统评价。

血液检查

急诊需要进行的血液检查在表 3 中列出。随后的检查依赖于卒中类型和疑似病因

(表 5)。

一级预防

一级预防的目的是降低无症状患者的卒中风险。在表 6 - 8 中列出每种干预的相对危险度 (RR), 绝对危险度 (AR), 优势比(OR), 每年避免一例严重血管事件所需要治疗的人数 (NNT), 每年引起一例主要并发症所伤害的人数 (NNH)。

血管危险因素的管理

建议

应该定期测量血压。建议高血压者改进生活方式，进行个体化药物治疗(I类证据，A级建议)，目标值是120/80mmHg的正常水平(IV类证据，优良临床实践)。高血压前期(120–139/80–90mmHg)并伴有充血性心力衰竭、心肌梗塞、糖尿病或慢性肾衰时，应该给予抗高血压药物(I类证据，A级建议)

应该定期测量血糖。建议糖尿病者改进生活方式，进行个体化药物治疗(IV类证据，C级建议)。糖尿病患者的高血压要进行强化治疗(I类证据，A级建议)，目标值是<130/80mmHg(IV类证据，C级建议)。如果可能，治疗应当包括一种血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)(I类证据，A级建议)。

应该定期测量血胆固醇。建议高胆固醇血症(如LDL>150mg/dl[3.9mmol/l])者要改进生活方式(IV类证据，C级建议)和服用他汀类药物治疗(I类证据，A级建议)

建议吸烟者戒烟(III类证据，B级建议)

建议避免大量饮酒(III类证据，B级建议)

建议定期体育锻炼(III类证据，B级建议)

建议低盐低饱和脂肪饮食，多进食水果、蔬菜及富含纤维食物(III类证据，B级建议)

建议体重指数偏高的患者采用减肥饮食(III类证据，B级建议)

不建议应用抗氧化维生素补充剂(I类证据，A级建议)

不建议将激素替代疗法用于卒中中的一级预防(I类证据，A级建议)

健康的生活方式，包括戒烟，保持 BMI 正常或偏低，适当酒精摄入，定期锻炼和健康饮食，可以降低缺血性卒中风险(RR 0.29; 95% CI 0.14-0.63) [205]。

高血压

所有证据都表明，血压(BP)升高(>120/80 mmHg)与血管事件死亡率及全因死亡率直接相关 [206]。降低血压水平能够显著降低卒中和心脏病风险，但依赖于血压降低的程度[207-209]。血压应降至 140/85mmHg 或更低[210]，糖尿病患者的高血压应进行强化治疗(见下文) [211]。为达到目标值，常需联用两种或两种以上的抗高血压药物。

比较不同药物的大部分研究并没有提示哪种类型的降压药物更优越[207, 208, 212]。但是 LIFE(氯沙坦治疗高血压终点事件研究)试验发现氯沙坦对治疗伴有左室肥大高血压患者(预防卒中的 NNT 270) [213, 214]的效果优于阿替洛尔。与其相似的，ALLHAT(抗高血压和降脂预防心肌梗死试验)研究发现氯噻酮比氨氯地平和赖诺普利更为有效[215]。 β 受体阻滞剂仍被用于起始和随后的抗高血压治疗 [210]。老年患者控制单纯收缩期高血压(收缩期血压>140mmHg，舒张期血压<90mmHg)可以获益[208, 216]。

糖尿病

没有证据表明改善血糖水平能够降低卒中的发生[217]。糖尿病患者的血压应控制在 130/80mmHg 以下 [211]。应用他汀类药物可以降低包括卒中在内的严重心血管事件的风险[218-220]。

高脂血症

回顾 26 个他汀类药物试验(95,000 例患者) ,卒中发生率从 3.4%降至 2.7% [221]。这主要归功于非致命性卒中发生率的降低 ,由 2.7%降至 2.1%。回顾包括心脏保护研究 ,这是一个涉及部分二级预防试验的研究[222] ,该研究发现每年接受治疗的每 10,000 例患者中会有 1 例以上发生肌病[222]。没有资料证实低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇<150 mg/dl (3.9 mmol/l) 的患者应用他汀类药物能够预防卒中。

吸烟

观察研究显示 ,不论男女[224-228] ,吸烟是引起缺血性卒中的独立危险因素 [223]。配偶双方都吸烟将增加卒中风险[229]。对 22 项研究的 meta 分析表明 ,吸烟使卒中风险增加 2 倍[230]。戒烟的人群能够降低 50%的风险[225]。工作环境禁止吸烟具有明显的健康和经济效益[231]。

饮酒

酗酒(>60g/天)增加了缺血性卒中(RR 1.69; 95%CI 1.34-2.15)和出血性卒中(RR 2.18; 95%CI 1.48-3.20)的风险。相反地 ,少量饮酒(<12 g/day)能够降低所有卒中(RR 0.83; 95% CI 0.75-0.91)和缺血性卒中(RR 0.80; 95% CI 0.67-0.96) 的发生 ,中等量饮酒(12–24g/天)可降低缺血性卒中的发生(RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) [232]。与其他酒类相比 ,饮用红酒使卒中风险降低最明显[233]。在饮酒和发生卒中的关系中 ,血压升高起了重要作用[234]。

体育锻炼

队列和病例对照研究的 meta 分析显示 ,与缺乏运动的人群相比 ,体力活动能够

降低卒中或死亡风险(RR 0.73; 95% CI 0.67-0.79)；与其相似，与不锻炼的人群相比，适当运动能够降低卒中风险(RR 0.80; 95% CI 0.74-0.86) [235]。其作用某种程度上是通过改善体重，血压，血清胆固醇和糖耐量等方面而达到。闲暇体育锻炼(每周 2-5 小时)能够独立降低入院时缺血性卒中严重性和改善短期转归 [236]。

饮食

摄入水果，蔬菜和鱼类

在观察研究中显示，与少食相比，大量摄入水果和蔬菜能够降低卒中风险(每天增加 2 次时，RR 0.96; 95% CI 0.93-1.00) [237]。在至少每月一次进食鱼类的人群中，缺血性卒中风险有所下降(RR 0.69; 95% CI 0.48-0.99) [238]。全谷物饮食能降低心血管疾病(OR 0.79; 95% CI 0.73-0.85)，但不能降低卒中的发生 [239]。在日本人群中，日常钙摄入能够降低卒中死亡率[240]。也有研究发现男性摄入脂肪或胆固醇的总量与卒中风险无关[240]。

一项关于女性的随机对照试验结果提示，尽管减少了全部脂肪摄入量的 8.2%并增加了蔬菜、水果和谷类的摄入，但饮食控制并未降低心脏病和卒中事件的发病率[242]。

体重

体重指数较高(BMI \geq 25)增加男性[243]和女性[244]的卒中风险，归因于伴随的高血压和糖尿病。腹型肥胖是男性发生卒中的危险因素，但对女性来说不是[245]。尽管减轻体重可使血压降低[246]，但是否能降低卒中风险迄今尚无任何报道

[247]。

维生素

维生素 D 摄入量少增加了卒中风险[248]，但是摄入钙剂加维生素 D 补充剂并不能降低卒中风险[249]。摄入维生素 E 和 β 胡萝卜素不能降低卒中风险[250]。相反，关于补充维生素 E 试验的 meta 分析表明大剂量使用(≥ 400 IU/d)会增加死亡率[251]。

高同型半胱氨酸水平增加了卒中风险(OR 1.19; 95% CI 1.05 – 1.31) [252]。自美国食物及药品管理局(FDA)授权在谷物中增加叶酸含量以后，与没有应用的国家相比，其卒中死亡率有所下降[253]。Meta 分析提示补充叶酸能够降低卒中风险(RR 0.82; 95% CI 0.68-1.00) [254]；临床试验中，在治疗周期长或同型半胱氨酸降低明显，以及谷物中未增加叶酸含量的国家，获益最明显。

绝经后雌激素替代疗法

女性患者绝经后卒中发生率迅速上升。但是，在有 59,337 名绝经期后妇女参加的“护士健康研究”中，随访 16 年，发现雌激素替代疗法与卒中关系微弱[255]。根据 HERS II 试验，健康妇女的激素替代治疗增加了缺血性卒中的风险[256]。一项 Cochrane 系统回顾[257]发现激素替代疗法增加了卒中风险(RR 1.44; 95% CI 1.10-1.89)。

对妇女健康倡议(Women's Health Initiative)随机对照试验的二次分析表明，进行激素替代治疗过程中，只有在延长激素使用时间 (> 5 年；RR 1.32；95% CI 1.12-1.56) 的时候，才增加卒中风险[258, 259]。

抗栓治疗

建议

建议45岁或以上的没有脑出血风险且胃肠耐受性好的女性患者，服用低剂量阿司匹林；但其作用非常有限(I类证据，A级建议)

建议男性可服用低剂量阿司匹林用于心肌梗死的一级预防 ;但其不能降低缺血性卒中的风险 (I类证据，A级建议)

卒中一级预防中不建议应用阿司匹林以外的其他抗血小板药物(IV类证据，优良临床实践)

年龄小于65岁、没有血管危险因素的非瓣膜性房颤患者，建议服用阿司匹林(I类证据，A级建议)

除禁忌外，年龄在65-75岁、没有血管危险因素的非瓣膜性房颤患者，建议服用阿司匹林或口服抗凝剂(国际标准化比值[INR]2.0–3.0)(I类证据，A级建议)

除禁忌外，年龄>75岁，或者<75岁但有高血压、左心室功能不全、糖尿病等危险因素的非瓣膜性房颤患者，建议口服抗凝剂(INR 2.0–3.0)(I类证据，A级建议)

不能接受口服抗凝剂治疗的房颤患者，建议服用阿司匹林(I类证据，A级建议)

房颤患者，如有机械性人工瓣膜，建议接受长期抗凝治疗。INR目标值因人工瓣膜类型不同而异，但不能低于2–3(II类证据，B级建议)

无症状性颈内动脉狭窄>50%的患者，建议服用低剂量阿司匹林，以降低发生血管事件的风险(II类证据，B级建议)

低危个体

6个大型随机试验评估了阿司匹林在平均年龄为64.4岁男性和女性(47,293例应用阿司匹林;45,580例对照)心血管(CV)事件一级预防中的效益[260-265]。阿司匹林没有降低卒中风险,但降低了冠状动脉和CV事件,也降低了CV死亡率或全因死亡率[266]。阿司匹林可降低女性卒中(OR 0.83; 95% CI 0.70-0.97)和缺血性卒中(OR 0.76; 95% CI 0.63-0.93) [267]。对39,876例45或45岁以上的健康女性的独立研究发现,10年以上时,阿司匹林减少了卒中(RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99)和缺血性卒中(RR 0.76; 95% CI 0.63-0.93)的发生,轻度增加了出血性卒中的发生,但是并没有降低致命性或非致命性心肌梗死或心血管疾病死亡的风险[268]。

目前没有关于其他抗血小板药物应用于低危个体一级预防的资料。

有血管危险因素个体

对血压升高和既往没有心血管疾病患者接受抗栓药物和安慰剂的随机研究进行了系统性回顾,结果显示阿司匹林并未降低卒中或全部心血管事件[267]。在CHARISMA(氯吡格雷用于动脉粥样硬化血栓形成高危无事件患者和曾有缺血事件患者的治疗和预防)试验发现,存在多个血管危险因素但未发生缺血性事件的患者亚组中,联合应用阿司匹林和氯吡格雷的效果不如单独应用阿司匹林[268]。

大动脉粥样硬化斑块

出现动脉粥样硬化性疾病的患者发生心肌梗死、卒中和死于心血管病的风险增

加。阿司匹林降低了存在无症状性颈动脉疾病患者 MI 的发生几率[270]，并降低了颈动脉手术后的卒中风险[271]。

心房颤动

房颤是卒中很重要的独立危险因素。随访 3 个月以上随机试验的 meta 分析显示，抗血小板药物降低非瓣膜性 AF 患者的卒中发生(RR 0.78; 95% CI 0.65-0.94) [272]。华法林(INR 目标值 2.0-3.0)在降低卒中发生(RR 0.36; 95% CI 0.26-0.51)方面比阿司匹林更为有效[272]。AF 患者发生卒中的风险大不相同，危险分层可有助于确定患者是否应给予口服抗凝剂、阿司匹林或不需治疗[14]。对存在一个或多个危险因素的 AF 患者来说，例如既往曾发生系统栓塞，>75 岁，高血压或左心室功能不全等情况下，口服抗凝剂更为有效[14]。在上述的 meta 分析中，严重的颅外出血的绝对增加要少于卒中发生的绝对下降[272]。

The WASPO (80 岁以上患者应用华法林与阿司匹林的卒中预防研究) [273]和 BAFTA (伯明翰老年房颤患者的治疗) [274] 试验表明，华法林在老年患者中是安全有效的。The ACTIVE W (房颤氯吡格雷研究和依贝沙坦预防血管试验) 研究发现联合应用阿司匹林和氯吡格雷的效果不如应用华法林，并且出血风险相似 [275]。

有人工心脏瓣膜的患者，无论是否伴随 AF，都应该进行长期的抗凝治疗，INR 目标值因人工瓣膜类型不同而异(生物人工瓣膜：INR 2.0–3.0；机械瓣膜：INR 3.0-4.0) [276]。

颈动脉手术和血管成形术

建议

不建议给有明显颈动脉狭窄的无症状者施行颈动脉手术(NASCET 60–99%)，除非是卒中高危人群(I类证据，C级建议)

不建议给无症状性颈动脉狭窄患者施行颈动脉血管成形术伴或不伴支架植入术(IV类证据，优良临床实践)

建议患者在术前和术后服用阿司匹林(I类证据，A级建议)

无症状性颈动脉狭窄的颈动脉手术试验已经得出结论，尽管手术降低了同侧卒中(RR 0.47-0.54)和任何卒中的发生率，但绝对获益小(每年大约 1%) [277-279]，反之围手术期卒中或死亡率达 3%。药物治疗对大多数无症状病人是最恰当的方法；仅在围手术期并发症发生率≤3%的医学中心方可考虑手术。卒中高危患者(男性、狭窄率>80%、寿命预测>5年)在合格的医疗中心接受手术治疗，有可能从中获益 [277, 279]。所有狭窄都根据 NASCET-方法(狭窄远端法)进行分级[280]。

颈动脉内膜剥脱术(CEA)对年轻患者有效，对老年患者可能有效，但对女性患者无效[277]。手术对侧颈内动脉闭塞的患者，不能从 CEA 中获益[281, 282]。发生同侧卒中的风险随狭窄程度增加而增加[281, 283]；颈内动脉狭窄程度在 60-99%范围内的患者都能从 CEA 中获益[277]。CEA 对寿命预测<5年的无症状患者无效。行颈动脉手术患者不应停用阿司匹林[284]。应对术后患者进行随访。与 CEA 相比，关于无症状患者应用颈动脉血管成形术的获益或风险，还没有来

自随机试验的资料[285]。

二级预防

血管危险因素的最佳管理

建议

建议定期监测血压。建议急性期后降低血压，其中也包括正常血压患者（I类证据，A级建议）。

建议定期监测血糖。建议糖尿病患者改进生活方式，并接受个体化药物治疗（IV类证据，优良临床实践）。

不需胰岛素治疗的2型糖尿病患者，建议卒中后应用吡格列酮治疗（III类证据，B级建议）。

非心源性栓塞的卒中患者，建议应用他汀治疗（I类证据，A级建议）。

建议吸烟者戒烟（III类证据，C级建议）。

建议避免大量饮酒（IV类证据，优良临床实践）。

建议定期体育锻炼（IV类证据，优良临床实践）。

建议低盐低饱和脂肪饮食，多进食水果、蔬菜及富含纤维食物（IV类证据，优良临床实践）。

建议体重指数偏高的患者采用减肥饮食（IV类证据，C级建议）。

不建议应用抗氧化维生素补充剂（I类证据，A级建议）。

不建议将激素替代疗法应用于卒中二级预防（I类证据，A级建议）。

建议应用持续气道正压通气治疗睡眠障碍性呼吸，例如睡眠呼吸暂停综合症 (OSA) (III 类证据，优良临床实践)。

建议给有高危卵圆孔未闭的隐源性卒中患者进行卵圆孔未闭的血管内封堵(IV 类证据，优良临床实践)

高血压

7 项随机对照试验 meta 分析表明抗高血压药物能够降低卒中或 TIA 后复发(RR 0.76; 95% CI 0.63-0.92) [286]。分析包括 PATS (呋达帕胺，一种利尿剂)，HOPE (雷米普利)和 PROGRESS(培哚普利,联用或不联用呋达帕胺)研究 [287-290]。

无论是否有高血压，任一类型卒中发生后应用培哚普利或联用呋达帕胺都能降低卒中再发风险[290]，因此在卒中及 TIA 发生后应适当降低血压并经常监测。尽管血压达标值及降低水平尚不确定，应个体化，但已知平均降低 10/5mmHg 即能获益，且血压正常值定义为<120/80mmHg[291]。但对于怀疑为血液动力学性卒中或双侧颈动脉狭窄的患者，血压不宜过度降低。ARB 类的依普沙坦可能比 CCB 类的尼群地平更有效[292]。

糖尿病

前瞻性双盲吡格列酮对大血管事件影响的临床研究(PROactive trial)中，选取 5,238 例患 2 型糖尿病并存在大血管病变的患者，随机给予吡格列酮或安慰剂。既往存在卒中的患者中(吡格列酮组 486 例，安慰剂组 498 例)，吡格列酮对死亡及主要大血管事件联合终点有降低的趋势 (HR 0.78; 95% CI 0.60-1.02; P=0.067)。在二次分析中，吡格列酮降低了致命性或非致命性卒中 (HR 0.53;

95% CI 0.34-0.85; P=0.0085)、心血管疾病死亡率、以及非致命性心肌梗死或非致命性卒中(HR 0.72; 95% CI 0.52-1.00; P=0.0467) [293]。

高脂血症

在 SPARCL(强化降胆固醇水平预防脑卒中)试验中,应用他汀类药物阿托伐他汀可以降低卒中再发率(HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99) [294], 在心脏保护研究中,辛伐他汀降低了有卒中史患者的血管事件,同时也降低了有其他血管病史患者的卒中发生率(RR 0.76) [222]。SPARCL 研究排除了疑诊心源性栓塞的患者,但上述两项试验都没有针对卒中亚型评估有效性[222, 294]。两项试验中,出血性卒中的风险都轻度增加[222, 294]。应用他汀类药物达到绝对风险降低所需治疗的人数很少(治疗一年,每预防一例缺血性事件的 NNT 为 112-143)。卒中急性期停用他汀类药物,将增加死亡或致残的风险[295]。

吸烟

针对二级预防没有特定资料,请参考一级预防。

饮食

超重

针对二级预防没有特定资料,请参考一级预防。卒中后减重有益,这是通过降低血压实现的[246]。

维生素

针对一级和二级预防试验的 meta 分析表明, β 胡萝卜素增加心血管疾病死亡率(RR 1.10; 95% CI 1.03-1.17) [296]。额外补充维生素 E 并不能预防血管事件

[297]。补充可溶性脂肪抗氧化剂可能会增加死亡率[298]。

能降低同型半胱氨酸的维生素 (叶酸、维生素 B12 和维生素 B6) 未能减少卒中再发，相反的可能会增加血管事件[299-302]，但是进一步的试验还在进行中 [303] 。

睡眠呼吸障碍 (SDB)

睡眠呼吸疾病既是卒中的危险因素 ,也是卒中的结果 ,同时与远期转归不佳有关 ,增加了远期卒中死亡率[304]。超过 50%的卒中患者患有睡眠呼吸疾病，其中大部分为阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。卒中后能够自发改善，但仍需治疗。持续气道正压通气是 OSA 的治疗方法。氧气及其他形式的通风能够改善其他类型 (例如中枢性) 的 SDB。

卵圆孔未闭

病例报道和病例对照研究表明，无论青年还是老年卒中患者，PFO 的存在都与隐源性卒中相关[305，306]。两项以人群为基础的研究有相同提示，但未证实显著相关[307，308]。对于单独存在 PFO 的患者，再发的整体风险较低。但是，对于合并存在其他疾病的 PFO 患者，如房间隔动脉瘤，Eustachian 瓣，Chiari 网，或曾发生多次卒中等情况，卒中再发风险大[309]。伴或不伴房间隔动脉瘤的 PFO 患者行血管内封堵术都是可行的[310]，与药物治疗相比可能会降低卒中再发的风险[311]；但缺乏随机对照试验。

绝经后雌激素替代治疗

激素替代治疗并不能预防血管事件，相反可能增加卒中严重性[312]。

抗血栓治疗

建议

建议患者接受抗血栓治疗 (I类证据, A 级建议)

对于不需要抗凝治疗的患者, 建议给予抗血小板治疗 (I类证据, A 级建议)。 如果可能, 可联用阿司匹林和双嘧达莫, 或单独应用氯吡格雷。也可选择单独应用阿司匹林或三氟柳 (I类证据, A 级建议)

近期发生缺血性卒中的患者, 不建议合用予氯吡格雷和和阿司匹林, 但有特定指征 (例如不稳定型心绞痛, 无 Q 波心肌梗死或近期支架植入术) 者例外; 治疗应持续到事件发生后 9 个月 (I类证据, A 级建议)

应用抗血小板治疗仍发生卒中的患者, 建议重新评价其病理生理学和危险因素 (IV类, 优良临床实践)

由房颤引起的缺血性卒中, 建议口服抗凝剂 (INR 2.0–3.0) (I类证据, A 级建议)。 如果患者有其他伴随情况, 如跌倒、依从性差、未控制的癫痫或胃肠道出血, 不建议口服抗凝剂 (III类证据, C 级建议)。 单独的年龄增长因素并不是口服抗凝药物的禁忌症 (I类证据, A 级建议)

非房颤性心源性栓塞的卒中患者, 如果复发风险高, 建议给予抗凝治疗 (INR 2.0–3.0) (III类证据, C 级建议)

非心源性栓塞的缺血性卒中患者, 建议不应用抗凝治疗, 除非一些特定情况, 如主动脉粥样硬化斑块、基底动脉梭形动脉瘤、颈动脉夹层、卵圆孔未闭伴深静脉血栓形成或房间隔动脉瘤 (IV类, 优良临床实践)

如果口服抗凝治疗禁忌，建议联用低剂量阿司匹林和双嘧达莫（IV类，优良临床实践）

抗血小板治疗

抗血小板治疗能够降低既往有卒中或 TIA 患者血管事件的发生率，包括非致命性心肌梗死、非致命性卒中和血管源性死亡（RR 0.78; 95% CI 0.76-0.80）[313]。

阿司匹林

在每日 50-1300 mg 剂量范围内，阿司匹林都能降低卒中的再发[314-317]，但是大剂量(>150mg/日) 使副作用增加。对于存在症状性颅内动脉粥样硬化患者，阿司匹林与口服抗凝药物一样有效，且并发症更少[318]。

氯吡格雷

与阿司匹林相比，氯吡格雷在预防血管性事件发生方面略为有效（RR 0.91; 95% CI 0.84-0.97）[319]。对高危患者，其效果可能更加明显（例如，曾发生卒中、外周动脉疾病、症状性冠状动脉疾病或糖尿病的患者）[269]。

双嘧达莫

双嘧达莫能够降低卒中再发，与阿司匹林具有相似的效果[320]。

三氟柳

三氟柳能够降低卒中再发，与阿司匹林具有相似的效果，但不良事件发生率更低[321]。

双嘧达莫和阿司匹林联用

与单独应用阿司匹林相比，联合应用阿司匹林(38-300 mg/d) 和双嘧达莫(缓释片 200 mg，2 次/日)能够降低血管死亡，卒中或 MI 的危险(RR 0.82; 95% CI 0.74-0.91) [320, 322]。双嘧达莫能够引起头痛，通过逐渐增加剂量可以降低该情况发生率 [323, 324]。

氯吡格雷和阿司匹林联用

MATCH 研究发现，与单独应用氯吡格雷相比，联合应用阿司匹林和氯吡格雷并不能降低发生缺血性卒中、心肌梗死、血管死亡或再住院的风险[325]；并且两者联合应用增加了危及生命或严重出血的风险。同样，CHARISMA 研究提示，与单独应用阿司匹林相比，联用阿司匹林和氯吡格雷并不能降低心肌梗死，卒中或心血管原因死亡的风险[269]。12 个月内曾发生急性冠脉事件或行冠脉支架置入术的患者，联合应用氯吡格雷和阿司匹林能够降低新发血管事件的风险[326]。

口服抗凝剂

非心源性缺血性卒中患者口服抗凝药物的效果并不优于阿司匹林，且增加出血风险[327-329]。口服抗凝药物(INR 2.0–3.0)能够降低非瓣膜性 AF(无论永久性、慢性或阵发性) [330] 和大多数其他类型心源性栓塞患者卒中再发风险。抗凝药物需长期服用，对于 MI 引起的心源性卒中患者至少服用 3 个月[331]。对于开始服用抗凝药物最佳时机的选择，尚有争论。发生 TIA 或轻微卒中后的患者可以立即应用，但是对于神经影像学提示存在严重梗死(例如超过 MCA 供血区 1/3)的严重卒中，应在数周后(例如 4 周)开始使用，这一点上必须个体化。

对于伴有 AF 和稳定性冠状动脉疾病的患者，在口服抗凝剂的基础上不应加用阿司匹林[332]。存在主动脉粥样硬化[333]，基底动脉梭形动脉瘤[334]，或颈动脉夹层 [335]的患者应用抗凝药物治疗可能有益。进行中的 ARCH 试验正在比较主动脉弓存在动脉粥样硬化斑块的患者，二级预防中联合应用氯吡格雷和阿司匹林与口服抗凝药物的差别。

抗血小板治疗中的复发性血管事件

针对抗血小板治疗中出现复发性血管事件的患者该如何治疗，目前尚不明确。对于这些患者，需要寻找引起卒中的可能原因，尤其对危险因素应进行持续性强制管理。可选择性的治疗方案包括：维持原治疗不变；更换为另一种抗血小板药物；增加另一种抗血小板药物或口服抗凝剂治疗。

手术及血管成形术

建议

建议狭窄率达70–99%的患者进行CEA（I类证据，A级建议）。CEA只能在围手术期并发症（所有卒中和死亡）发生率 \leq 6%的医学中心进行（I类证据，A级建议）

建议在最近一次缺血事件后尽早施行CEA，最理想是在2周内（II类证据，B级建议）

建议狭窄率达50–69%的某些患者，可考虑CEA治疗；最近出现半球症状的男性患者，最有可能获益（III类证据，C级水平）。狭窄率达50–69%的CEA只能在围手术期并发症（所有卒中和死亡）发生率 $<$ 3%的医学中心进行（I类证据，A级水平）

不建议给狭窄率 $<$ 50%的患者实施CEA（I类证据，A级水平）

建议术前及术后继续抗血小板治疗（I类证据，A级水平）

建议将颈动脉经皮腔内血管成形术和/或支架植入术（CAS）仅用于筛选的患者（I类证据，A级水平）。仅限用于有严重症状性颈动脉狭窄的下列患者：CEA禁忌、狭窄处于手术不能到达的部位、早期CEA后再狭窄、放疗后狭窄（IV类证据，优良临床实践）。支架植入术前即给予氯吡格雷和阿司匹林联用，持续至术后至少1个月（IV类证据，优良临床实践）

建议症状性颅内动脉狭窄患者可考虑血管内治疗（IV类证据，GPC）

颈动脉内膜剥脱术

应根据 NASCET 标准确定动脉狭窄的程度，尽管 ECST（欧洲颈动脉手术实验）和 NASCET 应用不同的测量方法，但是可以将动脉狭窄的百分比从一种方法转化为另一种[336]。CEA 降低了存在同侧颈内动脉严重狭窄（70-99%）患者再发致残性卒中或死亡的风险（RR 0.52）[280, 337, 338]。伴有中重度同侧颈内动脉狭

窄(50-69%) 患者也可能从 CEA 中获益[338]。对于轻或中度狭窄的患者(<50%) , 手术有潜在损害[338]。

在发生脑血管事件后 , CEA 应尽早进行 (理想是在 2 周内) [339]。手术过程对卒中预防起重要作用 ,术中颈动脉补片的使用能减少围手术期动脉闭塞和再狭窄的发生[340]。

不伴有器官功能衰竭或严重心脏病的高龄患者(>75 岁)能从 CEA 中获益[339]。女性伴有症状性颈动脉严重狭窄(>70%)的患者应该进行 CEA , 而程度更轻的患者应进行药物治疗[341]。出现一过性黑朦、严重狭窄以及伴有血管病高危因素的患者应考虑实施 CEA ; 出现一过性黑朦 , 几乎没有危险因素的患者 , 最好接受药物治疗。伴有轻度-中度颅内及重度颅外动脉狭窄的颈动脉狭窄患者应进行 CEA 治疗。

腔隙性梗死患者难 CEA 中获益 [342]。伴有脑白质疏松的患者围手术期风险增加[343]。对侧 ICA 闭塞不是 CEA 的禁忌症 , 但增加围手术期风险。颈动脉次全闭塞患者接受 CEA 治疗有益处但不明显。

颈动脉血管成形术和支架置入术

已有几项试验比较了 CAS 和 CEA 在卒中二级预防中的差别(表 9)[344-347]。由于 SAPHIRE(应用保护装置的支架置入和血管成形术研究 CEA 高风险患者的试验)中包括了 70%以上的无症状患者 , 因此不能用于评估二级预防[346]。

CAVATAS (颈动脉和椎动脉血管内成形术试验)中，血管内治疗组的大部分患者实施了血管成形术，仅有 26%实施了支架置入术[347]。两个最新的研究揭示了不同结果。SPACE (症状性患者带保护装置的 CAS 和 CEA 比较试验)未能通过非劣效统计方法证明 CAS 优于 CEA ;实施 CAS 的 1200 例患者在 30 天内出现同侧卒中或死亡的终点事件为 6.8% ,而实施 CEA 的患者为 6.3%(绝对差异 0.5%; 95% CI -1.9% to +2.9%; P=0.09)[345]。法国 EVA3S(症状性颈动脉严重狭窄患者 CEA 与 CAS 的对比研究) 试验由于安全性问题并缺乏有效性，在录入 527 例患者后永久终止。与 CEA 相比，CAS 后的卒中或死亡的 RR 是 2.5 (95% CI 1.2-5.1) [344]。针对这些研究重新进行的 meta 分析表明，与 CEA 相比，CAS 术后 30 天内卒中和死亡的风险显著升高(OR 1.41; 95% CI 1.07-1.87; P=0.016)。但是，在这一分析中发现了有意义的异质性(P=0.035) [348]，围手术期后，两种方法都很少出现同侧卒中(表 9)。

颅内动脉和椎动脉闭塞性疾病

颅外-颅内血管吻合术

颞浅动脉和大脑中动脉之间的吻合术不能预防 MCA/ICA 狭窄或闭塞患者发生卒中[349]。

颅内或椎动脉狭窄的支架植入术

包括前后循环在内的症状性颅内动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的患者,再发卒中风险高(狭窄动脉供血区 1 年后卒中发生率 12%, 2 年后 15%) [318,350]。重度狭窄($\geq 70\%$)较中度狭窄(50% - 70%)风险更高[350]。支架置入术后,中度或重度狭窄患者 1 年再发卒中约 5-7% (5.3-7.2%), 2 年约 8%(8.2-8.3%) [351, 352]。但血管成形术或支架置入术后并发症的发生率达 6%[353-355]。没有随机对照试验评估血管成形术,支架置入术或同时应用两种方法来治疗颅内动脉狭窄。几项非随机试验显示了颅内支架置入术的可行性和可接受的安全性,但是再狭窄的风险仍很高[355, 356]。SSYLVIA 试验证实椎动脉颅外段的支架置入术在技术上是可行的,围手术期存在中度风险,起始段再狭窄的风险尤其高[356]。

卒中的一般治疗

建议

建议对严重神经功能缺损的患者，间断性监测神经功能状态、脉搏、血压、体温以及氧饱和度72小时(IV类证据，优良临床实践)。

建议当氧饱和度低于95%时给予吸氧(IV类证据，优良临床实践)。

建议对严重卒中或存在吞咽障碍的患者进行液量平衡和电解质的定期监测(IV类证据，优良临床实践)。

建议卒中后最初24小时内应用生理盐水(0.9%)补液(IV类证据，优良临床实践)。

不建议急性卒中后常规降压(IV类证据，优良临床实践)。

建议血压过高(>220/120 mm Hg)或伴有严重心脏功能衰竭、主动脉夹层或高血压脑病的患者，谨慎降压，反复测量(IV类证据，优良临床实践)。

建议避免快速降压(II类证据，C级建议)。

建议急性卒中后继发于低血容量或伴随神经功能恶化出现的低血压，应用扩容药物治疗(IV类证据，优良临床实践)。

建议监测血清葡萄糖水平(IV类证据，优良临床实践)。

建议血清葡萄糖>180mg/dl(>10mmol/l)时点滴胰岛素治疗(IV类证据，优良临床实践)。

建议出现严重低血糖 (<50 mg/dl[<2.8mmol/l])时，应用静脉葡萄糖或10 - 20%葡萄糖输注。(IV类证据，优良临床实践点)。

建议出现发热时(体温>37.5°C)，寻找合并感染(IV类证据，优良临床实践)。

建议发热时(体温>37.5°C)应用对乙酰氨基酚并保证通风(III类证据，C级建议)。

不建议给免疫功能正常的患者预防性应用抗生素(II类证据，B级建议)。

“一般治疗”是指稳定重症患者病情的治疗原则，目的是控制影响卒中转归的全身系统性疾病，这些疾病的治疗是卒中治疗的核心[2，106]。一般治疗包括呼吸、心脏、液量及代谢的治疗、血压控制，预防并治疗癫痫、静脉血栓栓塞、吞咽困难、吸入性肺炎、其他感染、褥疮，以及必要时处理颅内压升高。但是，卒中一般治疗的很多方面都未经充分的随机临床试验验证。

常规积极监测神经功能状态和重要的生理机能，例如血压，脉搏，血氧，血糖和体温等。神经系统状态可采用已效验的神经功能量表如 NIH 卒中量表 (NIHSS) [104]或斯堪的那维亚卒中量表[357]进行评价。几乎没有来自随机临床试验的直接证据说明该如何加强管理，但是在卒中单元试验[119]中，通常采取卒中后 72 小时内至少每 4h 观察一次的方法。连续监测的临床试验表明，更强化的连续监测可提高对并发症的识别，有助于缩短住院时间，但是临床转归尚无结论 [358,359]。事实上，通常为亚组患者提供更多的监测，例如意识水平降低，进展性神经功能缺失或有心肺功能障碍病史的患者。溶栓后 24 小时内的病人通常需要更严密的监测。更多的创伤性监测方法，例如中心静脉压或颅内压监测，只有在高选择的患者中应用。

肺功能和气道保护

卒中急性期，正常呼吸功能提供足够的血氧对保护脑组织缺血非常重要。但是，

没有明确证据证明常规提供低流量氧气能对急性卒中患者有益[360]。缺氧的识别和治疗在个体中非常重要，例如大面积脑干或半球损伤、痫性发作、或合并肺炎、心功能衰竭、肺栓塞和COPD恶化等并发症。通常鼻导管氧流量2-4升即可改善血氧。为严重呼吸功能异常的患者提供呼吸机辅助治疗可能是必要的。但是在应用呼吸机治疗前，要综合考虑患者的预后、合并疾病状况以及预期达到的效果等。

心脏管理

卒中后常见心律失常，尤其是AF；心功能衰竭，心肌梗死以及猝死也是卒中的并发症[361，362]。不可忽视的少数卒中患者信息表明，肌钙蛋白水平升高提示心肌损害[363]。每个卒中患者都应进行初步的ECG检查。应该用心电监测筛查AF。能将血压维持在正常的高水平、保持心率正常并获得最佳心输出量是卒中管理的标准。不能常规使用强心药物，但是补液疗法通常用于纠正低血容量。心输出量的增加能够提高脑灌注。必要时应用药物、电复律或起搏器等以恢复正常心律。

补液疗法

许多卒中患者入院时有脱水现象，这会导致不良转归[364]。尽管临床试验证据有限，但通常认为静脉补液是急性卒中治疗的常规组成部分，尤其是针对那些由于意识水平下降或吞咽障碍而存在脱水风险的患者。在卒中发生后早期阶段，高血糖治疗经验提示要避免应用葡萄糖[365]。血液稀释疗法不能改善卒中转归[366]。

血压管理

血压的管理和治疗是卒中管理中有争议的部分。在卒中后首个24小时内，血压过高或过低，很可能引起早期神经功能水平下降或不良转归[367]。卒中发病后出现低血压或正常血压低限并不常见[368]，低血压可能是由大面积脑梗死，心功能衰竭，缺血，低血容量或败血症等因素引起。可以通过使用足够的晶体(盐)溶液来提高血压。低心排量的患者有时需要应用强心药物。但是急性卒中治疗中积极纠正低血压水平的临床试验还没有确定的结论。

包含多种降压药物的系统回顾并未提示急性卒中后积极控制血压会影响患者转归[369]。应用脑血流量的替代标志物(如SPECT)的小样本研究提示，当卒中发病后2-7天内，无论培哚普利还是氯沙坦都不会降低脑血流量[370]。几项进行中的试验正在研究急性卒中后血压是否应该降低，以及卒中后最初几天内抗高血压药物是否应继续或停止使用[371，372]。由于缺乏来自临床试验的可信证据，许多临床工作者制定了用于管理血压明显升高的治疗方案。某些中心把收缩压 $>220\text{mmHg}$ 和舒张压 $>120\text{mmHg}$ 作为降压标准，而在其他一些中心，只有出现严重心功能不全，急性肾功能不全，主动脉夹层或恶性高血压时才进行降压。进行溶栓治疗的患者，其收缩压应 $<185\text{mmHg}$ 。

舌下含服硝苯地平会引起血压迅速下降，故应避免[373]。在北美通常静脉应用拉贝洛尔或乌拉地尔。有时推荐使用硝普钠。

血糖管理

大约有 60%未患糖尿病的卒中患者发生高血糖[374, 375]。发生较大面积脑梗死或累及皮层的急性卒中，常并发高血糖，提示预后不良[376-378]。急性缺血性卒中患者积极控制血糖是否能够改善预后的证据有限。应用葡萄糖-钾-胰岛素注射液与标准静脉内胰岛素注射控制血糖相比较的最大随机试验，发现轻中度血糖升高(平均 137mg/dl[7.6mmol/l])患者的死亡率及功能预后没有差别。此方法过于强制性并易诱发低血糖。目前，不建议血糖中等程度升高时常规输注胰岛素。但是，当血糖>180 mg/dl (10 mmol/l)时，卒中单元通常应用输注胰岛素降低血糖。在卒中后首个 24 小时内静脉应用生理盐水并且避免使用葡萄糖溶液，可以降低血糖水平[365]。

低血糖(<50mg/dl [2.8 mmol/l])可引起类似急性梗死的症状，应予静脉团注葡萄糖或 10 - 20%葡萄糖输注[379]。

体温管理

卒中实验性研究发现，高体会增加梗死面积并导致预后不良[380]。体温升高可能是由中枢性病变引起，或是外周感染所导致，临床预后更差[381-383]。体温升高时应进一步寻找感染灶并给予合理治疗。尽管退热药物的研究还没有定论，但是临床实践中卒中患者体温升高时(>37.5°C)常用乙酰氨基酚(扑热息痛)退热。

特殊治疗

建议

发病3小时内的缺血性卒中患者，静脉应用rtPA(0.9mg/kg体重，最大剂量90mg)，其10%剂量推注，余量持续60分钟输注(I类证据，A级建议)。

急性缺血性卒中发病超过3小时，静脉应用rtPA仍可能有效(I类证据，B级建议)，但不建议常规临床应用。

应用多模式影像标准可能有助于溶栓患者的筛选，但不建议常规临床应用(III类证据，C级建议)。

溶栓前将血压控制于<185/110mmHg(IV类证据，优良临床实践)。

卒中发生时有痫性发作的患者，如果神经功能缺损与急性脑缺血有关，可以静脉使用rtPA (IV类证据，优良临床实践)。

尽管超出现行的欧洲标签范围，建议<18岁和>80岁有选择性的患者仍可静脉应用rtPA(III类证据，C级建议)。

6h时间窗内的急性大脑中动脉闭塞患者，动脉内治疗可作为一个治疗选项(II类证据，B级建议)。

符合筛选标准的急性基底动脉闭塞患者，可应用动脉内溶栓治疗(III类证据，B级建议)。即使超过3小时，仍可应用静脉溶栓治疗(III类证据，B级建议)。

建议缺血性卒中发病后48小时内给予阿司匹林(160–325mg负荷剂量)治疗(I类证据，A级建议)。

如果计划溶栓或已经溶栓，建议24小时内不要启用阿司匹林或其他抗栓治疗(IV类证据,优良临床实践)。

急性缺血性卒中急性期内不建议使用其他抗血小板药物(单用或联用)(III类证据,C级建议)。

不建议使用糖蛋白-IIb-IIIa抑制剂(I类证据,A级建议)。

不建议急性缺血性卒中患者早期应用普通肝素(UFH)、低分子量肝素或类肝素(I类证据,A级建议)。

目前尚没有使用神经保护剂治疗缺血性卒中的建议(I类证据,A级建议)。

溶栓治疗

静脉应用组织型纤溶酶原激活剂

卒中发病后3小时内给予rtPA(0.9 mg/kg体重,最大剂量90mg)进行溶栓治疗,可以显著改善急性缺血性卒中患者预后[126]:3个月后获得理想临床预后的NNT是7。相反地,ECASS(欧洲合作组急性脑卒中研究)和ECASS II研究提示,针对首个终点事件,6小时内给予rtPA治疗没有统计学差异[384,385]。录入2,889例患者的rtPA试验结果提示,患者死亡或依赖的数量显著降低(OR 0.83; 95% CI 0.73-0.94)[386]。对rtPA试验个体资料的汇总分析表明,即使是在3小时时间窗内的卒中,也是越早治疗预后越好(0-90 min: OR 2.11; 95% CI 1.33 to 3.55; 90-180 min: OR 1.69; 95% CI 1.09 to 2.62)[387]。该分析也发现4.5小时内仍可获益。目前正在进行的试验(ECASS III, IST-3)在进一步研究超过3小时时间窗应用rtPA的效果。

NINDS(美国国立神经疾病和卒中研究院)研究显示，早期缺血性改变的范围(应用ASPECT评分)不影响3小时时间窗内的治疗效果[388]。但是欧洲管理机构并不提倡将rtPA应用于重症卒中患者(NIHSS >25)，CT扫描显示有大范围早期缺血性改变，或者年龄>80岁的患者(与美国的标签不同)。然而，观察研究表明80岁以上患者在卒中发病3小时时间窗内应用rtPA，仍然安全有效[389-391]，但是更多的随机资料仍悬而未决。性别对rtPA的影响不确定[392]。

在有卒中专科医师，并经有经验医生阅读头颅CT确定诊断的基础上，溶栓治疗在各种类型医院都安全有效[393-395]。只要情况允许，在患者应用rtPA治疗前，一定要与病人和家属讲明溶栓治疗的风险和益处。

在溶栓治疗后首个24小时内，血压应<185/110 mmHg。需要进行血压管理[126]。违规治疗将导致更高的死亡率[396, 397]。

在小样本随机试验中，持续经颅超声增加了rtPA治疗后早期血管再通[398]，可通过注入微气泡加强效果[399]。但是，一项随机临床试验最近已经终止，未公布原因。

急性缺血性卒中超过3小时的患者应用静脉rtPA可能获益，但是不建议临床常规应用。多模式影像标准有助于筛选患者。几项大规模的观察试验表明，基于先进的影像学结果，超过3小时的患者应用rtPA，安全性得到改善，有效性也可能得

到改善[131, 160, 400, 401]。但是，从多模MRI或CT分析所得不匹配资料非常有限，不能用来指导临床常规使用[152]。

溶栓试验中通常排除了卒中发作时伴有痫性发作的患者，这是由于可能会与Todd's发作后状态相混淆。系列病例总结表明，只要有新发缺血性卒中的证据，溶栓治疗可用于上述病人[389]。

事后比较检验分析了应用rtPA后，并发颅内出血风险增加的潜在因素 [402]：

血糖升高

糖尿病病史

基线症状严重

高龄

治疗时间延迟

既往有阿司匹林服药史

既往有充血性心力衰竭病史

纤溶酶原激活物抑制剂活性降低

违背NINDS协议

但是，所有因素都不能抵消rtPA的整体益处。

其他静脉溶栓剂

静脉应用链激酶有非常高的出血和死亡风险[403, 404]。在两个小样本随机对照试验(RCTs)发现,急性缺血性卒中发病3-9小时内,并通过灌注/弥散不匹配筛选的患者,静脉应用去氨普酶与安慰剂相比,再灌注比例更高和临床预后更好[405, 406]。这些发现尚未经过DIAS (去氨普酶急性缺血性脑卒中试验)-II的III期试验证实,会进一步评价该药物。

动脉溶栓和动静脉联合溶栓

PROACT II(尿激酶原在急性缺血性卒中应用)试验提示,应用尿激酶原(PUK)动脉溶栓治疗6小时内近端MCA闭塞的患者,能够获得更好的预后[154]。其他的小样本应用PUK(PROACT I)或尿激酶(MELT)的RCTs,以及PROACT I、PROACT II和MELT的meta分析提示,近段MCA闭塞患者应用动脉溶栓治疗可以获益[407]。PUK临床不用,而r-tPA动脉内溶栓又未得到RCTs证实,但观察性资料和非随机对照的比较研究已经有了[155, 408]。

已开展了对比标准rtPA静脉溶栓与动静脉联合溶栓方法(IMS3)的随机试验[409]。

应用尿激酶或rtPA动脉溶栓治疗急性基底动脉闭塞,目前已超过20年,但是还未经过充分强有力的RCT[410]证实,尽管已在观察研究中获得可喜结果[411, 412]。系统分析发现,静脉或动脉溶栓治疗基底动脉闭塞,两者之间没有显著差异[413]。

动脉再通装置

The MERCI(脑栓塞的机械性取栓)试验评价了一种用来清除动脉内血栓的装置。卒中发生8小时内的患者应用该装置，再通达率到48% (68/141) [413]。RCTs没有关于任何再通装置预后结果的资料。

抗血小板疗法

两个大型的随机、非盲、干预研究结果提示，卒中后48小时内应用阿司匹林安全有效[415, 416]。就绝对值而言，在随访终点每1000个接受治疗的患者中，超过13个患者存活并独立。此外，治疗增加了卒中完全恢复的机会(OR 1.06; 95% CI 1.01-1.11)：每1000个接受治疗的患者中有10个以上完全恢复。在每1000个接受抗血小板治疗的患者中，会有2个以上出现小量的、确定的症状性颅内出血，但是被每1000个接受治疗的患者中减少7个再发缺血性卒和一个肺栓塞而抵消。

一项随机、双盲、安慰剂对照试验显示，与安慰剂相比，在卒中发生后48小时内开始应用阿司匹林(325 mg/日)，连续5天治疗不全瘫的病人，并不能很好地阻止卒中进展(RR 0.95; 95% CI 0.62-1.45) [417]。

目前尚未评价急性缺血性卒中急性期使用氯吡格雷、双嘧达莫或联合应用抗血小板药物的效果。

abESTT (随机双盲安慰剂对照比较阿昔单抗治疗急性期缺血性卒中试验)，II期试验结果显示，糖蛋白-IIb-IIIa拮抗剂阿昔单抗与安慰剂组相比，3个月时改良

Rankin评分(mRS)有更好的趋势(OR 1.20; 95% CI 0.84-1.70)[418]。abESTT-II的III期临床试验评价了阿昔单抗的安全性和有效性，与安慰剂相比，应用阿昔单抗后症状性或致死性颅内出血比例增加(5.5% vs. 0.5%; P=0.002)，该试验在录入808个患者后永久终止。试验结果也提示应用阿昔单抗不能改善预后[419]。

早期抗凝

低剂量或中等剂量皮下注射普通肝素(UFH)[414]，那屈肝素[419, 420]；应用舍托肝素[421]，亭扎肝素[422]，达替肝素[423]以及静脉达那肝素[424]，在卒中发生后24-48小时内开始抗凝治疗都未显示出整体获益。出血并发症大量增加，与改善预后或降低卒中再发率几乎持平。22个试验的meta分析显示，每1000个接受抗凝治疗的患者中，再发缺血性卒中的发生不到9个(OR 0.76; 95% CI 0.65-0.88)，但症状性颅内出血则超过9个(OR 2.52; 95% CI 1.92-3.30) [425]。但是，各试验的质量大不相同。检测的抗凝剂包括标准UFH，低分子肝素，类肝素，口服抗凝剂和凝血酶抑制剂。

少数临床试验进行了急性缺血性卒中超早期应用UFH的风险 - 效益比。一项研究显示，非腔隙性脑梗死3小时内抗凝治疗的患者具有更好的自我独立性(38.9% vs. 28.6%; P=0.025)，更低的死亡率(16.8% vs. 21.9%; P=0.189)和更多的症状性颅内出血(6.2% vs. 1.4%; P=0.008) [427]。在RAPID(快速抗凝预防缺血性损伤)试验表明，与阿司匹林相比，应用UFH的患者有更少的早期再发卒中和相似的严重出血事件发生率[428]。在UFH组，缺血性或出血性恶化与UFH血浆浓度不足有关。回顾这些发现，针对缺血症状发生后短期内给予UFH治疗的益处仍有争议[429, 430]。

RCTs没有发现肝素治疗对任何卒中亚型的净效益。急性心源性栓塞卒中患者的meta分析显示，症状发生后48小时内应用抗凝剂使缺血性卒中的再发有非显著性的下降，但死亡率或致残率没有明显下降[431]。尽管缺乏证据，一些专家仍建议下列特定人群应用全量肝素，例如再发栓塞风险很高的心源性栓塞、动脉夹层或大动脉重度狭窄外科手术前。肝素治疗禁忌包括大面积梗死(例如，超过50%MCA供血区的梗死)，不可控制的动脉性高血压和严重的脑白质疏松。

神经保护

目前没有试验表明神经保护剂对预定的终点事件有显著影响。近来针对自由基捕获剂 NXY-059[432]和硫酸镁[433]的随机对照试验提示阴性结果。静脉应用 rtPA 后继以尿酸抗氧化剂治疗试验完成 II 期安全性研究后，目前正在进行随机、安慰剂对照、III 期试验[434]。临床研究的 meta 分析表明卒中急性期口服胞二磷胆碱有轻微益处[435]，该药物的临床试验正在进行中。

脑水肿和颅内压增高

建议

建议≤60岁进展性恶性MCA梗死的患者，发病后48小时内给予手术减压治疗(I类证据，A级建议)。

建议必要时可于术前应用渗透疗法治疗颅内压增高 (III类证据，C级建议)。

尚没有用低温疗法治疗占位效应梗死的建议(IV类证据，优良临床实践)。

建议大面积小脑梗死压迫脑干时，可考虑脑室引流或手术减压治疗 (III类证据，C

级建议)。

空间占位性脑水肿是引起幕上大面积脑梗死患者早期恶化和死亡的一个主要因素。危及生命的脑水肿通常在卒中发生后第2 - 5天出现，但是大约有1/3的患者在症状发生后24小时内出现神经功能恶化[436, 437]。

药物治疗

关于大面积占位效应脑梗死和脑水肿患者的药物治疗资料，主要来源于观察研究。基础治疗包括头位抬高至30°，避免有害性刺激，缓解疼痛，适当氧疗和维持体温正常。如果可以监测颅内压(ICP)，需维持脑灌注压>70mmHg[438]。如果临床或影像学征象提示有颅内占位性脑水肿，可首选静脉应用甘油(10%甘油4x250 ml，超过30–60分钟)或甘露醇(25–50 g/3–6h) [439, 440]。静脉应用高张盐溶液可能具有类似效果[441]。避免应用低张盐和含糖溶液。地塞米松和皮质类固醇无效[442]。团注硫喷妥钠能够迅速显著降低ICP，可以用于治疗急性危象。应用巴比妥类药物时需要监测ICP和脑电图(EEG)，并仔细监测血液动力学参数，因为可能引起显著的血压下降。

低温疗法

亚低温(例如脑组织温度32-33°C)可以降低严重MCA梗死患者死亡率，但是也可能引起严重的副作用，例如在复温过程中出现反跳性颅内压增高危象[443, 444]。小样本RCT发现，与单独应用减压术相比，联合适当降温(35°C)可以更好地改善临床预后(P=0.08) [445]。

减压手术

恶性MCA 梗死：DECIMAL(减压颅骨切除术治疗恶性大脑中动脉梗死)，DESTINY (减压手术治疗恶性大脑中动脉梗死)和HAMLET (大脑中动脉梗死后伴致死性水肿半侧颅骨切除术相关研究)三项试验中录入的93例患者的汇总分析显示，与对照组相比，1年时减压术组mRS<4或mRS<3的患者更多，有更高的生存率(NNTs 2, 4 and 2, respectively) [446, 447]。术后出现植物状态患者的比例没有增加(mRS 5)。综合分析的纳入标准包括：18-60岁，NIHSS>15，意识水平下降评分1分或NIHSS的1a栏分数更高，CT所显示的梗死面积≥50%MCA供血区或DWI梗死面积>145cm³，入组时卒中发生后<45小时(手术时<48小时)。目前在DECIMAL和DESTINY研究中，正在进行超过1年患者的存活率和功能状态的随访[447]。

12项回顾性观察研究的系统分析显示，>50岁是预后不良的预测因素。手术时间，梗死侧别，术前脑疝的临床征象，累及其他动脉供血区等因素并不明显影响预后[448]。

小脑梗死：治疗占位性小脑梗死的方法包括脑室引流术和减压术。如果占位性梗死出现在幕上，则应在出现脑疝迹象之前进行手术。即使患者在术前出现昏迷，幸存者仍可获得良好预后。

并发症的预防和治疗

建议

建议用适当的抗生素治疗卒中后感染(IV类证据，优良临床实践)

不建议预防性应用抗生素，左氧氟沙星可能对急性卒中患者有害(II类证据，B级建议)

建议应用早期水化和分级加压弹力长袜等方法减少静脉血栓栓塞的发生(IV类证据，优良临床实践)

建议早期活动以预防吸入性肺炎、深静脉血栓形成和褥疮等并发症(IV类证据，优良临床实践)

建议对深静脉血栓形成或肺栓塞的高危患者，应当考虑给予低剂量皮下肝素或低分子肝素(II类证据，A级建议)。

建议给予抗惊厥药预防卒中后痫性发作复发(I类证据，A级建议)。近期卒中但无痫性发作的患者，不建议预防性给予抗惊厥药(IV类证据，优良临床实践)。

建议给每个卒中患者评价跌倒风险(IV类证据，优良临床实践)

有跌倒风险的卒中患者，建议补充钙/维生素D(II类证据，B级建议)

既往发生骨折的女性，建议给予双磷酸盐类(阿屈膦酸盐，羟乙膦酸盐和利塞膦酸盐)(II类证据，B级建议)

建议对尿失禁的卒中患者进行专科医师检查和治疗(III类证据，C级建议)

建议进行吞咽评价。但是由于资料不足，无法建议特异性治疗方法(III类证据，优良临床实

践)

建议口服饮食补充剂仅用于营养不良的无吞咽障碍的卒中患者(II类证据, B级建议)

建议有吞咽障碍的卒中患者早期开始鼻饲(48小时内)(II类证据, B级建议)

建议卒中后最初2周内不考虑经皮内镜下胃造口术(II类证据, B级建议)

误吸和肺炎

细菌性肺炎是卒中患者最重要的并发症之一[449], 主要是由误吸引起[450]。意识水平下降和吞咽功能障碍的患者常发生误吸。只有当患者能够正常饮少量水证实吞咽功能正常, 并具备正常咳嗽能力时, 方可经口进食。尽管喂进液体的返流、血液淤滞, 影响咳嗽和限制运动增加一定的风险, 但鼻饲(NG)或经皮内镜下胃造瘘术(PEG)喂食可以预防吸入性肺炎。经常性改变患者卧床体位和肺部物理治疗可以预防吸入性肺炎。脑介导的免疫抑制状态导致了卒中后感染[451, 452]。非感染性急性卒中患者预防性应用左氧氟沙星(500 mg/100 ml/day, 应用3天)的效果并不优于预防感染的最佳护理, 与90天预后呈负相关(OR 0.19; 95% CI 0.04 to 0.87; P=0.03) [453]。

深静脉血栓形成和肺栓塞

通常认为可以通过早期水化和早期运动来降低DVT和肺栓塞(PE)的风险。尽管弹力袜可以有效预防手术患者静脉血栓形成, 但对卒中患者的有效性尚未证实[454]。卒中患者应用低剂量低分子肝素(LMWH)可以降低DVT(OR 0.34; 95% CI 0.19-0.59)和肺栓塞(OR 0.36; 95% CI 0.15-0.87)的发生率, 并且没有增加颅内

(OR 1.39; 95% CI 0.53-3.67)或颅外出血(OR 1.44; 95% CI 0.13-16) , DVT和肺栓塞的NNT分别为7和38 ; 应用低剂量UFH可以降低血栓风险(OR 0.17; 95% CI 0.11-0.26) , 但是对肺栓塞无效(OR 0.83, 95% CI 0.53-1.31) ; ICH风险在统计学上没有明显增加(OR 1.67; 95% CI 0.97-2.87) [455]。DVT或PE的高危人群(例如运动不能, 肥胖, 糖尿病, 既往卒中史)预防性应用低剂量皮下肝素(5,000 IU, 2次/d)或低分子肝素是合理的[456, 457]。

褥疮

褥疮的高危患者, 利用表面支持, 经常改变体位, 优化营养状态, 骶部皮肤保持湿润等方法可有效预防褥疮[458]。失禁患者必须保持皮肤干燥。危险性尤其高的患者可应用充气或液体床垫系统。

癫痫

缺血性卒中急性期可能出现部分或继发全面性癫痫发作。抗癫痫药物用药标准应遵循癫痫治疗的一般原则。预防性抗癫痫治疗并无益处。

躁动

躁动和意识模糊可由急性卒中引起, 也可由并发症引起, 如发热、容量不足或感染等情况。必须首先充分治疗基础原因, 然后再考虑必要时应用镇静和抗精神病治疗。

跌倒

跌倒是卒中后常见症状(占25%), 在各个阶段均可发生, 如急性期[498], 住院康复期[460], 以及之后的较长阶段[461]。卒中幸存者发生跌倒的可能危险因素[462]包括认知障碍、抑郁、多种药物治疗和感觉障碍等[463, 464]。注重个人和环境因素的多学科预防策略, 已成功用

于综合康复设施[465, 466]。严重损伤的发生率为5%[459]，包括臀部骨折(比年龄匹配对照组高4倍[467])，与预后不良有关[468]。锻炼[469]，补钙[470]和双磷酸盐[471]能够改善骨骼强度，减少卒中患者骨折发生率。髋保护器能够降低高危人群在机构照顾中的骨折发生率，但是应用于社区尚缺乏证据[472]。

尿路感染和尿失禁

大部分院内获得性尿路感染由留置导尿管引起[473, 474]。间断性留置导尿并不能降低发生感染的风险。一旦诊断尿路感染，应选择适当的抗生素治疗；为避免出现细菌耐药，最好不要预防性应用抗生素。

卒中后常见尿失禁，尤其是老年、严重功能残障或认知障碍的患者[475]。近来的评估表明急性卒中患者尿失禁发生率为40-60%，出院时有25%，1年后仍有15%存在尿失禁 [476]。即使校正了年龄和功能状态之后，尿失禁仍是预后不良的有力预测指标[477]。但是，有校的试验资料尚不足以指导成人卒中后的排尿护理[474, 478]。但是，有证据表明，结构评价，护理管理以及专业性排尿护理等的专业投入可能会减少尿失禁和卒中后相关症状。结构评价和物理防治可以改善住院病人和门诊病人的控率[474, 477]。但是，干预试验在数量和质量上均有所不足，不能提供有关建议[478]。

吞咽困难和喂食

单侧偏瘫性卒中发生口咽部吞咽困难高达50%[479]。卒中急性期吞咽困难发生率最高，3个月时降至15%左右[480]。吞咽困难增加了内科并发症的发生率，也增加了整体死亡率[479]。

急性卒中后由于经口进食的受限使食物的分解代谢受影响。入院时患者营养不良的发生率波动于7-15%[481, 482]，2周时为22-35%[483]。在吞咽障碍恢复时间延长的患者中，营养不

良发生率可达到50%[484]。营养不良提示预后不良[485]并且增加了死亡率[486, 487]。但是，急性卒中患者常规补足营养并不能改善预后或减少并发症[488]。目前没有足够有力的研究说明营养不良高危卒中患者的营养补充目标。

对持续存在吞咽困难的患者，可选择包括经NG或PEG的肠道营养。对比早期(卒中后48h内)与晚期(1周)NG喂养，尽管早期NG组倾向于死亡率更低，但早期NG并没有明显获益[488]。一项调查30天内PEG和NG喂养的研究提示，PEG喂养并不优于NG，相反是有害的[488]。对长期吞咽困难的病人也进行了PEG喂养研究。两个试验对比了PEG和NG喂养，发现PEG有改善营养状态的倾向，但是并未达到明显的统计学差别[489, 490]。针对生活质量的研究发现PEG喂养并未改善生活质量[491, 492]。

康复

即使是在能够进行溶栓的最佳卒中单元接受治疗,能够完全恢复的卒中患者数量也少于三分之一[387]。康复的目标是使残障患者获得或保持最佳的身体、智力、心理和/或社会功能[493]。康复目标从最初的减轻功能障碍转向更为复杂的干预设计,旨在鼓励患者积极参与。

康复的要求

建议

建议将急性卒中患者收入卒中单元,利用多学科协作小组进行康复(I类证据,A级建议)

建议早期开始康复(III类证据,C级建议)

如果患者病情稳定,存在轻或中度功能残障,在社区能接受到有卒中专家参与的多学科小组的康复时,建议有可能从卒中单元早期出院(I类证据,A级建议)

建议出院后,在卒中发病第一年内继续康复(II类证据,A级建议)

建议增加康复的时程和强度(II类证据,B级建议)

卒中单元的一个关键性特征是其康复团队必须是由专业的多学科成员组成[494]。卒中单元试验协作组[61]表明,在专门卒中病房接受治疗的患者能够改进残存和功能预后,专门卒中病房的护理同样提高了长期功能获益;5-10年的随访表明,与对照组相比,能够持续获益[495,496]。住院时间过长所产生的经济和

社会影响，促进了为保证患者早日返回社会而开展的相关服务行业的发展。

能使患者早期出院的多学科团队应该包括卒中专家，还(至少)包括护理、物理治疗和职业治疗师等，该团队能够显著缩短入院时基线资料显示为轻-中度功能损伤患者的卧床时间[497, 498]。但是，必须有出院后的专业医疗服务，如果不能接受普通社区支持治疗，死亡率将明显增加[499]。

Meta分析显示在卒中发病第一年内，患者出院后持续性康复能够降低功能退化的风险并改善日常生活能力[500]。干预治疗包括职业治疗、物理治疗和多学科小组，因此无法明确描述最佳的服务模型。

康复的时间、时程和强度

理想的康复时间尚不明确。早期治疗的支持者引用来自于功能神经影像学[501]和动物研究[502, 503]的证据，规定围梗死期作为开始康复治疗的关键时间。康复治疗的早期启动是卒中单元治疗的关键组成部分[61]，但是针对“早期治疗”的确定时间尚未达成一致意见。试验对比了“早期”和“晚期”康复治疗，提出如果在20-30天内开始治疗，可以改善预后[504, 505]。许多卒中早期并发症(如DVT，皮肤破溃，结构挛缩，便秘，坠积性肺炎)与不运动有关[506]，因此运动是早期康复的基本组成部分。首次运动的理想时间尚不确定，研究显示在发病后数天内开始运动完全可以接受[507]。正在进行的AVERT研究了24小时内的康复效果，初步结果表明，早期物理治疗耐受性良好，并没有增加不良事件[508]。

有关急性事件后1年以上康复的研究很少，目前还没有得出结论，无法提供建议

[509]。

增加康复强度，尤其是增加在日常生活活动能力(ADL)上所花费的时间，能够改善功能预后[510, 511]。尽管录入研究的异质性妨碍了效度测量，但改善上肢功能康复治疗的系统性回顾仍提示存在剂量-效应关系[512]。下肢功能锻炼和综合ADL训练的研究提示可以显著获益。

组织和护理的“质量”可能比治疗的绝对时长更为重要[513]。专业的卒中多学科小组和普通病房康复之间的一项对比研究显示，专业小组获得更好的结果，明显缩短了治疗时间[514]。

康复的内容

建议

建议物理治疗，但是最佳实施方式尚不明确 (I类证据，A级建议)

建议职业治疗，但是最佳实施方式尚不明确(I类证据， A级建议)

建议评估交流障碍，但尚无建议特异性疗法的充分证据 (III类证据，优良临床实践)

建议给患者和照料者提供信息，但证据不支持将专门的卒中联络服务用于所有患者 (II类证据，B级建议)

建议为所有卒中患者提供康复服务，但能用于指导严重残疾恰当治疗的证据很少(II类证据，B级建议)

尽管需要评估认知功能缺陷，鉴于资料不足，无法提供特异性治疗建议 (I类证据，A级建议)

建议在住院和随访的全过程中监控患者的抑郁情况 (IV类证据，B级建议)

建议应用药物疗法和非药物干预以改善情绪 (I类证据，A级建议)

应考虑药物疗法治疗卒中后情绪化 (II类证据，B级建议)

建议应用三环类或抗惊厥药物治疗筛选患者的卒中后神经性疼痛(III类证据，B级建议)

建议考虑用肉毒毒素治疗卒中后痉挛状态，但其功能效益尚不确定 (III类证据，B级建议)

卒中单元试验结果显示，有专家参与的协作性多学科小组在卒中护理方面效果理想[515]。这些小组的组成并未正式描述，但通常包括卒中医师、护士、物理治疗师、职业治疗师、以及言语和语言治疗师。

物理治疗

虽然卒中康复治疗中尚没有最优化的物理治疗模式[516, 517]，但是也有证据支持某些特殊的干预治疗。有研究显示，肌力的改善呈剂量-效应关系，并且没有增加痉挛的风险[512]。功能电刺激可改善肌力，但对临床预后的影响尚不确定[518]。

系统性回顾研究显示，踏车训练并不能改善行走[519]。电机械步态训练联合物理治疗，可能比单独物理治疗更有效[520]。支持矫形器或辅助器广泛应用的资料有限[521]。

在卒中恢复期，心血管功能可能会出现恶化。身体失健影响了主动康复治疗，是进一步出现其他事件的危险标志[522]。Meta分析显示，有氧训练能够改善卒中后轻 - 中度运动障碍个体的运动能力[469]。

强制性运动治疗包括瘫痪肢体的强化任务训练，并约束非瘫痪肢体。在EXCITE研究中，卒中后3 - 9个月病情稳定的患者采用了该方法并显示了阳性结果，有些上肢运动获益可持续1年[523]。

职业治疗

9个试验的系统性回顾，比较了职业治疗(OT)基础上的ADL疗法和普通护理，结果提示主动干预组的功能预后得到改善[524]。关于OT治疗的理想模式没有定论。

基于社区的OT试验meta分析发现ADL方法得到改善。最显著的效果出现在老年和有目的性干预的患者中[525]。休闲基础上的特异性OT治疗并没有转变为改善的ADL。一个提供卒中后家庭护理的OT干预试验发现，在主动干预组较少出现功能退化[526]。没有对照试验资料报道卒中后超过1年职业治疗的效果。

言语和语言治疗

言语和语言训练(SLT)可以保证安全吞咽，又有助于改善交流。吞咽困难患者正式SLT input的两项试验发现，与普通治疗相比没有显著差异[527]。一项研究比较了吞咽困难患者接受简单书写指引和言语/语言分级干预，发现两组结果没有差异[528]。

失语和构音障碍是卒中后的常见症状，影响生活质量[529]。针对非进展性脑损伤(卒中和脑外伤)所致构音障碍的SLT系统性回顾显示并未获益[530]。与此相似，针对失语的SLT系统性回顾[531]提示，建议正规或非正规干预治疗的证据都不充分。这项回顾研究主要基于社区医院，平均治疗3个月，几乎不提供急性期病房康复。对设计不完善研究的两个相关性meta分析显示，如果早期开展SLT，语言功能的改善更加明显[532, 533]。失语患者接受改良的强制性治疗的证据有限[534, 535]。

卒中联络和信息提供

最近一项系统性回顾比较了专门的卒中联络和普通护理，结果发现，ADL、主观健康状态或护理者的健康都没有得到改善[536]。亚组分析表明，年轻，轻度功能缺损以及服务中强调教育等因素有助于卒中联络服务获得成功。

信息缺乏提示卒中患者及其家庭生活质量差[537]。有证据显示结合教育服务信息能够提高知识，并且比单一提供信息更为有效[538]。当患者由医院康复转至社区康复阶段时，康复中所涉及的护理者变得尤为重要。为医疗护理者提供正式培训，能够降低个人花费，并且改善了生活质量[539]。

其他团体

基于患者个体化目标，来自其他领域的治疗师也可适当加入，其中包括营养师，视力矫正师和社会工作者。尽管有关该领域的正式研究有限，一些专家提出专业人员创造了一个“丰富环境”，鼓励患者在正式治疗之外仍可进行康复训练[540]。

认知缺陷

认知缺陷在卒中后常见，并且影响生活质量。目前，没有证据显示特异性记忆康复治疗的有效性[541]。针对注意力缺损的认知训练，ADL评价结果提示并没有改善临床结果[542]。针对空间忽略的训练能够改善功能损伤，但是对ADL的影响还未证实[543]。一些研究评估了视觉忽略和失用的康复训练，但没有得到特异性结论[544]。

性生活

卒中后可能出现性功能障碍。药物副作用，潜在的物理限制和同患的血管疾病等因素相互叠加[545]。可以考虑与患者讨论性问题和隐私[546]。提供相关的支持和信息是重要的，许多患者错误的担心恢复性生活会导致再卒中[547]。

影响康复的并发症

并发症会影响康复效果，强烈提示预后不良和死亡。患者住院康复期间常见的并发症包括抑郁、肩部疼痛、跌倒、排尿障碍和吸入性肺炎[548]。其中部分在“并发症的预防”中讨论。

卒中后抑郁

卒中后抑郁与康复效果差、最终预后不良有关[549, 550]。临床上，抑郁患者中仅有少数得到诊断，能够得到治疗的就更少[551]。据报道，卒中幸存者中有 33% 的患者患有抑郁，年龄和性别与其匹配的对照组则为 13%[552]，但是针对卒中患者抑郁的发生率和患病率的可信评估仍然有限[550]。康复医学中卒中后抑郁的预测因素包括生理功能缺陷、认知障碍和卒中严重性加重等[550]。对于筛选或诊断卒中后抑郁的最佳方法，目前尚未达成一致意见。抑郁标准筛选工具对失语或认知障碍的患者可能并不适用[553, 554]。

抗抑郁药物例如选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和杂环化合物能够改善卒中后情绪[555, 556]，但是难以证明这些药物能够有效缓解重度抑郁发作或预防抑郁。SSRIs 比杂环化合物更易耐受[557]。尽管心理治疗能够改善情绪，但是将其应用于治疗或预防卒中后抑郁的证据不足[558]。对于治疗卒中后抑郁对康复或预后的影响，还缺乏强有力的证据。

患者和护理者情绪化是抑郁的表现。SSRIs 可以减少感情爆发，但是对生活质量的影晌尚不明确[559]。

疼痛和痉挛

卒中后肩痛(PSSP)是一种常见症状[560] ,尤其是上肢功能损伤和状态差的患者 ,与预后不良有关。瘫痪肢体的被动运动可能具有预防作用[561]。电刺激经常用于治疗 ,但其效果还未被证实[562]。一项 Cochrane 系统回顾发现 ,尽管治疗肩关节半脱位的矫正设备有强化患肢的倾向 ,但是由于资料不足 ,目前还不能作为治疗建议[563]。

可考虑应用拉莫三嗪和加巴喷丁治疗神经性疼痛[564]。两种药物都显示了良好的耐受性 ,但要注意检测对认知功能的影响。

慢性期的痉挛状态对ADL和生活质量产生了负面影响[565]。可采用姿势和运动疗法 ,放松疗法 ,夹板和支持等进行治疗 ,但是目前还缺乏健全的证据基础[566]。肉毒毒素药物治疗可以改善肢体肌张力 ,但是还未进行功能获益方面的研究[567-569]。由于副作用 ,限制了口服药物的应用[570]。

康复的适用性

康复结果一个很重要的预测因素是卒中初期严重程度[549]。很明显 ,卒中前残障也是一个决定因素[571]。其他因素 ,例如性别[572] ,卒中病因[573] ,年龄[574]和损伤的解剖学结构[575]等 ,作为康复结果的预测指标都曾研究过 ,但是还没有证据证实上述非可塑性因素能够影响康复效果[576]。不计年龄、性别和严重程度 ,专业的卒中单元治疗能改善所有卒中患者的预后[61]。

对于卒中前生活不能自理的患者是否应给予康复治疗尚有争议[577, 578]。绝大

部分康复试验并不包括存在严重认知或生理功能障碍的患者，因此在这些患者中，外推效果应该谨慎[579]。证明严重功能障碍的患者可回家接受主动康复的资料有限[580, 591]。对于那些不能参加主动运动的患者，建议进行被动训练，可以用于预防挛缩或褥疮 [2]。

附录

ESO (EUSI) 建议写作委员会

主席：Werner Hacke, 德国海德堡

协作主席：Marie-Germaine Bousser, 法国巴黎; Gary Ford, 英国纽卡斯尔

教育，转诊和急诊室

协作主席: Michael Brainin, 奥地利克莱姆斯；José Ferro, 葡萄牙里斯本

成员：Charlotte Cordonnier, 法国里尔; Heinrich P. Mattle, 瑞士伯尔尼; Keith

Muir, 英国格拉斯哥; Peter D. Schellinger, Erlangen, 德国

Substantial assistance received from: Isabel Henriques, 葡萄牙里斯本

卒中单元

协作主席: Hans-Christoph Diener, Essen, 德国; Peter Langhorne, 英国格拉斯

哥

成员: Antony Davalos, 西班牙巴塞罗那; Gary Ford, 英国纽卡斯尔；Veronika

Skvortsova, 俄罗斯莫斯科

影像和诊断

协作主席: Michael Hennerici, 曼海姆, 德国; Markku Kaste, 芬兰赫尔辛基

成员：Hugh S. Markus, 英国伦敦; E. Bernd Ringelstein, 德国明斯特; Rüdiger

von Kummer, 德国德累斯顿; Joanna Wardlaw, 英国爱丁堡

Substantial assistance received from: Dr. Oliver Müller, 德国海德堡

预防

协作主席: Philip Bath, 诺丁汉, 英国; Didier Leys, 法国里尔

成员: Álvaro Cervera, 西班牙巴塞罗那; László Csiba, 匈牙利德布勒森; Jan Lodder, Maastricht, 荷兰; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Sweden

一般治疗

协作主席: Christoph Diener, 德国埃森; Peter Langhorne, 英国格拉斯哥

成员: Antony Davalos, 西班牙巴塞罗那; Gary Ford, 英国纽卡斯尔; Veronika Skvortsova, 俄罗斯莫斯科

急性期治疗和并发症的治疗

协作主席: Angel Chamorro, 西班牙巴塞罗那; Bo Norrving, 瑞典隆德

成员: Valerica Caso, 意大利佩鲁贾; Jean-Louis Mas, 法国巴黎; Victor Obach, 西班牙巴塞罗那; Peter A. Ringleb, 德国海德堡; Lars Thomassen, 挪威卑尔根

康复

协作主席: Kennedy Lees, 英国格拉斯哥; Danilo Toni, 意大利罗马

成员: Stefano Paolucci, 意大利罗马; Juhani Sivenius, 芬兰库奥皮奥; Katharina Stibrant Sunnerhagen, 瑞典哥德堡; Marion F. Walker, 诺丁汉, 英国
Substantial assistance received from: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

感谢 Dr Michael Shaw 在指南准备过程中的大力协助。

表格

表 1. 诊断和治疗措施的证据分类[582]

诊断措施的证据分类方案

治疗干预的证据分类方案

I类证据	大样本量疑似人群的前瞻性研究，应用“金标准”界定病例。试验采用盲评，保证以恰当的方法正确诊断。	<p>在代表性人群中进行充分有效的、前瞻性随机对照、盲法评价转归的临床试验；或是在代表性人群中进行的前瞻性随机对照、盲法评价转归的临床试验所进行的充分有效的系统回顾。应满足下列条件：</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 随机化隐藏； b. 明确界定主要转归； c. 明确界定排除/纳入标准； d. 充分保证脱落及交叉的数量足够低以保证偏倚最小； e. 显示相关基线特征且各治疗组间基本相当，或者对差异有恰当的统计学上的调整。
II类证据	小样本量疑似人群的前瞻性研究，或设计良好的、与大样本量对照人群相比较，对大规模有确定情况(应用“金标准”界定)人群的回溯性研究。试验采用盲评，保证以恰当的方法正确诊断。	<p>在代表性人群中进行的前瞻性配对组队列研究，盲法评价转归，满足以上a - e的标准；或是在代表性人群中进行的随机对照临床试验，不能满足a - e中的一个标准。</p>
III类证据	回顾性研究提供的证据。研究中无论是情况确定的人群还是对照人群都是小样本量。试验采用盲评。	<p>所有其它在代表性人群中进行的对照实验(包括定义明确的自然史对照或患者自身对照)，其转归评价不依赖于患者的治疗。</p>

IV类证据	非对照研究、病例组、病例报告或专家观点提供的证据。	非对照研究、病例组、病例报告或专家观点提供的证据。
-------	---------------------------	---------------------------

表 2. 建议水平的定义[582]

A 级建议	已确定为有效的/预先的或无效的/预先的诊断措施；或已确定为有效的、无效的或有害的治疗干预；需要至少一个有说服力的I类研究或至少两个一致的、有说服力的II类研究。
B 级建议	已确定为有效的/预先的或无效的/预先的诊断措施；或已确定为有效的、无效的或有害的治疗干预；需要至少一个有说服力的II类研究或有强大说服力的III类证据。
C 级建议	已确定为有效的/预先的或无效的/预先的诊断措施；或已确定为有效的、无效的或有害的治疗干预；需要至少两个III类研究。
优良临床实践 (GCP) 点	根据指南制定小组的经验，推荐的最佳实践。通常基于IV类证据，有明显的临床不确定性，这些优良临床实践 (GCP) 点对卫生工作者有用。

表 3. 急性卒中患者的急诊诊断检查

所有患者

1 头颅成像: CT或MRI

2 心电图

3 实验室检查：

- 全血细胞计数和血小板计数，凝血酶原时间或国际标准化比值（INR），部分凝血活酶时间（PTT）

- 血清电解质，血糖

- C反应蛋白（CRP）或血沉（ESR）

- 肝功能和肾功能分析

有指征的患者

4 颅外超声（颈动脉超声）/经颅彩色双功能超声（TCCD）/经颅多普勒超声（TCD）

5 MRA或CTA

6 弥散磁共振（DWI）/灌注磁共振（PWI）/灌注CT（CTP）

7 超声心动图（经胸和/或经食道）

8 胸部X线

9 脉搏血氧测定和动脉血气分析

10 腰椎穿刺术

11 脑电图

12 毒物筛查

表 4. 建议治疗急性卒中患者的医疗中心应当达到的条件

初级卒中中心	高级卒中中心
24 小时开放的 CT 扫描	MRI/MRA/CTA
建立卒中治疗指南和操作系统，包括静脉 rtPA治疗方案，能每天24小时/每周7天运行	经食道超声心动图
神经科医师、内科医师和康复师密切合作	脑血管造影
受过专门训练的护理人员	TCD
早期多学科卒中单元康复，包括言语治疗、 职业治疗和物理治疗	颈动脉超声和 TCCD
24 小时内神经超声检查(颈动脉超声)	专科的神经放射、神经外科和血管外科会诊 (包括远程医疗网络)
经胸超声心动图	颈动脉手术
实验室检查(包括凝血参数)	血管成形术和支架植入术
监测血压、心电图、氧饱和度、血糖、体温	脉搏血氧和血压的自动监测
床边的自动心电图监测	建立康复机构网络，提供连续治疗，包括与 外部康复中心合作

表 5. 根据不同的卒中类型和疑似病因进行的后续实验室检查

所有患者	全血计数，电解质，血糖，血脂，肌酐，CRP 或ESR
脑静脉窦血栓形成，高凝疾病	易栓筛查，AT3，因子2和因子5，突变，因子8，蛋白C，蛋白S，抗心磷脂抗体，D - 2聚体，同型半胱氨酸
出血障碍	INR，APTT，纤维蛋白原等
血管炎，系统性疾病	脑脊液，自身抗体筛查，HIV特异性抗体或PCR，梅毒，疏螺旋体，结核，真菌，违禁药品筛查，血培养
可疑的遗传性疾病，如线粒体病(MELAS)、CADASIL、镰状细胞病、Fabry病、多发海绵状血管瘤等	基因检测

表 6. 因颈内动脉狭窄接受手术的患者中，预防每年一例卒中所需要治疗的人数 (NNT)

(改良于 Hankey 和 Warlow[583]以及 Rothwell 等的版本[339])

疾病	避免每年一例卒中的 NNT
无症状性 (60–99%)	85
症状性 (70–99%)	27

症状性 (50–69%)	75
症状性 (>50%) 男性	45
症状性 (>50%) 女性	180
症状性 (>50%) >75 岁	25
症状性 (>50%) <65 岁	90
症状性 (>50%) <2 周 (发病后)	25
症状性 (>50%) >12 周 (发病后)	625
症状性 (≤50%)	无益处

注：所有百分比均指 NASCET 的计算方法 ~~(根据[582]和[338]修改)~~

表7.在接受抗栓治疗的患者中，相对风险减少 (RRR)、绝对风险减少 (ARR) 以及每年避免一例严重血管事件的NNT (根据CAPRIE Steering COmmittee[319]，Halkes 等[321]和Hankey and Warlow [583]修改)

疾病	治疗	RRR %	ARR% /年	避免每年一例的NNT
非心源性栓塞性	阿司匹林/安慰剂	13	1	100
		28	1.9	53
缺血性卒中或TIA	阿司匹林+双嘧达莫/安慰剂	18	1	104
		23	1.6	62
	阿司匹林+双嘧达莫/阿司匹林	10	0.6	166

氯吡格雷/安慰剂				
氯吡格雷/阿司匹林				
房颤 (一级预防)	华法令/安慰剂	62	2.7	37
		22	1.5	67
阿司匹林/安慰剂				
房颤 (二级预防)	华法令/安慰剂	67	8	13
		21	2.5	40
阿司匹林/安慰剂				

表8. 改善危险因素的患者中，相对风险减少 (RRR)、绝对风险减少 (ARR) 以及每年避免一例严重血管事件的NNT (根据Yusuf [288], PROGRESS Collaborative Group [290] Amarenco [294] 和 Hankey and Warlow [583]修改)

临床状况	治疗	RRR%	ARR% /年	避免每年一例的 NNT
血压升高的一般人群	抗高血压药	42	0.4	250
血管风险升高的一般人群	血管紧张素转换酶抑制剂	22	0.65	154
卒中/TIA后，血压升高	抗高血压药物	31	2.2	45
卒中/TIA后，血压升高	血管紧张素转换酶抑制剂	24	0.85	118

压正常	抑制剂±利尿剂			
卒中/TIA后	他汀类	16	0.44	230
		33	2.3	43
	戒烟			

表9.比较支架置入术 (CAS) 和颈动脉内膜剥脱术 (CEA) 在治疗颈内动脉重度狭窄的大规模随机试验中得到的卒中或死亡风险(只关注治疗的资料)

转归	30 天时任何卒中或死亡		30 天时致残性卒中或死亡		30 天后同侧卒中	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)
CAVATAS[347]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 ⁺	10 ⁺
SAPPHIRE[346]	8 (4.8)	9 (5.4)	未知	未知	未知	未知
SPACE[345 , 584]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S[344]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

注：⁺：平均随访时间为1.95 年；*：最多6 个月

参考文献 (重要文献以***表示)

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 2008 pour la Prise en Charge des Infarctus Cérébraux - 97 - 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, Whitemore 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, Ringel 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. 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.
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 D, Kimble L, Alberts M, Alonzo A, Croft J, Dracup K, Evenson K, Go A, Hand M, Kothari R, Mensah G, Morris D, Pancioli A, Riegel B, Zerwic J: 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 R: 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 R, San Jose M, Manzanilla B, Oris M, 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 W, Evenson K, Schroeder E, Morris D, Johnson A, Brice J: 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 H: 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 A, Pancioli A, Khoury J, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick J: 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 H: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
 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. Evcı E, 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 R, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald P: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
 43. Pandian J, Jaison A, Deepak S, Kalra G, Shamsher S, Lincoln D, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest india. *Stroke* 2005;36:644-648.
 44. DuBard C, 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 N, 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 M, Perry A, Dawson D, 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 till 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, Perse 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 M, Lavine S, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy M, Giannotta S: Treating stroke as a medical emergency: A survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115.
 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, Censori 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 A, Mc Allister C, Louw S, Dyker A, Davis M, Jenkinson D, Ford G: Agreement between ambulance paramedic- and physician –recorded neurological signs using the 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 W, Brott T, Broderick J, Haley E, Levy D, Marler J: 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, Möller-Hatrmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss W: 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 J, O'Connor J, Lindsay M: 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 S, Quinn B, Huggert V, Merino J: 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 P, Lowell M, Silbergleit R: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
72. Shafqat S, Kvedar J, Guanci M, Chang Y, Schwamm L: 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 S, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, 3rd NF, Hess D, Adams R: Remote evaluation of acute ischemic stroke: Reliability of national institutes of health stroke scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert H, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein G, Haberl R, 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 H, Kukla C, Vatankhah B, Glotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl R: Comparison of tissues 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 H, Schenkel J, Heuschmann P, Bogdahn U, Haberl R: 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 L, Rosenthal E, Hirshberg A, Schaefer P, Little E, Kvedar J, Petkovska I, Koroshetz W, Levine S: 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;19:96-101.
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 A, Chapman K, Johnston D, Schulzer M, Beckman J, Teal P: 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. Alberts M, Latchaw R, Selman W, Shephard T, Hadley M, Brass L, Koroshetz W, Marler J, Booss J, Zorowitz R, Croft J, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley C, Connors J, Rose-DeRenzy J, Emr M, Warren M, Walker M: Brain attack coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the brain attack coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
93. 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.
94. 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.
95. Lindsberg P, Häppölä 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.
96. Hamidon B, Dewey H: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
97. Goldstein L, Simel D: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
98. 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.
99. Hand P, Kwan J, Lindley R, Dennis M, Wardlaw J: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.
100. 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.
101. Mitchell J, Ballard D, Whisnant J, Ammering C, Samsa G, Matchar D: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
102. Goldstein L, Matchar D, Hoff-Lindquist J, Samsa G, Study HRVS: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
103. 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;30:676-682.
104. 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.
 105. 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.
 106. 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.
 107. 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.
 108. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
 109. 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.
 110. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: Systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
 111. 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.
 112. 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.
 113. 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.
 114. 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.
 115. 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.
 116. *** 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.
 117. 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.
 118. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: What should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.

119. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
120. 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.
121. 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.
122. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
123. Schramm P, Schellinger P, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion ct and cta source images with pwi and dwi in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
124. Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Warwick Pexman J, Hudon M, Tomanek A, Frayne R, Buchan A: Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.
125. Hand P, Wardlaw J, Rowat A, Haisma J, Lindley R, Dennis M: Mr brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
126. *** The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
127. 127 *** Wardlaw J, Keir S, Dennis M: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
128. *** Kidwell C, Chalela J, Saver J, S S, Hill M, Demchuk A, Butman J, Patronas N, Alger J, Latour L, Luby M, Baird A, Leary M, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca J, Davis S, Dunn B, Todd J, Ezzeddine M, Haymore J, Lynch J, Davis L, Warach S: Comparison of mri and ct for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
129. *** Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: The role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
130. Wardlaw J, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P: Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-2483.
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 by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.
132. von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier D, Hacke W: Acute stroke: Usefulness of early ct findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
133. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A: Validity and reliability of a

- quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: *Lancet*, 2000, 355, pp 1670-1674.
134. Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at ct: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.
 135. Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, Luby M, Butmann J, Demchuk A, Hill M, 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.
 136. Wardlaw J, West T, Sandercock P, Lewis S, Mielke O: The international stroke trials collaborative group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP* 2003;74:452-458.
 137. von Kummer R: Effect of training in reading ct scans on patient selection for ecass ii: *Neurology*, 1998, 51 (Suppl 3), pp S50-S52.
 138. Wardlaw J, Farrall A, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing detection of early ct signs of cerebral ischaemia – an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
 139. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15.
 140. 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.
 141. Dzialowski I, Weber J, Klotz E, Göricke S, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R: Ct monitoring of ischemic brain tissue water content during middle cerebral artery occlusion and reperfusion. *Radiology* 2007;243:720-726.
 142. Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasiewicz M, Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Roberts H, Dillon W, Fischbein N, Firszt C, Schulz G, Buchan A: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using aspects. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
 143. Patel S, Levine S, Tilley B, Grotta J, Lu M, Frankel M, Haley E, Brott T, Broderick J, Horowitz S, Lyden P, Lewandowski C, Marler J, Welch K: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
 144. *** 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.
 145. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F, Schaefer P, Furie K, Chang Y, Rordorf G, Schwamm L, Gonzalez R, Koroshetz W: “footprints” of transient ischemic attacks: A diffusion-weighted mri study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
 146. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell C, Alger J, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.

147. 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.
148. Wardlaw J, Keir S, Bastin M, Armitage P, Rana A: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
149. Hand P, Wardlaw J, Rivers C, Armitage P, Bastin M, Lindley R, Dennis M: Mr diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
150. 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.
151. Wintermark M, Reichhart M, Thiran J, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meul 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.
152. Lev M, Gonzalez R, Schaefer P, Koroshetz W, Dillon W, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
153. *** 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. *JNNP* 2007;78:485-490.
154. *** 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. Prollyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
155. 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.
156. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
157. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle H: Nihss score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
158. 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.
159. Coutts S, Simon J, Tomanek A, Barber P, Chan J, Hudon M, Mitchell J, Frayne M, Buchan A, Demchuk A: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.

160. *** 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.
161. *** Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
162. Carpenter T, Armitage P, Bastin M, Wardlaw J: Dsc perfusion mri – quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.
163. Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvorov V, Hand P, Dennis M: Do acute diffusion- and perfusion-weighted mri lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke*, 2006, 37, pp 98-104.
164. 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.
165. Kent D, Hill M, Ruthazer R, Coutts S, Demchuk A, 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.
166. 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.
167. Fiehler J, Albers G, JM B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim J, Liebeskind D, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger P, Trenkler J, Group. ftMS: 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.
168. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
169. Willinsky R, Taylor S, TerBrugge K, Farb R, 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.
170. *** Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E, on behalf of the NHS R & D Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
171. 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.
172. Flossmann E, Rothwell P: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
173. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.

174. 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.
175. 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.
176. Droste D, Jurgens R, Nabavi D, Schuierer G, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
177. Droste D, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein E: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
178. Droste D, Nabavi D, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ritter M, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
179. 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.
180. *** Nederkoorn P, van der Graaf Y, Hunink M: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: A systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
181. 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.
182. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch C, 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.
183. Ringelstein E, Droste D, Babikian V, Evans D, Grosset D, Kaps M, Markus H, Russell D, Siebler M: International consensus group on microembolus detection. Consensus on microembolus detection by tcd. *Stroke* 1998;29:725-729.
184. Markus H, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
185. Markus H, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler M, Ringelstein E: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection; the caress trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
186. 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.

187. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
188. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
189. Crisostomo R, Garcia M, Tong D: Detection of diffusion-weighted mri abnormalities in patients with transient ischemic attack: Correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
190. Coutts S, Simon J, Eliasziw M, Sohn C, Hill M, Barber P, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott J, Buchan A, Demchuk A: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
191. Redgrave J, Coutts S, Schulz U, Briley D, Rothwell P: 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.
192. Douglas V, Johnston C, Elkins J, Sidney S, Gress D, Johnston GS: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
193. 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.
194. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin t changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
 203. 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.
 204. 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.
 205. 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.
 206. 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.
 207. 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.
 208. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager W, Bulpitt C, de Leeuw P, Dollery C, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien E, Rosenfeld J, Rodicio J, 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.
 209. 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.
 210. *** 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.
211. *** 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.
 212. Black H, Elliott W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White W, Neaton J, Grimm R, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber M, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders R: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
 213. 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.
 214. Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman J, Snapinn S, Harris K, Devereux R: 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.
 215. 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.
 216. 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.
 217. 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.
 218. 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.
 219. 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.
220. *** 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.
 221. *** Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul P: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
 222. 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.
 223. 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.
 224. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
 225. 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.
 226. 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.
 227. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
 228. 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.
 229. Qureshi A, Suri M, Kirmani J, Divani A: Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-76.
 230. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
 231. Ong M, Glantz S: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
 232. 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.
 233. Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M, Conigrave K, Camargo C, Kawachi I, Stampfer M, Willett W, Rimm E: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
 234. 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.
 235. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.

236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
240. 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.
241. He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male us healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
242. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson J, Stefanick M, Wassertheil-Smoller S, Kuller L, LaCroix A, Langer R, Lasser N, Lewis C, Limacher M, Margolis K, Mysiw W, Ockene J, Parker L, Perri M, Phillips L, Prentice R, Robbins J, Rossouw J, Sarto G, Schatz I, Snetselaar L, Stevens V, Tinker L, Trevisan M, Vitolins M, Anderson G, Assaf A, Bassford T, Beresford S, Black H, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix S, Hubbell F, Johnson K, Kotchen J: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
243. Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
244. Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
245. 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.
246. Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
247. 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
248. 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.
249. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan N, Greenland P, Heckbert S, Johnson K, Manson J, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin d supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
 250. Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P, Virtanen M, Albanes D, Huttunen J: 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.
 251. *** Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R, Appel L, Guallar E: Meta-analysis: High-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
 252. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
 253. 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.
 254. 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.
 255. 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.
 256. 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.
 257. *** 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.
 258. Brunner R, 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.
 259. 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.
 260. 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.
 261. 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.
262. 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.
 263. 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.
 264. 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.
 265. Iso H, Hennekens C, Stampfer M, Rexrode K, Colditz G, Speizer F, Willett W, Manson J: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
 266. Bartolucci A, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
 267. *** Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D: 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.
 268. 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.
 269. *** Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol E: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
 270. Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D: 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.
 271. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.
 272. *** 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.
 273. *** Rash A, Downes T, Portner R, Yeo W, Morgan N, Channer K: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in

- octogenarians with atrial fibrillation (waspo). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
274. 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.
 275. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser 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.
 276. 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.
 277. *** Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
 278. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
 279. *** 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.
 280. *** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
 281. 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.
 282. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
 283. 283 The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
 284. 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.
 285. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.
 286. 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.
 287. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result.

- Chin Med J (Engl) 1995;108:710–717.
288. 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.
 289. 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.
 290. 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.
 291. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E: 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.
 292. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener H: 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.
 293. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner 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.
 294. *** Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillesen 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.
 295. *** 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.
 296. 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.
 297. Eidelman R, Hollar D, Hebert P, Lamas G, Hennekens C: Randomized trials of vitamin e in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
 298. *** Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
 299. Wald D, Law M, Morris J: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
 300. Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, Sides E, Wang C, 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.
301. Bonna K, Njolstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
 302. Bazzano L, Reynolds K, Holder K, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
 303. 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.
 304. *** Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
 305. 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.
 306. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
 307. 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.
 308. 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.
 309. 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.
 310. Wahl A, Krumdorf 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.
 311. 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.
 312. *** Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
 313. *** 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.
314. 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.
 315. 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.
 316. 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.
 317. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
 318. *** Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M, Levine S, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch C, Sila C, Jovin T, Romano J: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
 319. *** CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 320. *** 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.
 321. *** 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.
 322. *** Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
 323. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
 324. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
 325. *** Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H: 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.
 326. 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.
 327. 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.
328. 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.
 329. *** 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.
 330. 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.
 331. 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.
 332. 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.
 333. 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.
 334. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
 335. 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, Tattlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
 336. *** 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.
 337. *** 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.
 338. *** Cina CS, Clase CM, Haynes RB: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001081.
 339. *** Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, HJM B, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
 340. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000160.

341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. *** 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. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1660-1671.
345. *** 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.
346. Yadav J, Sholey M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, Bajwa T, Whitlow P, Strickman N, Jaff M, Popma J, Snead D, Cutlip.D.E., Firth B, Ouriel K, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-1501.
347. *** 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.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. 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.
 353. 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.
 354. 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.
 355. *** 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.
 356. *** SSYLVA Study investigators: Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (ssylva): Study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
 357. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
 358. 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.
 359. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
 360. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
 361. 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.
 362. 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.
 363. 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.
 364. 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.
 365. 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.
366. 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.
 367. 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.
 368. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
 369. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
 370. 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.
 371. COSSACS investigators: Cossacs (continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study): Rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
 372. 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.
 373. 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.
 374. 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.
 375. 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.
 376. 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.
 377. 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.
 378. 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.
 379. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
 380. 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.
381. 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.
 382. 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.
 383. 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.
 384. 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.
 385. 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.
 386. *** Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
 387. *** 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.
 388. 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.
 389. 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.
 390. 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.
 391. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Kulkens 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.
 392. 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.
 393. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: Results of the canadian alteplase for stroke effectiveness study (cases). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.

394. 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.
395. *** Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kùlkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne 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.
396. 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.
397. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
398. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyer LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. *** 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.
403. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.
404. (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.
405. 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.
406. 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.
 407. 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.
 408. 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.
 409. IMS investigators: The interventional management of stroke (ims) ii study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
 410. 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.
 411. Brandt T, von Kummer R, Muller Kuppers M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
 412. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, DelZoppo G: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
 413. *** Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
 414. *** 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.
 415. *** International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The international stroke trial (ist): A randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
 416. *** CAST-Collaborative-Group: Cast:Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
 417. 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.
 418. *** 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. *Recommandations 2008 pour la Prise en Charge*

des Infarctus Cérébraux - 124 -

419. *** 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.
420. *** 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.
421. *** 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.
422. *** 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.
423. *** 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.
424. *** 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.
425. *** 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.
426. *** Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.
427. 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.
428. 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.
429. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: Yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
430. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: No. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
431. *** 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.
432. *** 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.
 433. *** 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.
 434. 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.
 435. 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.
 436. 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.
 437. 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.
 438. 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.
 439. 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.
 440. Berezcki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.
 441. 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.
 442. *** Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064
 443. 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.
 444. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
 445. 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.
 446. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ,

- Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser 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.
447. Juttler 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.
448. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: A systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
449. 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.
450. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: Clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
451. 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.
452. 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.
453. 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.
454. *** 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.
455. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
456. *** 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.
457. *** 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.
458. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: A systematic

- review. *JAMA* 2006;296:974-984.
459. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: A systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
 460. 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.
 461. 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.
 462. 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.
 463. 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.
 464. 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.
 465. 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.
 466. 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.
 467. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
 468. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
 469. *** 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.
 470. 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.
 471. 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.
 472. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
 473. Gerberding JL: Hospital-onset infections: A patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
 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.
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. Thomas LH, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton CJ, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
478. 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.
479. 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.
480. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
481. 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.
482. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
483. 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.
484. 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.
485. 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.
486. 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.
487. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: Observational data from the food trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
488. *** 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.
489. 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.

490. 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.
491. 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.
492. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: Psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
493. WHO: International classification of functioning disability and health: Geneva World Health Organisation, 2001,
494. Langhorne P, Dennis MS: Stroke units, an evidence based approach. London, BMJ Publishing group, 1998.
495. 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.
496. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
497. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
498. 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.
499. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: A randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
500. *** Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: Systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
501. 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.
502. Barbay S, Plautz E, Friel K, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo R: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
503. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
504. 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.
505. 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.
506. 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.
507. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
508. 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.
509. *** 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005952.
510. *** 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.
511. *** Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: More is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
512. *** 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.
513. 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.
514. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
515. 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.
516. *** 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.
517. *** 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.
518. *** 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.
519. *** Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
520. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.

521. 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.
522. 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.
523. 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.
524. *** 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.
525. *** Walker M, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorn P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman J, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
526. 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.
527. Bath PM, Bath FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000323.
528. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: A controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
529. 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.
530. *** Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
531. *** Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
532. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: A meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
533. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
534. 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.

535. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
536. *** Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: Results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
537. 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.
538. *** Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
539. 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.
540. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
541. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
542. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
543. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
544. 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.
545. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
546. 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.
547. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: Findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
548. 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.
549. 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.
550. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
551. 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.
552. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: A case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.

553. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
554. 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.
555. *** 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.
556. *** Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: A systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
557. *** 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.
558. *** Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
559. *** House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
560. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: A prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
561. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: Contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
562. *** Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: A systematic cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
563. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
564. *** 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.
565. *** Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
566. 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.
567. 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.
568. 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.

569. 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.
570. 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.
571. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
572. 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.
573. 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.
574. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: A comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
575. 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.
576. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
577. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
578. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
579. 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.
580. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
581. Schmidt J, Drew-Cates J, Dombovy M: Severe disability after stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
582. 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.
583. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.

584. Ringleb PA, Hacke W: [stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. Space study results]. Nervenarzt 2007;78:1130-1137.

邹晰颖¹ 高山² 黄家星³

1 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科

2 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院神经内科

3 香港中文大学威尔斯亲王医院内科与治疗学系