

Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van ischemische beroerte en transient ischemische aanvallen

Versie 2008 met aanpassingen januari 2009

De "European Stroke Organization (ESO) Executive Committee" en de "ESO Writing Committee"

Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Marie-Germaine Bousser, Paris, France; Gary Ford, Newcastle, UK; Philip Bath, Nottingham, UK; Michael Brainin, Krems, Austria; Valeria Caso, Perugia, Italy; Álvaro Cervera, Barcelona, Spain; Angel Chamorro, Barcelona, Spain; Charlotte Cordonnier, Lille, France; László Csiba, Debrecen, Hungary; Antoni Davalos, Barcelona, Spain; Hans-Christoph Diener, Essen, Germany; José Ferro, Lisbon, Portugal; Werner Hacke, Heidelberg, Germany; Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finland; Peter Langhorne, Glasgow, UK; Kennedy Lees, Glasgow, UK; Didier Leys, Lille, France; Jan Lodder, Maastricht, The Netherlands; Hugh S. Markus, London, UK; Jean-Louis Mas, Paris, France; Heinrich P. Mattle, Bern, Switzerland; Keith Muir, Glasgow, UK; Bo Norrving, Lund, Sweden; Victor Obach, Barcelona, Spain; Stefano Paolucci, Rome, Italy; E. Bernd Ringelstein, Münster, Germany; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germany; Juhani Sivenius, Kuopio, Finland; Veronika Skvortsova, Moscow, Russia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Sweden; Lars Thomassen, Bergen, Norway; Danilo Toni, Rome, Italy; Rüdiger von Kummer, Dresden, Germany; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Sweden; Marion F. Walker, Nottingham, UK; Joanna Wardlaw, Edinburgh, UK

Correspondentie adres:

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

Sleutelwoorden:

Guidelines (richtlijnen), Stroke (beroerte), Prevention (preventie), Education (opleiding), Stroke Unit (beroertezorgeenheid), Imaging (beeldvorming), Acute Treatment (acute behandeling), Rehabilitation (revalidatie)

Verklarende woordenlijst

ADC	apparent diffusion coefficient
ADL	activiteiten van het dagelijks leven
AF	atriale fibrillatie
AR	absoluut risico
BP	bloeddruk
CAS	arteria carotis stenting
CEA	carotisendarteriectomie
CE-MRA	MR angiographie met contrastmiddel
CI	confidentie interval
CSF	cerebraalspinaal vocht
CT	computer tomografie
CTA	angiografie met computer tomografie
CV	cardiovasculair
DSA	digitale subtractie angiografie
DVT	diep veneuze trombose
DWI	diffusie-gewogen beeldvorming
ECG	electrocardiografie
ED	departement spoedeisende zorgen
EEG	electroencephalografie
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMS	dienst urgente zorgverlening
ESO	European Stroke Organisation
EUSI	European Stroke Initiative
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GCP	good clinical practice
HR	hazard ratio
ICA	arteria carotis interna
ICP	Intracraniele druk
INR	international normalized ratio
iv	intraveneus

LDL	low density lipoprotein
MCA	arteria cerebri media
MI	myocard infarct
MRA	magnetische resonantie angiografie
MRI	magnetische resonantie beeldvorming
mRS	modified Rankin score
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NG	nasogastrisch
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH	numbers needed to harm
NNT	numbers needed to treat
OSA	obstructief slaap apnee
OR	odds ratio
OT	ergotherapie
PE	longembolen
PEG	percutane enterale gastrostomie
PFO	patent foramen ovale
pUK	pro-urokinase
QTc	heart rate corrected QT interval
RCT	gerandomiseerde klinische proef
RR	relatief risico
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SLT	logopedische behandeling
SSRI	selectieve serotonin reuptake remmer
TCD	transcraniele Doppler
TOE	transoesophageaal echocardiography
TIA	transient ischemische aanval
TTE	transthoracale echocardiografy
UFH	ongefractioneerde heparin

Voorwoord

Dit artikel is een update van de aanbevelingen van de European Stroke Initiative (EUSI) voor het beleid bij beroerte. Deze richtlijnen werden voor het eerst gepubliceerd in 2000 en werden vervolgens vertaald naar enkele andere talen waaronder het Spaans, het Portugees, het Italiaans, het Duits, Grieks, Turks, Litouws, Pools, Russisch en Mandarijns. Een eerste update van deze aanbevelingen verscheen in 2003. In 2006 bepaalde de EUSI dat een grotere groep auteurs de volgende update zou moeten voorbereiden. Inmiddels was er een nieuwe vereniging opgericht, de European Stroke Organisation, en deze vereniging nam de taak over om de aanbevelingen te vernieuwen. De nieuwe aanbevelingen zijn aldus voorbereid door leden van de EUSI Recommendations Writing Committee en de ESO (zie appendix). De leden van de Writing Group kwamen in december 2007 gedurende 3 dagen bijeen in Heidelberg om de nieuwe aanbevelingen vast te stellen. De leden van de Writing group werden verdeeld in 6 groepen die de verschillende onderwerpen behandelden. Iedere groep had 2 voorzitters en bestond uit maximaal 5 extra experts. Om belangenconflicten te vermijden had niemand van de voorzitters een belangrijke bijdrage geleverd tot de klinische trials of studies die in hun groep werd besproken. Bovendien heeft de editor van het tijdschrift een gedetailleerd formulier waarin mogelijke belangenverstrengelingen worden gemeld in zijn bezit en is er een kopie hiervan toegevoegd aan de elektronische versie van het artikel. Omwille van het groot aantal auteurs is dit formulier niet toegevoegd aan de geschreven versie van dit artikel.

Deze richtlijnen bespreken zowel de ischemisch beroerte als TIA's die tegenwoordig als één entiteit worden beschouwd. Indien er verschillen zijn in de aanbevelingen voor TIA of CVA zal dit uitdrukkelijk gemeld worden; in het andere geval zijn de aanbevelingen van toepassing op zowel TIA als CVA. Richtlijnen voor intracerebrale bloeding en subarachnoïdale bloedingen zijn beschikbaar of in voorbereiding. De soort en de graad van bewijs werden gedefinieerd volgens de criteria van de European Federation of Neurological Societies (Tabel 1 & 2) Het manuscript handelt over het beleid in urgentie en het verwijzbeleid, de algemene behandeling van beroerte, de specifieke behandeling inclusief het acute beleid, het beleid bij complicaties en de revalidatie.

Veranderingen in de richtlijnen die in de toekomst noodzakelijk worden door het verschijnen van nieuw wetenschappelijk bewijs zullen op continue basis worden

geïncorporeerd in de online versie van de aanbevelingen (eso-stroke.org). De lezer wordt geadviseerd om de online versie te raadplegen bij het maken van belangrijke therapeutische beslissingen.

Inleiding

Beroertes behoren wereldwijd tot de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit [4]. Tussen Oost en West Europa zijn er grote verschillen in incidentie, prevalentie en mortaliteit. Dit wordt toegeschreven aan verschillen in risicofactoren zoals een hogere frequentie van hypertensie en andere risicofactoren. Waarschijnlijk komen hierdoor meer ernstige beroertes in Oost-Europa voor [5]. Belangrijke regionale variaties werden ook in West-Europa gevonden. Beroerte is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en van langdurige handicap in Europa, en demografische veranderingen zullen leiden tot een toename van zowel de incidentie als de prevalentie van beroerte. Beroerte is ook de tweede meest frequente oorzaak van dementie, de belangrijkste oorzaak van epilepsie bij bejaarden, en een frequente oorzaak van depressie [6, 7].

In de afgelopen 10 jaar werden reeds meerdere richtlijnen en aanbevelingen voor het beleid bij beroerte of voor specifieke aspecten van beroertezorg gepubliceerd [2, 8-18]. Onlangs nog legde de aangepaste Verklaring van Helsinborg de nadruk op de noodzaak van standaarden voor de zorg van patiënten met een beroerte en op onderzoeksprioriteiten in Europa [19]. In de toekomst zal de World Stroke Organisation met ondersteuning van de ESO en andere nationale en regionale verenigingen die zich inspannen voor de kwaliteit van zorg voor patiënten met een beroerte, zich toeleggen op de globale harmonisatie van de richtlijnen voor beroerte.

Publieke aandacht en ontwikkeling

Aanbevelingen

- Voorlichtingsprogramma's om de bevolking beter vertrouwd te maken met alle aspecten van een beroerte worden aanbevolen (klasse II, niveau B).
- Voorlichtingsprogramma's om medici en paramedici beter vertrouwd te maken met alle aspecten van een beroerte worden aanbevolen (Klasse II, niveau B).

Het 'time is brain' concept betekend dat de behandeling van beroerte moet beschouwd worden als een spoedgeval. Daarom zou het voornaamste doel in de pre-ziekenhuisfase van de acute behandeling van beroerte het vermijden van tijdverlies moeten zijn. Dit heeft verstrekkende implicaties in termen van herkenning van klachten en symptomen door de patiënt, verwanten of omstanders, maar ook voor de wijze waarop het eerste medische onderzoek dient plaats te vinden en de wijze van transport naar het ziekenhuis.

Tijdverlies in de behandeling van acute beroerte werd geïdentificeerd op verschillende niveaus (20):

- Op het niveau van de bevolking, door het niet herkennen van symptomen van beroerte en ten gevolge daarvan het uitblijven van een oproep om spoedeisende hulp.
- Op het niveau van de spoedeisende hulp en de artsen die daar werken, door het ontbreken van prioriteit van transport van patiënten met een beroerte.
- Op het niveau van het ziekenhuis, door tijdverlies bij beeldvorming en onvoldoende efficiënte behandeling.

Er wordt een groot deel van de tijd verloren buiten het ziekenhuis (21):

Voor patiënten met een beroerte in een Portugees universitair ziekenhuis was dit verantwoordelijk voor 82% van het uitstel in de behandeling (22):

Studies die demografische, sociale, culturele, gedrags- en andere klinische factoren associëren met een langere pre-ziekenhuistijd kunnen doelen identificeren voor voorlichtingscampagnes (23, 24).

Het interval van de eerste symptomen tot de eerste oproep om medische hulp is het voornaamste deel van het uitstel in de pre-ziekenhuisfase (25-28)

De voornaamste redenen voor vertraging bij het zoeken van medische hulp zijn onder andere de beperkte bekendheid met symptomen van beroerte en de herkenning van hun ernst, maar ook de ontkenning van de ziekte en de hoop dat de symptomen spontaan zullen verdwijnen. Dit suggereert dat voorlichten van de bevolking om symptomen van een beroerte te herkennen en het veranderen van de houding van mensen ten opzichte van een acute beroerte het uitstel tussen het optreden van een beroerte en de opvang op de spoedeisende hulp kan verkorten.

Medische aandacht wordt zelden gezocht door de patiënt: in vele gevallen wordt het contact initieel gelegd door een familielid (28-30).

Informatie en voorlichtingsinitiatieven zouden daarom moeten gericht zijn op personen met een hoog risico op beroerte en zijn/haar naaste omgeving.

De vertrouwdheid met een beroerte hangt af van demografische en socioculturele factoren en van persoonlijke medische kennis. De kennis van symptomen van een beroerte varieert zeer sterk, afhankelijk van de symptomen en is afhankelijk van de manier waarop de vragen worden gesteld. (open vragen versus multiple choice vragen) (31,32).

Terwijl de meeste mensen weten dat een beroerte een spoedgeval is en dat ze onmiddellijk medische hulp zouden moeten zoeken, zouden in werkelijkheid slechts 50% met spoed medische hulp inschakelen. In vele gevallen is het eerste contact een familielid of een huisarts; in sommige studies worden tussen 45 en 48% van de patiënten verwezen via een huisarts (29, 33-36).

De meeste studies tonen dat ongeveer 33-50% van de patiënten hun symptomen als een beroerte herkennen. Er zijn belangrijke discrepanties tussen de theoretische kennis van een beroerte en een reactie in geval van een acute beroerte. Sommige studies hebben aangetoond dat patiënten met een betere kennis van de symptomen van een beroerte niet altijd vroeger in het ziekenhuis aankomen. De meest frequent gebruikte bronnen voor informatie over een beroerte zijn de media (37-39) en vrienden en verwanten die kennis van beroerte hebben: slechts zelden wordt de informatie verkregen via huisartsen of boeken (40-44). De bronnen variëren sterk met de leeftijd: ouderen personen betrekken hun informatie voornamelijk uit gezondheidscampagnes of hun eigen huisarts, terwijl jongere personen hun informatie meestal verkrijgen via de televisie (38-40).

Interventiestudies hebben het effect van voorlichting op de kennis van beroerte onderzocht. Acht niet-gerandomiseerde studies hebben de impact van voorlichtingscampagnes op de pre-ziekenhuistijd of het gebruik van thrombolysen onderzocht (45-52). In zes studies was de interventie een gecombineerd voorlichtingsprogramma gericht op het grote publiek, paramedici en gezondheidswerkers, terwijl in twee studies de voorlichting enkel gericht was naar de algemene bevolking. Enkel het TLL Temple Foundation Stroke Project heeft een controlegroep geïnccludeerd (50,51). Alle studies hadden een pre-post opzet. Gebruik van thrombolysen nam toe na voorlichting in de interventiegroep van de TLL-studie, maar slechts voor ongeveer zes maanden na het einde van de interventie (51). Dit suggereert dat voorlichting van het publiek voortdurend moet volgehouden worden om de gevoeligheid voor beroerte in de algemene bevolking te behouden.

Voorlichting moet ook gericht worden naar medici en paramedici om de nauwkeurigheid waarmee een beroerte wordt geïdentificeerd te verbeteren en de snelheid waarmee de patiënt naar het ziekenhuis wordt gebracht te verhogen (53). Voorlichting van paramedici verhoogt de kennis over beroerte, de klinische en de communicatie vaardigheden en vermindert het uitstel in de pre-ziekenhuisfase (54).

Voorlichting van geneeskundestudenten in basiskennis van beroerte in hun eerste jaar geneeskunde opleiding werd geassocieerd met een relatief hoog behoud van deze kennis (55). De waarde van postgraduate training wordt algemeen aanvaard maar trainingsprogramma's voor specialisten zijn nog steeds zeer heterogeen in Europa. Om zulke heterogeniteit te voorkomen en om het aantal artsen gespecialiseerd in behandeling van beroerte te verhogen, hebben sommige landen (bijv. Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk) een nationaal curriculum ontwikkeld en in de praktijk gebracht. Andere landen concentreren zich daarentegen op de training van neurologen. Met het oog op de harmonisatie van deze trainingsprogramma's wordt een Europees masterprogramma voor geneeskunde gericht op beroerte (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/stroke-medicine/index.php>) en jaarlijkse beroerte zomerscholen (<http://www.eso-stroke.org>) opgericht.

Verwijsbeleid en transfer van patiënten

Aanbevelingen

- Er wordt aanbevolen om onmiddellijk contact op te nemen met de spoeddiensten en met voorrang de spoeddiensten naar de patiënt te sturen (Klasse II, graad B)
- Er wordt aanbevolen dat de ambulance op voorhand de patiënt aanmeldt bij het ontvangende ziekenhuis (Klasse III, graad B)
- Patiënten bij wie een beroerte vermoed wordt, moeten zonder uitstel worden verwezen naar het meest nabij gelegen medisch centrum met een stroke unit waar hyperacute behandelingen kunnen worden uitgevoerd (Klasse III, Graad B)
- Er wordt aanbevolen dat gezondheidsmedewerkers en ambulancepersoneel getraind worden om een beroerte te herkennen door eenvoudige instrumenten als de Face Arm Speech Test (Klasse IV, GCP)
- Er wordt aanbevolen dat triage, klinische evaluatie, laboratoriumonderzoek, beeldvorming, en behandelingen met spoed gebeuren in het ziekenhuis (Klasse III, Graad B)
- In verafgelegen of landelijke gebieden kan helikopter transfer overwogen worden om de toegang tot behandeling te verbeteren (Klasse III, Graad C)
- Er wordt aanbevolen dat het gebruik van telegeneeskunde wordt overwogen in verafgelegen of landelijke gebieden om de toegang tot behandeling te verbeteren (Klasse II, Graad B)
- Er wordt aanbevolen dat patiënten met een vermoeden van TIA zonder uitstel worden verwezen naar een TIA kliniek of naar een medisch centrum met een stroke unit waar evaluatie door een expert terzake kan uitgevoerd worden en onmiddellijke behandeling kan gestart worden (Klasse III, graad B)

Succesvolle zorg voor slachtoffers van een beroerte begint met het besef dat een beroerte een urgentie is zoals een hartinfarct of trauma, zowel bij leken, als bij medici en paramedici. In de praktijk echter krijgt de meerderheid van de patiënten met een acute

ischemische beroerte geen behandeling met recombinante tissue plasminogen activator omdat ze het ziekenhuis niet vroeg genoeg bereiken.

Spoedzorg van het slachtoffer van een beroerte hangt af van een ketenzorg die in 4 stappen verloopt:

- Snelle herkenning van, en reactie op symptomen van beroerte of TIA
- Onmiddellijk contact met de spoeddiensten en met voorrang doorsturen van de spoeddiensten
- Transport met voorrang en inlichten van het ontvangende ziekenhuis
- Onmiddellijke triage, klinische evaluatie, laboratoriumonderzoek, beeldvorming, en behandelingen in het ziekenhuis

Zodra symptomen van een beroerte worden vermoed, moeten patiënten of hun naasten de spoeddiensten inlichten. De spoeddienst dient te beschikken over een elektronisch gevalideerd algoritme met vragen om de diagnose van beroerte te stellen tijdens het telefoongesprek. De medewerkers van de ambulance en paramedici moeten de diagnose van een beroerte kunnen stellen aan de hand van een eenvoudige test zoals de Face-Arm-Speech test. Ze moeten in staat zijn om vroegtijdige complicaties zoals braken, convulsies, verminderd bewustzijn en hemodynamische instabiliteit te herkennen en op te vangen.

Patiënten bij wie een beroerte vermoed wordt, moeten zonder uitstel getransporteerd worden naar het meest nabije ziekenhuis dat een stroke unit heeft waar ultrasnelle behandeling kan uitgevoerd worden. Patienten bij wie de symptomen minder dan 3 uur geleden begonnen zijn moeten voorrang krijgen bij evaluatie en transport. In iedere regio, moet er een netwerk van stroke units, of als stroke units niet voorhanden zijn, medische centra zijn waar georganiseerde beroertezorg mogelijk is. Het bestaan van dit netwerk moet publiek gemaakt worden naar de algemene bevolking, professionelen in de gezondheidszorg en de diensten die verantwoordelijk zijn voor urgent transport.

Als een arts een telefoon krijgt van een patiënt bij wie een beroerte vermoed wordt, moet hij of zij urgent transport aanbevelen of organiseren, liefst met een ambulance, naar het meest nabije ziekenhuis waar acute stroke zorg wordt uitgevoerd en waar zeer vroegtijdige therapie kan worden toegepast. Het personeel van de ambulance moet op voorhand de stroke unit contacteren en de toestand van de patiënt beschrijven. Het wordt

aanbevolen dat naasten die de medische voorgeschiedenis kennen of het juiste begintijdstip kunnen beschrijven meekomen met de patiënt.

Slechts weinig interventionele studies hebben nagegaan of een vermindering van de duur tussen het begin van de symptomen en de aankomst in het ziekenhuis toelaat om een groter aantal patiënten een ultrasnelle behandeling aan te bieden. De meeste van dergelijke studies hebben gebruik gemaakt van een ontwerp voor-en-na interventie, waren niet gerandomiseerd, noch gemaskeerd wat betreft de interventie of de evaluatie van de klinische uitkomst, en misten een gelijktijdige controlegroep [23,53]. De types van interventies omvatten voorlichtings- en trainingsprogramma's, helikopter transfer, telegeneeskunde en herorganiseren van pre-hospitaal en in-hospitaal protocollen voor patiënten met een acute beroerte.

De snelste manier van verwijzing is rechtstreeks naar de spoedgevallendienst gebracht te worden door de ambulance of de medische urgentie diensten [28,53,63-65]. In afgelegen en landelijke streken kan helikopter transport de tijd tussen doorverwijzing en aankomst in het ziekenhuis inkorten [66,67], alsook de kans verhogen op een behandeling met thrombolysie [68]. In gemengde landelijke en stedelijke gebieden kan men afstanden door de lucht en over de grond vergelijken aan de hand van eenvoudige regels [69]. Geen enkele studie heeft lucht- met grondtransport vergeleken specifiek voor beroerte patiënten. In één enkele studie, met overwegend traumapatiënten, bleek transport over de grond door ziekenwagens sneller te zijn voor afstanden onder de 10 mijlen (≈ 16 km), zelfs met zeer korte opstijgtijden voor luchttransport. Enkel voor afstanden boven de 45 mijlen (≈ 72 km) was luchttransport sneller [70]. Eén economische studie toonde aan dat helikopter transfer van patiënten met een vermoeden van acute beroerte met het oog op thrombolysie kosten effectief is [71].

Telegeneeskunde, door middel van een bidirectionele videoconferentie, om gezondheidsdiensten aan te bieden of om personeel van gezondheidsdiensten op afstand bij te staan, is een haalbare, gevalideerde en betrouwbare manier om thrombolysie te bevorderen in afgelegen of landelijke hospitalen, waar transport over de grond of door de lucht binnen de vereiste termijnen niet mogelijk is. De kwaliteit van de behandeling, het percentage verwikkelingen, en de uitkomst op korte en lange termijn zijn gelijkaardig voor acute beroerte patiënten behandeld met rtPA via een telegeneeskunde consultatie in een lokaal ziekenhuis en deze behandeld in een academisch centrum [72-81].

Het activeren van een stroke code, onder vorm van speciale infrastructuur om onmiddellijk de neuroloog van de stroke unit op te roepen en prioritair transport naar dit centrum, is een effectieve manier om het percentage patiënten behandeld door thrombolysie op te voeren, en om de pre-hospitaal termijnen in te korten [82, 83].

Recente bevolkings- en hospitaalstudies hebben aangetoond dat het risico op beroerte, onmiddellijk na een TIA, zeer hoog is [6,84]. Observatiestudies hebben aangetoond dat een dringend onderzoek in een TIA kliniek en een onmiddellijk opstarten van een behandeling het risico op een beroerte na TIA vermindert [85,86]. Dit onderstreept de noodzaak om TIA patiënten dringend door te verwijzen voor gespecialiseerd onderzoek en onmiddellijke behandeling.

Beleid op de spoedeisende hulp

Aanbevelingen

- Er wordt aanbevolen om pre- en in-hospitaal zorgpaden en systemen te organiseren voor acute beroerte patiënten (Klasse III, graad C).
- Het wordt aanbevolen aanvullend onderzoek te verrichten, zoals uitgewerkt in tabel 3 (Klasse IV, GCP).

In-hospitaal vertraging kan tot 16% uitmaken van het totale tijdsverlies tussen begin van de beroerte en het verrichten van de computer tomographie (CT) [22]. Oorzaken van in-hospitaal tijdsverlies zijn:

- het niet herkennen van een beroerte als medische urgentie
- inefficiënt transport binnen het ziekenhuis
- dralen bij de medische beoordeling
- dralen bij de beeldvorming
- onzekerheid wat het toedienen van thrombolyse betreft [20,21,24]

Beroerte zorgpaden kunnen er toe bijdragen om zorg meer doeltreffend te organiseren, hoewel een meta-analyse [87] de veralgemeende toepassing ervan niet ondersteunt. Dergelijke zorgpaden kunnen vertraging beperken in de deur-medische afdeling tijd, deur-beeldvorming tijd [88,89], deur-naald tijd [89] en wanneer van toepassing deur-arteriografie tijd.

Acute beroerte zorg moet de medische urgentiediensten, de staf van de spoedeisende hulp afdeling en de specialisten in beroertezorg integreren. Communicatie en samenwerking tussen de medische urgentiediensten, de staf van de spoedeisende hulp afdeling, radiologen, klinisch laboratorium en neurologen zijn belangrijk om snel de behandeling toe te dienen [90,92]. Integreren van de medische urgentiediensten en de staf van de spoedeisende hulp afdeling bleek het gebruik van thrombolyse te verhogen [93]. Ziekenhuizen waar de patiënt niet rechtsreeks op de stroke unit opgenomen wordt moeten een systeem invoeren om het acute beroerte team zo snel mogelijk te waarschuwen. Het

is aangetoond dat het routine matig waarschuwen van spoedgevallen of beroertezorg artsen nog tijdens het transport gepaard gaat met een verminderd tijdsverlies binnen het ziekenhuis [82,94-96], een toegenomen gebruik van thrombolysen [93,94], een verminderde hospitalisatieduur [96] en een verminderd in-hospitaal overlijden [93].

Een instrument om een beroerte te herkennen met een hoge diagnostische nauwkeurigheid is vereist voor een snelle triage [97]; andere aandoeningen die zich klinisch als een beroerte voordoen zoals migraine en epilepsie kunnen problemen stellen [98,99]. Instrumenten om een beroerte te herkennen zoals de Face-Arm-Speech-Test en de Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) kunnen bijdragen tot een correct herkennen van een beroerte door het personeel op de afdeling spoedeisende hulp [60,98,100].

Een neuroloog of beroertezorg arts moet betrokken zijn in de acute zorgverlening aan beroerte patiënten en dient aanwezig te zijn op de dienst spoedeisende hulp [99]. Twee studies in de VS vergeleken behandeling door een neuroloog met deze door een niet-neuroloog. Neurologen bleken meer en duurder onderzoek te aan te vragen, maar hun patiënten hadden een lagere in-hospitaal mortaliteit, een lagere 90 dagen mortaliteit en waren minder afhankelijk bij ontslag [101,102]. Dit is mogelijks niet het geval in andere landen zoals het Verenigd Koninkrijk, waar de meeste beroertezorg artsen geen neuroloog zijn, maar toch zeer onderlegd in de opvang van patiënten met TIA of een beroerte.

Het herorganiseren van afdelingen beroertezorg kan helpen om knelpunten en onnodig in-hospitaal transport te vermijden. De dienst cerebrale beeldvorming dient best opgesteld te worden in of vlakbij de afdeling beroertezorg of de afdeling spoedeisende hulp, en patiënten met een beroerte dienen voorrang te krijgen [90]. De neuroradiologen dienen zo vroeg mogelijk op de hoogte gebracht te worden [90]. In een Finse studie werden de in-hospitaal vertragingen aanzienlijk verminderd door de CT-scan vlakbij de dienst spoedeisende hulp op te stellen en door een waarschuwingssysteem te implementeren [95]. Thrombolysen dient in het CT lokaal of vlakbij opgestart te worden. Tenslotte dient een arteriografiezaal vlot toegankelijk te zijn indien een endovasculaire behandeling vereist is.

Geschreven zorgprotocollen voor patiënten met een acute beroerte moeten voorhanden zijn; centra met dergelijke protocollen bleken hogere thrombolysen ratio's te hebben [93]. Het implementeren van een strategie om continu de kwaliteit te verbeteren kan eveneens

de in-hospitaal vertragingen doen afnemen [81,103]. Referentiepunten moeten bepaald en gemeten worden voor individuele instellingen, en werden onlangs ontwikkeld voor regionale netwerken en landen. Als minimale vereiste dienen deur-beeldvorming en deurnaal tijden gemeten te worden.

Slechts een minderheid van de beroerte patiënten verkeren in een onmiddellijk levensbedreigende situatie, maar een aanzienlijk aantal heeft fysiologische afwijkingen of comorbiditeiten. Men dient vroegtijdig symptomen en tekens te herkennen die latere verwickelingen voorspellen zoals een ruimte-innemend infarct, een bloeding, of een recidief CVA, en medische problemen zoals een hypertensieve crisis, een gelijktijdig hartinfarct, een aspiratiepneumonie, of hart- of nierfalen. De ernst van de beroerte dient beoordeeld te worden door een getrainde staf aan de hand van de National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [104].

Een eerste onderzoek dient te omvatten:

- observatie van ademhaling en longfunctie
- vroege tekens van dysfagie, bij voorkeur aan de hand van een gevalideerde beoordelingsvorm.
- evaluatie van gelijktijdig hartlijden
- meten van bloeddruk (BD) en pols
- bepalen van arteriële zuurstof saturatie door middel van infrarood pols oxymetrie zo beschikbaar

Er dienen tevens bloedstalen genomen te worden voor klinische biochemie, glycemie, stollings- en hematologisch onderzoek, er moet een veneuze lijn geplaatst worden. Het onderzoek dient aangevuld te worden door een medische voorgeschiedenis met inbegrip van risicofactoren voor beroerte en hartziekten, medicatie, aandoeningen die voorbeschikken tot bloedingscomplicaties, en merkers voor andere aandoeningen die zich klinisch als een beroerte voordoen. Een voorgeschiedenis van drug gebruik, orale contraceptiva, infecties, trauma, of migraine kan belangrijke aanwijzingen geven, vooral bij jonge patiënten.

Beroertezorgtraject en beroertezorgeenheden

Aanbevelingen

- Het verdient aanbeveling dat alle patiënten met een beroerte behandeld worden op een specialistische afdeling (stroke unit) (Klasse I, Niveau A)
- Het verdient aanbeveling dat gezondheidszorgsystemen er voor zorgen dat patiënten in de acute fase van een beroerte toegang hebben tot hoogtechnologische medische en heelkundige zorg voor patiënten met een beroerte wanneer dat noodzakelijk is. (Klasse III, Niveau B)
- De ontwikkeling van klinische netwerken, met inbegrip van telegeneeskunde wordt aangeraden om de toegankelijkheid van hoogtechnologische, gespecialiseerde zorg voor patiënten met een beroerte uit te breiden. (Klasse II, Niveau B)

Voorzieningen voor een beroertezorgtraject (Stroke Services)

Alle patiënten met een acute beroerte hebben recht op specialistische, multidisciplinaire zorg die uitgevoerd wordt op een stroke unit. Geselecteerde patiënten hebben daarbij recht op bijkomende hoogtechnologische interventies. Gezondheidszorgsystemen moeten de infrastructuur faciliteren om deze interventies te kunnen aanbieden aan alle patiënten die ze nodig hebben: de enige reden om patiënten niet op een stroke unit te behandelen is dat hun (premorbid) conditie een actieve behandeling zinloos maakt.

Recent gepubliceerde consensus teksten [11, 106] hebben de rol van primaire en secundaire centra voor de zorg van patiënten met een beroerte gedefinieerd (tabel 4).

Primaire beroertezorg centra worden gedefinieerd als centra met voldoende staf, infrastructuur, expertise en zorgprogramma's om een adequate diagnose en behandeling voor de meeste patiënten met een beroerte mogelijk te maken. Sommige patiënten met zeldzame aandoeningen, complexe beroertes of multi-orgaan aantasting vereisen meer gespecialiseerde zorg en andere middelen die niet steeds in een primair centrum voor handen zijn.

Secundaire centra voor de zorg voor patiënten met een beroerte worden gedefinieerd als centra die in staat zijn om een adequate diagnose en behandeling in te stellen voor de meeste patiënten met een beroerte en die tevens hoogtechnologische medische en heelkundige zorg aanbieden (nieuwe diagnostische en revalidatie methodes, gespecialiseerd onderzoek, automatische monitoring van multiple fysiologische parameters, interventionele radiologie, vaatchirurgie, neurochirurgie).

De organisatie van klinische netwerken die telegeneeskunde gebruiken wordt aangeraden om behandelopties die anders niet vlot beschikbaar zijn in verder afgelegen ziekenhuizen te vergemakkelijken. Toediening van rtPA tijdens een telegeneeskunde consultatie is haalbaar en veilig [107]. Klinische netwerken die telegeneeskunde gebruiken slagen erin om trombolysen aan te bieden aan een grotere proportie van de populatie en om een betere beroertezorg aan te bieden [80, 108] met een betere klinische uitkomst [80].

Zorg op een Beroertezorgeenheid (Stroke Unit)

Een geactualiseerd, systematisch overzicht heeft bevestigd dat in vergelijking met behandeling op een niet gespecialiseerde verpleegafdeling, behandeling op een stroke unit, een significant lagere mortaliteit (3% ARR) heeft. Van de overlevenden blijft een significant kleiner aantal patiënten afhankelijk (5% meer onafhankelijke patiënten) en hebben minder patiënten behoefte aan geïnstitutionaliseerde zorg (2% reductie). Zowel mannen als vrouwen, onafhankelijk van de leeftijd, het beroerte subtype of de ernst van de beroerte blijken voordeel van een behandeling op een stroke unit te ondervinden [61, 109]. Deze resultaten zijn bevestigd in grote observationele studies van de dagelijkse praktijk [110–112]. Hoewel zorg op een stroke unit duurder is dan behandeling op een algemene neurologische of interne afdeling, vermindert zorg op een stroke unit de kosten van de post-acute hospitalisatie [113, 114] en is daardoor netto kosteneffectief [115–118].

Een stroke unit bestaat uit een afdeling in het ziekenhuis waar exclusief of bijna exclusief patiënten met een beroerte worden verzorgd en die bemand wordt door een gespecialiseerd, multidisciplinair team [61]. De kerndisciplines van het team zijn neurologen, revalidatieartsen, verpleegkundigen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten en maatschappelijk werkenden [119]. Het multidisciplinaire team moet door

geregelde besprekingen het zorgplan van de patiënt coördineren. Opleidings- en trainingsprogramma's voor de staf moet worden geregeld [119].

De typische componenten van zorg voor de patiënt met een beroerte in de vermelde klinische proeven waren [119]:

- Medisch onderzoek en diagnose met inbegrip van beeldvorming (CT, MRI) en vroegtijdig inschatten van de behoefte aan verpleegkundige zorgen en therapie
- Vroegtijdige behandeling, bestaande uit vroegtijdige mobilisatie, preventie van complicaties en behandeling van hypoxie, hyperglycemie, temperatuursverhoging en dehydratatie
- Gespecialiseerde revalidatie, inclusief gecoördineerde, multidisciplinaire zorg door een team met vroegtijdige inschatting van de noodzakelijke zorg bij en na ontslag uit het ziekenhuis

Zowel de primaire als de secundaire stroke unit kan acuut patiënten opnemen en de zorg gedurende verschillende dagen voortzetten.

Revalidatie eenheden nemen patiënten op 1 à 2 weken na de beroerte en zetten de revalidatie voort, indien nodig, gedurende verschillende weken. De meeste bewijs voor de effectiviteit is verworven op stroke units van het secundaire type en revalidatie-eenheden [61, 120]. Mobiele beroertezorg teams, die beroertezorg aanbieden (diagnostiek en behandeling) op meerdere afdelingen in een ziekenhuis beïnvloeden de uitkomst voor de patiënt waarschijnlijk niet en kunnen daarom niet worden aangeraden [121]. Mobiele beroertezorg teams werken meestal in ziekenhuizen waar een stroke unit niet beschikbaar is.

De stroke unit moet voldoende groot zijn om gespecialiseerde, multidisciplinaire zorg gedurende de gehele duur van de opname mogelijk te maken. Kleinere ziekenhuizen kunnen dit realiseren binnen een enkele afdeling maar grotere ziekenhuizen kunnen acute - en revalidatie-eenheid mogelijk integreren in een overkoepelend zorgpad.

Diagnostiek

Diagnostische beeldvorming

Aanbevelingen

- Bij patiënten bij wie een TIA of beroerte wordt vermoed wordt geadviseerd om een CT (klasse I) van de hersenen of een MRI van de hersenen (Klasse II) uit te voeren (Niveau A)
- Indien MRI wordt gemaakt, wordt aangeraden om ook Diffusie-gewogen opnames (DWI) en T2*-gewogen gradiënt echo opnames te maken (Klasse II, niveau A)
- Bij patiënten met TIA, een kleine beroerte of vroegtijdig spontaan herstel is onmiddellijke diagnostiek aangewezen, met inbegrip van vasculaire beeldvorming (echografie, CT angiografie of MR angiografie) (Klasse I, Niveau A)

Beeldvorming van de hersenen en de hersenbloedvaten is essentieel in de beoordeling van patiënten met een beroerte of TIA. Beeldvorming van de hersenen onderscheidt een ischemische beroerte van een intracraniële bloeding of andere aandoeningen die zich klinisch als een beroerte voordoen. Beeldvorming helpt in het onderscheiden van het type beroerte en helpt ook vaak bij het vinden van de oorzaak. Beeldvorming kan ook helpen in het onderscheiden van hersengebieden die onherstelbare schade hebben opgelopen van gebieden die kunnen herstellen. Op die manier stuurt het zowel urgente als latere behandeling en kan het helpen bij het inschatten van de prognose. Beeldvorming van de cerebrale vaten kan de plaats en oorzaak van arteriële obstructie aantonen en kan die patiënten met een groot risico op een tweede beroerte identificeren.

Algemene Principes

Patiënten met een beroerte moeten duidelijk prioriteit hebben boven andere patiënten voor wat betreft beeldvorming van de hersenen, omdat tijd een cruciale factor is. Bij patiënten met een vermoedelijke beroerte of TIA moet, onmiddellijk na aankomst in het ziekenhuis, een algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek, gevolgd door

diagnostische beeldvorming van de hersenen worden uitgevoerd zodat de behandeling onmiddellijk aansluitend kan worden gestart.

Onderzoek van patiënten met een TIA is even dringend omdat tot 10% van deze patiënten een beroerte zullen krijgen binnen de 48 uur. Onmiddellijke toegang tot beeldvorming wordt vergemakkelijkt door aankondiging, reeds voor het ziekenhuis wordt bereikt, en door een vlotte communicatie met de afdeling waar beeldvorming wordt verricht. Diagnose middelen moeten sensitief zijn om beroertes te detecteren, vooral in de vroegste fase van een beroerte. Deze technieken moeten betrouwbare beelden opleveren en technisch haalbaar zijn in het acute stadium. Snel, gericht neurologisch onderzoek helpt om de meest geschikte techniek voor beeldvorming te selecteren. Deze keuze moet rekening houden met de actuele klinische toestand van de patiënt [122]; tot 45% van de patiënten met een ernstige beroerte verdragen bijvoorbeeld geen MRI onderzoek vanwege hun medische toestand en contra-indicaties[123–125].

Beeldvorming bij patiënten in de acute fase van de beroerte

Binnen de 3 uur na het begin van de symptomen komen patiënten in aanmerking voor intraveneuze trombolysie [126]. Een CT-scan zonder contrast is in eerste instantie voldoende voor de beeldvorming van de hersenen. Patiënten die na 3 uur in het ziekenhuis aankomen kunnen in aanmerking komen voor wetenschappelijk onderzoek waarin uitbreiding van het therapeutische tijdsvenster of andere experimentele reperfusie strategieën worden onderzocht.

CT van de hersenen zonder contrasttoediening identificeert de meeste aandoeningen die een beroerte kunnen nabootsen en is in staat om acute ischemische beroertes te onderscheiden van intracraniële bloedingen in de eerste 5-7 dagen [127–129].

Een CT-scan in het acute stadium is de meest kosteneffectieve strategie voor beeldvorming in de acute fase bij patiënten die zich presenteren met een beroerte [130], maar het is niet sensitief voor detectie van oude bloedingen. Globaal genomen is CT van de hersenen minder sensitief, maar even specifiek als MRI voor vroegtijdige ischemische veranderingen [131]. Twee derde van de patiënten met een matig ernstige tot ernstige beroerte hebben zichtbare ischemische veranderingen binnen de eerste uren [131–135],

maar niet meer dan 50% van de patiënten met een beperkte beroerte hebben zichtbare relevante ischemische letsels op CT, vooral wanneer deze wordt uitgevoerd in de eerste uren na het ontstaan van de symptomen[136]. Opleiding in het identificeren van vroegtijdige ischemische veranderingen op CT [135, 137, 138], en het gebruik van score systemen [134], verbeteren het opsporen van vroegtijdige ischemische veranderingen.

Vroegtijdige veranderingen op CT in geval van een ischemische beroerte zijn onder andere hypodensiteit, parenchym zwelling met verstrijken van de cerebrosпинаal vocht ruimte, en arteriële hyperintensiteit die met grote specificiteit wijst op de aanwezigheid van intraluminale trombus[139]. CT van de hersenen heeft een grote specificiteit voor de vroegtijdige identificatie van ischemische hersenbeschadiging [132, 140, 141]. De aanwezigheid van vroegtijdige ischemie tekens op CT binnen de 3 uren mag er niet toe leiden dat patiënten van trombolyse worden uitgesloten, hoewel patiënten met een hypodensiteit groter dan een derde van het media-gebied mogelijk minder voordeel hebben van trombolyse [126, 134, 135, 142, 143].

Sommige centra verkiezen MRI als eerste-lijn routine onderzoek in de acute fase van een beroerte. MRI met DWI heeft het voordeel sensitiever te zijn dan CT voor vroegtijdige ischemische veranderingen [131]. Deze hogere sensitiviteit is vooral nuttig voor de diagnose van een beroerte in de posterieure circulatie (POCS), lacunaire beroerte (LACS) of een klein corticale infarct. MRI kan ook kleine en oudere parenchymateuze bloedingen detecteren tot geruime tijd na het begin van de beroerte middels T2* (gradiënt echo) sequenties [144]. Toch kan DWI-MRI bij een evidente beroerte in zeldzame gevallen negatief zijn [145].

Diffusie beperking op DWI, gemeten door de apparente diffusie coëfficiënt (ADC), is niet 100% specifiek voor ischemische hersenschade. Hoewel weefsel met een abnormaal signaal op DWI zich dikwijls ontwikkelt tot een infarct, is er wel de mogelijkheid van herstel. Dit toont aan dat DWI niet enkel definitief beschadigd weefsel identificeert [146, 147]. Ook kan weefsel met alleen matig verminderde ADC waarden permanent beschadigd zijn; er bestaat tot op heden geen betrouwbare ADC drempelwaarde om te differentiëren tussen dood en nog levensvatbaar weefsel [148, 149]. Andere MRI sequenties (T2, FLAIR, T1) zijn minder sensitief in de vroegtijdige detectie van ischemische hersenschade.

MRI is in het bijzonder belangrijk bij patiënten met beroerte in de acute fase wanneer er

sprake is van een ongewone presentatie, beroerte varianten, en ongewone oorzaken, of bij patiënten met een aandoening die zich als een beroerte presenteert, en waarbij CT het klinisch beeld onvoldoende verklaart. Indien arteriële dissectie wordt vermoed, dan zijn T1 gewogen MRI-sequenties met vetsuppressie van de hals- en nekvaten noodzakelijk om een intramuraal hematoom aan te tonen.

Onrustige patiënten zijn minder goede kandidaten voor MRI. Ook patiënten die braken en aspireren zijn minder goede kandidaten. Zo nodig moeten maatregelen van ondersteuning van vitale parameters worden genomen tijdens de beeldvorming daar patiënten (vooral met de ernstiger vormen van beroerte) hypoxisch kunnen worden wanneer ze liggen tijdens de beeldvorming [125]. Het aspiratierisico is toegenomen in een substantieel aantal patiënten die niet in staat zijn hun luchtweg te beschermen.

Perfusie CT of PWI-MRI en angiografie kan worden gebruikt bij een selecte groep patiënten met ischemische beroerte (bv. onduidelijk tijdsvenster, laattijdige opname) om te helpen bij de beslissing over het al dan niet toepassen van trombolysie, hoewel er geen duidelijke bewijs bestaat dat patiënten met een specifiek persfusiepatroon meer of minder voordeel kunnen halen bij een trombolysie [150–153]. Geselecteerde patiënten met een intracraniale arteriële occlusie kunnen kandidaat zijn voor intra-arteriële trombolysie, hoewel er slechts beperkt bewijs is dat dit ondersteunt [154, 155]. Patiënten met gecombineerde obstructie in de arteria carotis interna (ICA) en in de arteria cerebri media (MCA) hebben minder kans op herstel na intraveneuze trombolysie dan patiënten met geïsoleerde obstructie van de arteria cerebri media alleen [156]. Bij patiënten met MCA occlusie komt ernstig extracranieel occlusief vaatlijden in het carotisgebied veel voor [157, 158].

Discordantie tussen het volume hersenweefsel met kritische hypoperfusie (dat kan herstellen na reperfusie) en het volume geïnfarceerd hersenweefsel (dat niet herstelt ook niet na reperfusie) kan met matige betrouwbaarheid worden vastgesteld met MR diffusie/perfusie beeldvorming (DWI/PWI mismatch) [159]. Dit is nog geen bewezen strategie om de effecten van trombolysie tot 9 uur na het begin van de beroerte te optimaliseren [160]. Er is onenigheid hoe het best irreversibel beschadigd ischemisch hersenweefsel te identificeren en hoe kritisch verminderde bloedvoorziening te definiëren [150, 153, 161]. Kwantificatie van MR perfusie is problematisch [162], en er zijn sterk uiteenlopende associaties tussen perfusie parameters en klinische en radiologische

uitkomsten [150]. Afname van de cerebrale bloedvoorziening op CT is geassocieerd met daaropvolgende weefsel beschadiging [151, 152], maar de consequenties van CT perfusie voor de klinische praktijk zijn nog onvoldoende onderzocht. Hoewel uitbreiding van het infarct kan voorkomen in een groot deel van patiënten met mismatch, kan tot 50% van de patiënten zonder mismatch ook een toename van het infarctvolume vertonen en kan op die manier voordeel hebben bij het redden van weefsel [153, 163]. De mismatch tussen beeldvorming en klinische verschijnselen, of anders gezegd de discordantie tussen de uitgebreidheid van het letsel op DWI of CT en de uitgebreidheid van het letsel zoals verwacht op basis van de ernst van de klinische verschijnselen, heeft tot gemengde conclusies geleid [164, 165]. Bijgevolg kan op dit moment noch perfusie beeldvorming met CT of MR, noch het mismatch concept aanbevolen worden voor het ondersteunen van behandelbeslissingen in de routine praktijk.

Op T2* worden bij tot 60% van de patiënten met een beroerte microbloedingen vastgesteld. Ze zijn geassocieerd met hogere leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus, leukoartheros, lacunaire beroerte en amyloid angiopathie [166]. De incidentie van symptomatische intracraniale bloeding na trombolysie bij patiënten met een ischemische beroerte was niet verhoogd bij die patiënten die op een T2* gewogen MRI, genomen voor de trombolysie, microbloedingen hadden [167].

Beeldvorming van de cerebropetale vaten moet snel worden uitgevoerd om patiënten met ernstige, symptomatische vernauwing van de halsslagaders, die een voordeel zouden kunnen halen van carotis endarterectomie of carotis angioplastie, te identificeren.

Niet invasieve beeldvorming met kleurgecodeerde duplex van de extra- en intracraniale arteries, CT angiografie (CTA), of MR angiografie met contrastmiddel (CE-MRA) zijn in veel centra mogelijk. Deze onderzoeken zijn relatief veilig, terwijl intra-arteriële angiografie bij patiënten met symptomatische carotidopathie, een risico heeft van 1-3% op het veroorzaken van een beroerte [168, 169]. Digitale subtractie angiografie kan nodig zijn in sommige omstandigheden, bij voorbeeld wanneer andere testen inconclusief zijn.

Duplex van de carotis, MRA en CTA visualiseren een carotis stenose. Systematische overzichten en meta-analyse van individuele patiëntgegevens tonen aan dat CE-MRA de meest sensitieve en specifieke niet-invasieve modaliteit is voor beeldvorming van carotis stenose, op de hielen gevolgd door duplex en CTA. MRA zonder contrast is het minst

betrouwbaar [170, 171].

Sommige gegevens suggereren dat een vertebrobasilaire TIA en niet invaliderende beroerte geassocieerd zijn met een hoog risico voor recidief [172]. Extracraniële vertebrale duplex is nuttig, maar intracraniële duplex van het vertebrobasilaire systeem kan misleidend zijn door lage specificiteit. Beperkte gegevens suggereren dat CE-MRA en CTA betere niet-invasieve beeldvorming van de intracraniële vertebrale en basilaire arterie bieden [173].

In vergelijking met andere beeldvormingstechnieken is duplex een gemakkelijk toegankelijk, niet invasief onderzoek dat kan worden uitgevoerd met draagbare toestellen. Daarom is het bruikbaar bij patiënten die niet voldoende instaat zijn medewerking te verlenen voor onderzoek door middel van MRA of CTA [158]. Hoewel duplex onderzoek dikwijls slechts beperkte informatie oplevert, onderzoeker afhankelijk is en specifieke technische bekwaamheid van de onderzoeker vereist, is het grote voordeel dat het herhaalde metingen aan het bed toelaat. Transcraniële doppler is nuttig voor de diagnostiek van afwijkingen van de grote intracraniële arteriën aan de schedelbasis. Echter, tussen 7 en 20% van de patiënten in de acute fase na een beroerte, vooral oudere patiënten en patiënten van bepaalde ethniciteit, hebben geen adequaat akoestisch venster [174, 175]. Dit probleem kan in belangrijke mate worden verminderd door ultrasone contraststoffen te gebruiken. Dit laat tevens toe om in de acute fase perfusiestudies uit te voeren [176–178] en de cerebrovasculaire hemodynamische reacties te monitoren [179]. De combinatie van ultrasone beeldvorming en MRA geeft excellente resultaten te vergelijken met die van digitale subtractie angiografie [180]. Cerebrale reactiviteit en cerebrale autoregulatie zijn aangetast bij patiënten met occlusieve extracerebrale arteriële ziekte (in het bijzonder carotis stenose en occlusie) en inadequate collaterale bloedvoorziening, die tevens een verhoogd risico lopen op een recidief van de beroerte [181, 182]. TCD is de enige techniek die circulerende intracraniële embolieën kan detecteren [183], vooral veel voorkomend bij patiënten met aantasting van de grote vaten. Bij patiënten met symptomatische carotisstenose, zijn deze intracraniële emboliën een sterke, onafhankelijke voorspeller van het vroegtijdig recidiveren van een beroerte en een TIA [184]. Ze worden ook gebruikt als surrogaat uitkomstmaat om plaatjesaggregatieremmers te beoordelen [185]. TCD microbubble detectie kan worden gebruikt om een rechts/links-shunt, vooral dan in het kader van een patent foramen ovale

(PFO) op te sporen [186].

Beeldvorming bij patiënten met TIA, niet-invaliderende beroerte en beroerte met spontaan herstel.

Patiënten die zich presenteren met een TIA hebben een hoog risico op een vroegtijdig recidief beroerte (tot 10% in de eerste 48 uur) [187]. Daarom behoort bij hen met voorrang diagnostiek te worden verricht om geassocieerde aandoeningen te behandelen, vasculaire risicofactoren te bestrijden en specifiek behandelbare oorzaken te identificeren. In het bijzonder gaat het dan over arteriële vernauwingen en emboligene oorzaken. Vasculaire beeldvorming is een prioriteit bij deze patiënten met TIA of kleine beroerte, meer zelfs dan bij patiënten met een grote beroerte bij wie een chirurgische ingreep geen voordeel kan opleveren op korte termijn. Onmiddellijk instellen van preventieve behandeling zal het risico op een beroerte, handicap en dood verminderen [86, 188]. Eenvoudig te gebruiken klinische score systemen kunnen worden gebruikt om die patiënten te identificeren die een bijzonder hoog risico vormen [187]. Patiënten met een kleine niet-invaliderende beroerte en snel spontaan klinisch herstel hebben ook een hoog risico op een recidief beroerte [58].

Patiënten met sterk uiteenlopende ziekten van de hersenen kunnen zich presenteren met voorbijgaande neurologische verschijnselen die klinisch niet te onderscheiden zijn van een TIA. CT is betrouwbaar in het detecteren van sommige van deze aandoeningen (bij voorbeeld intracerebrale bloeding, subduraal hematoom, tumoren) [130], maar andere aandoeningen (bij voorbeeld multiple sclerose, encefalitis, hypoxische hersenschade) worden beter gedetecteerd door MRI en nog andere (bijvoorbeeld metabole afwijkingen) zijn helemaal niet zichtbaar. Een intracraniële bloeding is een zeldzame oorzaak van een TIA.

Bij 20-50% van de patiënten die zich presenteren met een TIA kunnen acute ischemische letsels worden aangetoond op DWI [145, 189, 190]. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op vroegtijdig recidief van een invaliderende beroerte [190]. Er is echter op dit ogenblik geen evident bewijs dat DWI beter dan de klinische risico scores een recidief beroerte voorspelt [191]. Het risico van een recidief, invaliderende beroerte is ook verhoogd bij patiënten met een TIA en een herseninfarct op de CT scan[192].

De mogelijkheid om met DWI zeer kleine ischemische letsels te detecteren kan in het bijzonder helpen bij patiënten die zich laat presenteren of bij patiënten met milde niet-invaliderende beroerte, bij wie de diagnose moeilijk te stellen kan zijn op klinische gronden alleen [131]. T2*-MRI is de enige betrouwbare methode om bloedingen na de acute fase te identificeren, wanneer bloed op CT niet langer zichtbaar is [144].

Andere diagnostische tests

Aanbevelingen

- Bij patiënten met een acute beroerte en TIA is vroegtijdige klinische evaluatie met inbegrip van beeldvorming van de hersenen, een ECG en laboratoriumonderzoek aangewezen (Klasse I, Niveau A)
- Voor alle patiënten met een beroerte of TIA, wordt een standaard laboratoriumonderzoek aanbevolen (Tabel 3 en 5)
- Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten met een beroerte in de acute fase en bij patiënten met TIA een 12-kanaals elektrocardiografie (ECG) uit te voeren. Aanvullende continue ECG registratie kan nuttig zijn bij patiënten met ischemische beroerte of TIA bij de oorzaak onduidelijk blijft (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten met een beroerte en patiënten met TIA die onderzocht worden na de acute fase, een 24 uur Holter monitoring uit te voeren, wanneer aritmieën worden vermoed en geen andere oorzaak voor de beroerte wordt gevonden (Klasse I, Niveau A)
- Echocardiografie wordt aanbevolen bij geselecteerde patiënten (Klasse III, Niveau B)

Cardiale evaluatie

Cardiale en ECG afwijkingen komen veel voor bij patiënten met een beroerte in de acute fase [193]. In het bijzonder zijn verlengd QTc-interval, ST depressie en T golf inversie vaak voorkomend in de acute fase van ischemische beroerte, vooral wanneer de insulaire cortex mee betrokken is in het infarct [194, 195]. Bijgevolg moeten alle patiënten met een beroerte in de acute fase en alle patiënten met een TIA een 12-kanaals ECG krijgen.

Cardiale monitoring moet routine-gewijs worden uitgevoerd na een beroerte om te screenen voor een ernstige cardiale aritmie. Het is onduidelijk of continue ECG registratie aan bed gelijkwaardig is aan Holter monitoring voor het detecteren van atriumfibrillatie (AF) in de acute fase. Holter monitoring is superieur aan routine ECG voor de detectie van AF bij patiënten in sinusritme maar met een hoge verdenking op een emboliebron in het hart [196]. Toch kan serieel 12-kanaals ECG in de setting van een stroke unit voldoende zijn om AF te detecteren [197]. Een recent systematische overzicht toont aan dat AF voor de eerste keer gedetecteerd werd door Holter monitoring in 4.6% van de patiënten met een recente ischemische beroerte of TIA, onafhankelijk van het basis ECG en het klinisch onderzoek [198]. Verlengde duur van monitoring, verlengde opname met een event recorder en beperken van Holter monitoring tot patiënten met niet-lacunaire beroerte kan de detectiekansen van AF verhogen [199].

Echocardiografie kan een veelheid van potentiële oorzaken van een beroerte detecteren [200], maar er bestaat controverse over de indicatie voor en het type van echocardiografie bij patiënten met een beroerte of een TIA. Van transoesophagale echocardiografie (TEE) wordt geclaimd dat het superieur is aan transthoracale echocardiografie (TTE) in het detecteren van potentieel cardio-emboligene oorzaken [201], onafhankelijk van de leeftijd [202].

- Echocardiografie is vooral noodzakelijk bij patiënten met: aanwijzingen voor cardiale ziekte bij anamnese, onderzoek of ECG
- vermoedelijke cardiale bron voor emboliën (bij voorbeeld in geval van

infarcten in verschillende cerebrale of systemische arteriële vaatgebieden)

- vermoeden van aorta aandoening
- vermoeden van paradoxale embolieën geen andere aantoonbare oorzaak voor de beroerte

TTE kan volstaan voor de evaluatie van murale trombi, vooral in de apex van de linker ventrikel; deze techniek heeft meer dan 90% sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van ventriculaire trombi na myocardinfarct [203]. TEE is superieur voor de evaluatie van de aortaboog, het linker atrium en het interatriale septum [200]. Het geeft ook informatie over het risico voor toekomstige trombo-embolische complicaties bij patiënten met AF [204]. De rol van cardiale CT en cardiale MRI in de detectie van een cardio-embolische bron bij patiënten met een beroerte is niet systematisch onderzocht.

Bloedonderzoek

De analyses op bloed die direct noodzakelijk zijn bij een ziekenhuisopname vanwege een beroerte zijn terug te vinden in tabel 3. Verdere aanvullende bloedanalyses zijn afhankelijk van het type van de beroerte en van de vermoede etiologie (tabel 5)

Primaire preventie

Het doel van primaire preventie is om het risico op een beroerte te verminderen bij asymptomatische personen. Relatief risico (RR), absoluut risico (AR), odds ratio (OR), aantal nodig om te behandelen ("number needed to treat" (NNT)) om één ernstige vasculaire gebeurtenis te voorkomen per jaar, en aantallen nodig om schade te berokkenen door één ernstige complicatie per jaar te veroorzaken, zijn beschikbaar voor elke interventie in tabellen 6-8.

Aanpak van vasculaire risicofactoren

Aanbevelingen

- De bloeddruk (BD) moet regelmatig gecontroleerd worden. Het wordt aanbevolen om hoge BD aan te pakken met aanpassing van de levensstijl en een geïndividualiseerde farmacologische therapie (Klasse I, Niveau A) strevend naar normale waarden van 120/80 mm Hg (Klasse IV, GCP). Voor pre-hypertensieve personen (120-139/80-90 mm Hg) met congestief hartfalen, myocardinfarct (MI), diabetes, of chronisch nierfalen is antihypertensieve medicatie aangewezen (Klasse I, Niveau A)
- Het bloedglucose moet regelmatig gecontroleerd worden. Het wordt aanbevolen dat diabetes moet worden behandeld met een aanpassing van de levensstijl en een geïndividualiseerde farmacologische therapie (Klasse IV, Niveau C). Bij diabetespatiënten, moet hoge BD intensief behandeld worden (Klasse I, Niveau A) strevend naar waarden onder 130/80 mm Hg (Klasse IV, Niveau C). Waar mogelijk, moet de behandeling een angiotensine-converting enzyme inhibitor of angiotensine receptor antagonist bevatten (Klasse I, Niveau A)
- Het bloed cholesterol moet regelmatig gecontroleerd worden. Het wordt aanbevolen om een hoog bloed cholesterol (bv. LDL > 150 g/dl; 3.9 mM) te behandelen met een aanpassing van de levensstijl (Klasse IV, Niveau C) en een statine (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om het roken van sigaretten te ontmoedigen (Klasse III, Niveau B)

- Het wordt aanbevolen om overmatig gebruik van alcohol te ontmoedigen (Klasse III, Niveau B)
- Regelmatige lichamelijke activiteit wordt aanbevolen (Klasse III, Niveau B)
- Een dieet arm aan zout en verzadigde vetten, rijk aan fruit, groenten en vezels wordt aanbevolen (Klasse III, Niveau B)
- Personen met een gestegen "body mass index" wordt aangeraden om een gewichtsreducerend dieet te volgen (Klasse III, Niveau B)
- Antioxiderende vitaminesupplementen worden niet aanbevolen (Klasse I, Niveau A)
- Hormoonvervangende therapie wordt niet aanbevolen voor de primaire preventie van beroerte (Klasse I, Niveau A)

Een gezonde levensstijl, bestaande uit stoppen met roken, een laag-normale body mass index, matig alcoholgebruik, regelmatige lichaamsbeweging en een gezond dieet, is geassocieerd met een reductie van het risico op een ischemische beroerte (RR 0.29; 95% CI 0.14-0.63) [205].

Hoge bloeddruk

Een hoge BD is sterk en direct gerelateerd aan vasculaire en globale mortaliteit zonder bewijs voor enige drempel [206]. Verlagen van de BD vermindert de risico's op beroerte en coronaire risico's substantieel, afhankelijk van de grootte van de reductie [207-209]. De BD zou verlaagd moeten worden tot 140/85 mm Hg of lager [210]. De antihypertensieve behandeling zou agressiever moeten zijn bij diabetes patiënten (zie hieronder) [211]. Een combinatie van twee of meer antihypertensieve medicamenten is vaak noodzakelijk om deze doelen te bereiken.

De meeste studies die verschillende geneesmiddelen vergelijken, suggereren niet dat een bepaalde klasse superieur is [207, 208, 212]. De LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) studie vond echter dat losartan superieur was ten opzichte van atenolol bij hypertensieve patiënten met linker ventrikelhypertrofie (NNT om beroerte te voorkomen 270) [213, 214]. Op dezelfde manier vond the ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack)

studie dat chloorthalidon meer effectief was dan amlodipine en lisinopril [215]. Bèta-blokkers kunnen nog steeds als een optie overwogen worden voor de initiële en daaropvolgende antihypertensieve behandeling [210]. Ook bij oudere personen is het onder controle houden van een geïsoleerde hypertensie (systolische BD >140 mm Hg en diastolische BD <90 mm Hg) van belang [208, 216].

Diabetes Mellitus

Er is geen bewijs dat het verbeteren van de glucose controle het risico op een beroerte vermindert [217]. Bij patiënten met diabetes zou de BD verlaagd moeten worden onder 130/80 mm Hg [211]. Behandeling met een statine vermindert het risico op een ernstige cardiovasculaire (CV) gebeurtenis, inclusief beroerte [218-220].

Hyperlipidemie

In een overzicht van 26 studies (95000 patiënten) waarin het effect van statines werd onderzocht werd gevonden dat het gebruik van een statine de incidentie van beroerte verminderd van 3.4 naar 2.7% [221]. Dit was voornamelijk het gevolg van een reductie van niet-fatale beroerte, van 2.7 naar 2.1%. Het overzicht omvatte de Heart Protection Study die, gedeeltelijk, een secundaire preventieve studie was [222]. Deze studie vond een overmaat van myopathie van één per 10000 patiënten behandeld per jaar [222]. Er zijn geen gegevens om te suggereren dat statines beroerte voorkomen bij patiënten met een lage densiteit lipoproteïne (LDL) cholesterol onder de 150 mg/dl (3.9 mM).

Sigaretten roken

Observationele studies hebben aangetoond dat sigaretten roken een onafhankelijke risicofactor is voor ischemische beroerte [223] zowel bij mannen als bij vrouwen [224-228]. Het roken van sigaretten door een partner kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico op een beroerte [229]. Een meta-analyse van 22 studies geeft aan dat roken het risico op een ischemische beroerte verdubbelt [230]. Personen die stoppen met roken verminderen dit risico met 50% [225]. Het rookvrij maken van werkruimtes zou resulteren in aanzienlijke voordelen voor de gezondheid en de economie [231].

Alcohol consumptie

Overmatig gebruik van alcohol (> 60 g/dag) verhoogt het risico op een ischemische beroerte (RR 1.69; 95% CI 1.34-2.15) en een hemorragische beroerte (RR 2.18; 95% CI 1.48-3.20). In tegenstelling hiermee is het gebruik van een kleine hoeveelheid alcohol (< 12 g/dag) geassocieerd met een reductie van alle beroertes (RR 0.83; 95% CI 0.75-0.91) en ischemische beroerte (RR 0.80; 95% CI 0.67-0.96), en matig gebruik (12-24 g/dag) met een reductie van ischemische beroerte (RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) [232]. Consumptie van rode wijn is geassocieerd met het laagste risico in vergelijking met andere dranken [233]. BD stijging lijkt een belangrijke tussenschakel te zijn in de relatie tussen alcoholgebruik en beroerte [234].

Fysieke activiteit

In een meta-analyse van cohorte- en case-control studies, hadden lichamelijk actieve individuen een lager risico op beroerte of dood dan personen met een lage activiteit (RR 0.73; 95% CI 0.67-0.79). Op vergelijkbare wijze, hadden matig actieve individuen een lagere risico op een beroerte, vergeleken met zij die inactief waren (RR 0.80; 95% CI 0.74-0.86) [235]. Deze associatie wordt gedeeltelijk veroorzaakt door de gunstige effecten op lichaamsgewicht, BD, serum cholesterol en glucosetolerantie. Vrijtijdsgelinkte lichamelijke activiteit (2-5 uren per week) is onafhankelijk geassocieerd met een verminderde ernst van een ischemische beroerte bij opname en een betere uitkomst op korte termijn [236].

Dieet

Fruit, Groenten en Vis inname

In observationele studies was een hoge inname van fruit en groenten geassocieerd met een verminderd risico op een beroerte, vergeleken met een lagere inname (RR 0.96 voor elke stijging van 2 porties/dag; 95% CI 0.93-1.00) [237]. Het risico op een ischemische beroerte was lager bij personen die tenminste eenmaal per maand vis consumeerden (RR 0.69; 95% CI 0.48-0.99) [238]. Inname van volkoren granen

was geassocieerd met een reductie van cardiovasculaire ziekten (OR 0.79; 95% CI 0.73-0.85), maar niet van beroerte [239]. Inname via dieet van calcium uit melkproducten was geassocieerd met een lagere mortaliteit door beroerte in een Japanse populatie [240]. In een verdere studie was er echter geen interactie tussen inname van totaal vet of cholesterol en het risico op een beroerte bij mannen [241].

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij vrouwen reduceerden dieetinterventies de incidentie van coronaire gebeurtenissen en beroerte niet ondanks de reductie van 8.2% van de totale vetinname en een toegenomen verbruik van groenten, fruit en granen [242].

Lichaamsgewicht

Een hoge body mass index (≥ 25) is geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte bij mannen [243] en vrouwen [244], wat voornamelijk veroorzaakt wordt door hypertensie en diabetes. Abdominale adipositas is een risicofactor voor beroerte bij mannen, maar niet bij vrouwen [245]. Hoewel gewichtsverlies de BD reduceert [246], verlaagt het risico op beroerte niet [247].

Vitaminen

Een lage inname van vitamine D is geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte [248], maar supplementen van calcium met vitamine D reduceren het risico op een beroerte niet [249]. Supplementen van tocopherol en bèta-caroteen verminderen het risico op een beroerte ook niet [250]. Een meta-analyse van studies met vitamine E suppletie toonde aan dat dit de mortaliteit zou kunnen doen toenemen indien hoge dosissen worden gebruikt (≥ 400 IU/dag) [251].

Hoge concentraties van homocysteïne zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte (OR 1.19; 95% CI 1.05-1.31) [252]. Sinds volkoren graanproducten met foliumzuur werden aanbevolen door de US Food and Drug Administration, ontstond er een reductie in het aantal patiënten dat overleed aan de gevolgen van een beroerte, in tegenstelling tot landen waarin dit advies niet werd gegeven [253]. Een meta-analyse concludeerde dat foliumzuur suppletie het risico op beroerte kan reduceren (RR 0.82; 95% CI 0.68-1.00) [254]. Het voordeel was het grootst in

studies met een lange behandelingsduur of met grotere homocysteïne verlagende effecten, en in landen waar geen volkoren producten waren.

Post-menopauzale oestrogeen vervangingsbehandeling

Het risico op een beroerte stijgt snel bij vrouwen na de menopauze. In een analyse gebaseerd op het 16 jaar volgen van 59337 post-menopauzale vrouwen die deelnamen aan de Nurses' Health Study, was er een zwakke associatie tussen beroerte en oestrogeen vervanging [255]. Overeenkomstig de HERS II trial is hormoonvervanging bij gezonde vrouwen geassocieerd met een verhoogd risico op ischemische beroerte [256]. Een systematisch Cochrane-overzicht [257] vond dat een hormoonvervangende behandeling geassocieerd is met een verhoogd risico op een beroerte (RR 1.44; 95% CI 1.10-1.89). Een secundaire analyse van de Women's Health Initiative gerandomiseerde gecontroleerde studie suggereerde dat het risico op beroerte alleen is gestegen bij vrouwen met langdurig hormoongebruik (> 5 jaren; RR 1.32; 95% CI 1.12-1.56) [258, 259].

Antithrombotische behandeling

Aanbevelingen

- Een lage dosis aspirine wordt aanbevolen bij vrouwen van 45 jaar of ouder die geen verhoogd risico op intracerebrale bloedingen hebben en die een goede gastro-intestinale tolerantie hebben. Het effect is echter zeer klein (Klasse I, Niveau A)
- Een lage dosis aspirine kan worden overwogen bij mannen voor de primaire preventie van myocardinfarct (MI). Het reduceert het risico op ischemische beroerte echter niet (Klasse I, Niveau A)
- Trombocytenaggregatie remmers anders dan aspirine worden niet aanbevolen voor de primaire preventie van een beroerte (Klasse IV, GCP)
- Aspirine kan aanbevolen worden voor patiënten met atriumfibrilleren die jonger dan 65 jaar zijn en geen vasculaire risicofactoren hebben (Klasse I, Niveau A)
- Tenzij er contraindicaties zijn, worden zowel aspirine als een orale antistolling (international normalized ratio, INR 2.0-3.0) aanbevolen voor patiënten met

atriumfibrilleren die 65-75 jaar zijn en geen vasculaire risicofactoren hebben (Klasse I, Niveau A)

- Tenzij er contraïndicaties zijn, wordt orale antistolling (INR 2.0-3.0) aanbevolen voor patiënten met atriumfibrilleren die ouder dan 75 jaar zijn, of die jonger zijn maar vasculaire risicofactoren hebben zoals hoge BD, linker ventrikel dysfunctie, of diabetes mellitus (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om patiënten met atriumfibrilleren, die geen orale anticoagulantia kunnen krijgen aspirine voor te schrijven (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om patiënten met atriumfibrilleren die mechanische hartkleppen hebben langdurig anticoagulantia voor te schrijven met een beoogde INR die afhankelijk is van het prothese-type, maar met INR niet lager dan 2-3 (Klasse II, Niveau B)
- Een lage dosis aspirine wordt aanbevolen voor patiënten met een asymptomatische stenose van de arteria carotis interna > 50% om hun risico op vasculaire gebeurtenissen te reduceren (Klasse II, Niveau B)

Personen met een laag risico

Zes grote gerandomiseerde studies hebben de voordelen van aspirine geëvalueerd voor de primaire preventie van cardiovasculaire complicaties bij mannen en vrouwen (47293 op aspirine, 45580 controles) met een gemiddelde leeftijd van 64.4 jaar [260-265]. Aspirine reduceerde coronaire en cardiovasculaire gebeurtenissen, maar niet beroerte, cardiovasculaire mortaliteit, of mortaliteit door alle oorzaken [266]. Bij vrouwen reduceerde aspirine de kans op een beroerte (OR 0.83; 95% CI 0.70-0.97) en ischemische beroerte (OR 0.76; 95% CI 0.63-0.93) [267]. In een afzonderlijke studie bij 39876 gezonde vrouwen met een leeftijd van 45 jaar of hoger, reduceerde aspirine de kans op een beroerte (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99) en ischemische beroerte (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.93), en veroorzaakte een niet-significante stijging van hemorragische beroerte over 10 jaren. Het reduceerde het risico op fataal of niet-fataal myocardinfarct of cardiovasculair overlijden niet [268].

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het gebruik van andere trombocytenuitremmers voor primaire preventie bij personen met een laag risico.

Personen met vasculaire risicofactoren

Een systematisch overzicht van gerandomiseerde studies die antithrombotica vergelijken met placebo bij patiënten met gestegen BD en geen voorafgaande cardiovasculaire ziekte toonde dat aspirine de incidentie van beroerte of cardiovasculaire complicaties niet reduceerde [267]. In de CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, And Avoidance) studie was de combinatie van aspirine en clopidogrel minder effectief dan aspirine alleen in de subgroep van patiënten met meerdere vasculaire risicofactoren maar geen ischemische aandoening [269].

Atherosclerose van de grote arteriën

Patiënten met atherosclerose hebben een verhoogd risico op een myocardinfarct, beroerte of cardiovasculair overlijden. Aspirine reduceert het risico op een myocardinfarct bij patiënten met asymptomatisch arteria carotislijden [270], en reduceert het risico op een beroerte na carotischirurgie.

Atriumfibrilleren (AF)

AF is een sterke onafhankelijke risicofactor voor beroerte. Een meta-analyse van gerandomiseerde studies met minstens 3 maanden follow up toonde dat trombocytenuitremmers het risico op een beroerte reduceerden (RR 0.78; 0.95% CI 0.65-0.94) bij patiënten met AF [272]. Antistolling (doel INR 2.0-3.0) is effectiever dan aspirine in het reduceren van beroerte (RR 0.36; 95% CI 0.26-0.51) [272]. Aangezien het risico op een beroerte bij personen met AF aanzienlijk varieert, moet risicostratificatie gebruikt worden om te bepalen of aan patiënten orale anticoagulatie, aspirine of niets moet gegeven worden [14]. Orale anticoagulatie is effectiever bij patiënten met AF die één of meerdere risicofactoren hebben, zoals een voorafgaandelijk systemische embolie, leeftijd boven 75 jaar, hoge BD of slechte linker ventrikel functie [14]. In de eerder beschreven meta-analyse waren er minder

stijgingen in ernstige extracraniële bloedingen dan absolute reducties in beroerte [272]. De WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) [273] and BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment in the Aged) [274] studies toonden dat antistolling veilig en effectief was bij oudere personen. De ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) studie toonde aan dat de combinatie van aspirine en clopidogrel minder effectief was dan antistolling terwijl er een vergelijkbaar bloedingsrisico was [275].

Patiënten met een hartkleprothese, met of zonder AF, zouden chronisch anticoagulantia moeten krijgen met een beoogde INR afhankelijk van het type van de prothese (biokleprothesen: INR 2.0-3.0; mechanische kleppen: INR 3.0-4.0 [276]).

Carotischirurgie en angioplastie

Aanbevelingen

- Carotischirurgie wordt niet aanbevolen voor asymptomatische personen met een significante carotisstenose (North American Symptomatisch Carotid Endarterectomy Trial – NASCET 60-99%), tenzij er een hoog risico op beroerte is (Klasse I, Niveau C)
- Carotisangioplastie, met of zonder stenting, wordt niet aanbevolen voor patiënten met asymptomatische carotisstenose (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen om patiënten aspirine voor te schrijven voor en na carotischirurgie (Klasse I, Niveau A)

Studies over carotischirurgie voor asymptomatische carotisstenose hebben aangetoond dat, hoewel een operatie de incidentie van ipsilaterale beroerte (RR 0.47-0.54) en elke vorm van beroerte reduceert, het absolute voordeel klein is (bij benadering 1% per jaar) [277-279], terwijl dat voor de peri-operatieve beroerteratio of overlijdensratio 3% is. Medicamenteuze behandeling is de meest geschikte optie voor de meeste asymptomatische personen. Alleen centra met een peri-operatieve complicatieratio van 3% of minder zouden carotischirurgie moeten overwegen. Patiënten met een relatief hoog risico op beroerte (mannen met een stenose van

meer dan 80% en een levensverwachting van meer dan 5 jaar) kunnen gebaat zijn bij carotischirurgie in geschikte centra [277, 279]. Alle stenosen worden gegradeerd volgens de NASCET methode (distale stenose) [280]. Carotisendarteriëctomie (CEA) voor een asymptomatische stenose is effectief bij jongere patiënten, mogelijk ook bij ouderen, maar blijkt vrouwen geen voordeel op te leveren [277]. Patiënten met een occlusie van de arteria carotis interna en een stenose van de contralaterale arteria carotis interna hebben geen voordeel bij een CEA [281, 282]. Het risico op een ipsilaterale beroerte stijgt met de graad van stenose [281, 283]; CEA lijkt effectief te zijn ongeacht de graad van ipsilaterale stenose gaande van 60-99% [277]. CEA is niet voordelig voor asymptomatische patiënten die een levensverwachting hebben van minder dan 5 jaar. Aspirine moet niet gestopt worden bij patiënten die carotischirurgie ondergaan [284]. Patiënten moeten na de heelkundige ingreep gecontroleerd worden door de verwijzende arts. Er zijn geen gegevens uit gerandomiseerde studies beschikbaar over de voordelen en risico's van carotisangioplastie, vergeleken met CEA, bij asymptomatische patiënten [285].

Secundaire preventie

Optimale aanpak van vasculaire risicofactoren

Aanbevelingen

- Het wordt aanbevolen om de BD regelmatig te controleren. BD verlaging wordt aanbevolen na de acute fase, ook bij patiënten met een normale BD (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om het bloedglucose regelmatig te controleren. Het wordt aanbevolen om diabetes te behandelen met leefstijlmodificatie en geïndividualiseerde farmacologische therapie (Klasse IV, GCP)
- Bij patiënten met diabetes type 2 die geen insuline nodig hebben, is een behandeling met pioglitazone aanbevolen na beroerte (Klasse III, Niveau B)
- Een behandeling met een statine wordt aanbevolen bij personen met een niet-cardioëmboligene beroerte (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om het roken van sigaretten te ontmoedigen (Klasse III, Niveau C)
- Het wordt aanbevolen om overmatig alcoholgebruik te ontmoedigen (Klasse IV, GCP)
- Regelmatige lichamelijke activiteit wordt aanbevolen (Klasse IV, GCP)
- Een dieet arm aan zout en verzadigd vet, met veel fruit en groenten en rijk aan vezels wordt aanbevolen (Klasse IV, GCP)
- Personen met een verhoogde body mass index worden aanbevolen om een gewichtsverminderend dieet te volgen (Klasse IV, Niveau C)
- Anti-oxidatieve vitaminesupplementen zijn niet aanbevolen (Klasse I, Niveau A)
- Een hormonale vervangingstherapie wordt niet aanbevolen voor de secundaire preventie van beroerte (Klasse I, Niveau A)
- Door slaap verstoorde ademhaling zoals obstructieve slaapapnoe (OSA) wordt aanbevolen om behandeld te worden met continue positieve luchtwegdruk beademing (Klasse III, Niveau GCP)
- Het wordt aanbevolen om een endovasculaire sluiting van een PFO te overwegen bij patiënten met een cryptogene beroerte en een hoogrisico PFO (Klasse I, ,GCP)

Hoge bloeddruk

Een meta-analyse van zeven gerandomiseerde gecontroleerde studies toonde dat antihypertensieve de kans op herhaling van beroerte reduceerden na beroerte of TIA (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.92) [286]. Deze analyse omvatte de PATS (indapamide), HOPE (ramipril) en PROGRESS (perindopril, met en zonder indapamide) studies [287-290]. De reductie van de kans op een beroerte ontstaat ongeacht de hoogte van de BD en het type beroerte [290]. Vandaar dat BD onbepikt verlaagd en gecontroleerd moet worden. De absolute streefwaarden voor BD en voor de reductie van een verhoogde BD zijn onzeker en moeten geïndividualiseerd worden, maar een gemiddelde reductie van ongeveer 10/5 mm Hg is geassocieerd met een verlaagd risico op een beroerte, en normale BD waarden zijn gedefinieerd als < 120/80 mm Hg [291]. De BD dient echter niet intensief verlaagd te worden bij patiënten verdacht voor een hemodynamische beroerte of diegenen met een bilaterale carotisstenose. De angiotensine receptor antagonist eprosartan zou effectiever kunnen zijn dan de calciumkanaalblokker nitrendipine [292].

Diabetes Mellitus

De prospectieve, dubbelblinde PROactive studie randomiseerde 5238 patiënten met type 2 diabetes en een voorgeschiedenis van macrovasculaire ziekte naar pioglitazone of placebo. Bij patiënten met een voorafgaande beroerte (n = 486 in de pioglitazonegroep, n = 498 in de placebogroep), was er een trend voor een voordeel met pioglitazone voor het gecombineerde eindpunt van overlijden en invaliderende vasculaire gebeurtenissen (HR 0.78; 95% CI 0.60-1.02); p = 0.067). In een secundaire analyse reduceerde pioglitazone fatale en niet-fatale beroerte (HR 0.53; 95% CI 0.34-0.85; p = 0.0085) en cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, of niet-fatale beroerte (HR 0.72; 95% CI 0.52-1.00; p = 0.0467) [293].

Hyperlipidemie

In de SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) studie, verminderde een behandeling met atorvastatine herhaling van beroerte (HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99) [294], terwijl in de Heart Protection Study simvastatine het risico op cardiovasculaire complicaties reduceerde bij patiënten met een

voorafgaande beroerte, en het risico op een beroerte reduceerde bij patiënten met ander vasculair lijden (RR 0.76) [222]. Geen van beide studies onderzocht de invloed van statines bij de verschillende types van beroerte, en SPARCL includeerde geen patiënten met een veronderstelde cardio-embolige beroerte [222, 294]. Het risico op een hemorragische beroerte was licht verhoogd in beide studies [222, 294]. The absolute risicoreductie die wordt veroorzaakt door behandeling met een statine is laag (NNT 112-143 voor 1 jaar). Statine onthouding in het acute stadium van een beroerte kan geassocieerd zijn met een toegenomen risico op overlijden of afhankelijkheid [295].

Sigaretten roken

Er zijn geen specifieke gegevens bij secundaire preventie. Zie 'Primaire preventie'.

Dieet

Overgewicht

Er zijn geen specifieke gegevens bij secundaire preventie. Zie 'Primaire preventie'. Gewichtsverlies kan voordelig zijn na beroerte omdat het de BD verlaagt [246].

Vitaminen

Bèta caroteen verhoogde het risico op cardiovasculair overlijden in een meta-analyse van primaire en secundaire preventiestudies (RR 1.10; 95% CI 1.03-1.17) [296]. Vitamine E suppletie voorkomt geen vasculaire gebeurtenissen [297]. Vetoplosbare anti-oxidatieve supplementen kunnen de mortaliteit verhogen [298].

Vitaminen die homocysteïne verlagen (foliumzuur, B₁₂, B₆) lijken de herhalingskans op een beroerte niet te reduceren en kunnen vasculaire gebeurtenissen doen toenemen [299-302], maar verdere studies zijn lopende [303].

Door slaap verstoord ademen

Door slaap verstoord ademen is zowel een risicofactor als een gevolg van beroerte en is geassocieerd met een slechtere uitkomst op de lange termijn en met een gestegen kans op overlijden door de gevolgen van een beroerte [304]. Meer dan

50% van de patiënten met een beroerte heeft door slaap verstoord ademen, meestal onder de vorm van een obstructie slaap apneu syndroom (OSA). Dit kan spontaan verbeteren na een beroerte, maar het kan ook behandeling noodzakelijk maken. Continue positieve luchtdruk is de voorkeursbehandeling voor OSA. Zuurstof en andere vormen van ventilatie kunnen behulpzaam zijn in andere (bv. centrale) vormen van door slaap verstoord ademen.

Patent foramen ovale (PFO)

Casuïstiek en case-control studies tonen een associatie aan tussen de aanwezigheid van PFO en cryptogene beroerte, zowel bij jongere als oudere patiënten met een beroerte [305, 306]. Twee populatie-gebaseerde studies wezen in dezelfde richting, maar bevestigden geen significante associatie [307, 308]. Bij patiënten met alleen een PFO is het globale risico op herhaling laag. Wanneer een PFO echter gecombineerd wordt met een atrium septum aneurysma, een klep van Eustachius, een Chiari-netwerk, of aanwezig is bij patiënten die meer dan eenmaal een beroerte hadden, kan het risico op herhaling substantieel zijn [309]. Endovasculaire sluiting van PFO's met of zonder septale aneurysmata zou van voordeel kunnen zijn voor zulke patiënten [310] en zou het risico op herhaaldelijke beroerte kunnen verlagen in vergelijking met een medicamenteuze behandeling [311]. Gerandomiseerde gecontroleerde studies ontbreken echter.

Post-menopausale oestrogeen vervangingstherapie

Hormoonvervangende therapie beschermt niet tegen vasculaire gebeurtenissen en kan de ernst van de beroerte doen toenemen [312].

Antithrombotische behandeling

Aanbevelingen

- Het wordt aanbevolen dat patiënten antithrombotische behandeling krijgen (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen dat patiënten die geen anticoagulatie nodig hebben, trombocytenaggregatie remmers krijgen (Klasse I, Niveau A). Waar mogelijk zou aspirine in combinatie met dipyridamol, of alleen clopidogrel, moeten gegeven

worden. Als alternatief kunnen monotherapie met aspirine of met triflusal gebruikt worden (Klasse I, Niveau A)

- De combinatie van aspirine en clopidogrel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een recente ischemische beroerte, behalve bij patiënten met specifieke indicaties (bv. onstabiele angina pectoris of non-Q golf MI, of recente stenting). Combinatie behandeling moet niet langer gegeven worden dan gedurende een periode tot 9 maanden na de gebeurtenis (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om patiënten die een beroerte hebben tijdens gebruik van trombocytenuitremmers te herevalueren met betrekking tot pathofysiologie en vasculaire risicofactoren (Klasse IV, GCP).
- Orale anticoagulatie (INR 2.0-3.0) wordt aanbevolen na een ischemische beroerte geassocieerd met AF (Klasse I, Niveau A). Orale anticoagulatie wordt niet aanbevolen bij patiënten met comorbide condities zoals vallen, slechte therapietrouw, ongecontroleerde epilepsie, of gastro-intestinale bloeding (Klasse III, Niveau C). Hoge leeftijd alleen is geen contra-indicatie voor orale anticoagulatie (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen om patiënten met een cardio-embolische beroerte niet gerelateerd aan AF te behandelen met anticoagulantia (INR 2.0-3.0) indien het herhalingsrisico hoog is (Klasse III, Niveau C)
- Het wordt aanbevolen dat anticoagulantia niet gebruikt wordt na niet-cardio-embolische ischemische beroerte, uitgezonderd in bepaalde specifieke situaties, zoals aorta atheroma's, fusiforme aneurysmata van de arteria basilaris, cervicale arteriële dissectie, of PFO in de aanwezigheid van een diepe veneuze thrombose (DVT) of een atrium septum aneurysma (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen dat de combinatie van een lage dosis aspirine en dipyridamol wordt gegeven indien er een contra-indicatie is voor anticoagulatie (Klasse IV, GCP)

Trombocytenaggregatie remmers

Trombocytenaggregatie remmers reduceren de kans op vasculaire gebeurtenissen, inclusief niet-fataal MI, niet-fatale beroerte en vasculair overlijden bij patiënten met een voorafgaande beroerte of TIA (RR 0.78; 95% CI 0.76-0.80) [313].

Aspirine

Aspirine reduceert herhaling ongeacht de dosis (50-1300 mg/dag) [314-317], hoewel hoge doses (> 150 mg/dag) bijwerkingen doen toenemen. Bij patiënten met symptomatische intracranieële atherosclerose, is aspirine even effectief als orale anticoagulatie en heeft minder complicaties [318].

Clopidogrel

Clopidogrel is een beetje meer effectief dan aspirine in het voorkomen van vasculaire gebeurtenissen (RR 0.91; 95% CI 0.84-0.97) [319]. Het kan meer effectief zijn bij hoog-risico patiënten (bv. deze met een voorafgaande beroerte, perifere arterieel lijden, symptomatisch coronair lijden of diabetes) [269].

Dipyridamol

Dipyridamol reduceert herhaling van beroerte met een vergelijkbare effectiviteit als aspirine [320].

Triflusal

Triflusal reduceert herhaling van beroerte met een vergelijkbare effectiviteit als aspirine, maar met minder bijwerkingen [320].

Dipyridamol plus aspirine

De combinatie van aspirine (38-300 mg/dag) en dipyridamole (200 mg met gereguleerde afgifte tweemaal per dag) reduceert het risico op vasculair overlijden, beroerte of MI, in vergelijking met monotherapie met aspirine (RR 0.82; 95% CI 0.74-0.91) [320, 322]. Dipyridamol kan hoofdpijn veroorzaken; de incidentie hiervan kan gereduceerd worden door de dosis gradueel te verhogen [323, 324].

Clopidogrel plus aspirine

Vergeleken met clopidogrel alleen, verminderde de combinatie van aspirine en clopidogrel het risico op ischemische beroerte, MI, vasculair overlijden of re-hospitalisatie niet [325]. De kans op levensbedreigende of ernstige bloedingen werd echter verhoogd door de combinatie. Op gelijke wijze verminderde de combinatie aspirine en clopidogrel, in de CHARISMA studie, het risico op MI, beroerte of dood door cardiovasculaire oorzaken niet, in vergelijking met aspirine alleen [269]. Bij patiënten die een acute coronaire gebeurtenis hebben gehad binnen 12 maanden, of coronaire stenting, vermindert de combinatie van clopidogrel en aspirine het risico op nieuwe vasculaire gebeurtenissen [326].

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia na een ischemische beroerte van niet cardiale origine zijn niet beter dan aspirine, maar veroorzaakt meer bloedingen [327-329]. Orale anticoagulantia (INR 2.0-3.0) verminderen het risico op een nieuwe beroerte bij patiënten met AF (zowel chronische als paroxysmaal) [330] en de meeste andere cardiale bronnen van emboliën. Anticoagulantia moeten langdurig ingenomen worden, of voor minstens 3 maanden na een cardio-embolische beroerte ten gevolge van een MI [331]. Er bestaat een discussie omtrent het optimale tijdstip om orale anticoagulatie te starten. Na een TIA of niet invaliderende beroerte kan onmiddellijk gestart worden, maar na een ernstige beroerte met significante infarctering op beeldvorming (vb. meer dan een derde van het stroomgebied van de arteria cerebri media) dient er gewacht te worden gedurende enkele (vb. 4) weken. Deze beslissing dient echter geïndividualiseerd te worden.

Bij patiënten met AF en stabiel coronair lijden, dient aspirine niet toegevoegd te worden aan orale anticoagulatie [332]. Anticoagulatie zou voordelig kunnen zijn bij patiënten met aorta atheroma [333], fusiforme aneurysmata van de arteria basilaris [334] of cervicale dissectie [335]. De lopende ARCH studie vergelijkt de combinatie van clopidogrel plus aspirine met orale anticoagulatie in secundaire preventie van patiënten met atherosclerotische plaques in de aortaboog.

Recidiverende vasculaire complicaties onder antiplaatjes behandeling

De behandeling van patiënten die een nieuwe vasculaire gebeurtenis hebben onder behandeling met trombocytenuitremmers blijft onduidelijk. Alternatieve oorzaken van beroerte moeten opgespoord worden en een consequente aanpak van de risicofactoren is in het bijzonder bij deze patiënten van groot belang. Alternatieve behandelingsstrategieën kunnen overwogen worden: onveranderd doorzetten, veranderen naar een andere trombocytenuitremmer, toevoegen van een andere trombocytenuitremmer, of het gebruik van orale anticoagulatie.

Chirurgie en angioplastie

Aanbevelingen

- CEA wordt aanbevolen voor patiënten met een 70-99 % stenose (Klasse I, niveau A). CEA mag enkel worden uitgevoerd in centra met een perioperatieve complicatie ratio (alle beroertes en overlijden) van minder dan 6 % (Klasse I, niveau A)
- Het wordt aanbevolen CEA zo snel mogelijk uit te voeren na het laatste ischemisch voorval, idealiter binnen de twee weken (Klasse II, niveau B)
- CEA kan aangewezen zijn voor bepaalde patiënten met een stenose van 50- 69 %; mannen met zeer recente hemisferische symptomen hebben het meeste baat hierbij. (Klasse III, niveau C). CEA voor een stenose van 50-69% mag enkel worden uitgevoerd in centra met een perioperatieve complicatie ratio (alle beroertes of overlijden) van minder dan 3% (Klasse I, niveau A)
- CEA wordt niet aanbevolen voor patiënten met een stenose van minder dan 50 % (Klasse A, niveau A)
- Het wordt aanbevolen patiënten met trombocytenuitremmers te behandelen, zowel voor als na CEA (Klasse I, niveau A)
- Percutane transluminale carotis angioplastie en/of stenting (CAS) wordt enkel aanbevolen in geselecteerde patiënten (Klasse I, niveau A). Het moet worden beperkt tot de volgende subgroepen van patiënten met ernstige symptomatische carotisstenose: contra-indicaties voor CEA, stenose op een chirurgisch

onbereikbare plaats, restenose na eerdere CEA en post-radiatie stenose (Klasse IV, GKP). Patiënten moeten een combinatie van clopidogrel en aspirine krijgen vlak voor en gedurende minstens 1 maand na stenting. (Klasse IV, GKP)

- Het wordt aanbevolen endovasculaire behandeling te overwegen bij patiënten met een symptomatische intracraniële stenose (Klasse IV, GKP)

Carotis endarterectomie

De stenosegraad moet worden bepaald volgens de NASCET criteria. Hoewel ECST (European Carotid Surgery Trialists) en NASCET verschillende meetmethodes gebruiken, is een omrekening van de ene naar de andere methode mogelijk [336]. CEA vermindert het risico op een recidief beroerte of overlijden (RR 0.52) bij patiënten met een ernstige (70-99%) ipsilaterale carotisstenose [280,337,338]. Ook patiënten met een minder ernstige ipsilaterale carotisstenose (50-69%) kunnen mogelijk baat hebben bij CEA [338]. Chirurgie is schadelijk voor patiënten met milde tot matige graad stenose (<50%) [338].

CEA zou zo snel mogelijk moeten uitgevoerd worden (idealerweise binnen de twee weken) na het laatste cerebrovasculaire voorval [339]. Een chirurgische procedure is belangrijk ter preventie van beroerte; carotis patch angioplastie kan het risico op perioperatieve arteriële occlusie en restenose verminderen [340].

Oudere patiënten (> 75 jaar) zonder orgaan falen of ernstige cardiale dysfunctie hebben baat bij CEA [339]. Vrouwen met ernstige (> 70%) symptomatische stenose zouden een CEA moeten ondergaan, terwijl vrouwen met meer matige stenose medicamenteus dienen te worden behandeld [341]. Bij patiënten met amaurosis fugax, ernstige stenose en een hoog risicoprofiel dient CEA te worden overwogen; diegenen met een amaurosis fugax en weinig risicofactoren doen het beter met een medicamenteuze behandeling. Bij patiënten met milde tot matige intracraniële stenose en ernstige extracraniële stenose dient een CEA te worden overwogen.

Het voordeel van CEA is minder groot bij patiënten met een lacunair infarct [342]. Patiënten met leukoariosis hebben een verhoogd perioperatief risico [343]. Occlusie van de contralaterale ACI is geen contra-indicatie voor CEA maar houdt een hoger

perioperatief risico in. Het voordeel van endarterectomie is marginaal in patiënten met een subtotale occlusie van de arteria carotis interna.

Carotis angioplastie en stentplaatsing

Verschillende studies hebben CAS en CEA ter secundaire preventie van beroerte vergeleken (tabel 9) [344]. De SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at high Risk for Endarterectomy) studie includeerde meer dan 70 % asymptomatische patiënten, en is bijgevolg niet bruikbaar om beslissingen te nemen inzake secundaire preventie [346]. In CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study), onderging de meerderheid van de patiënten in de endovasculaire groep een angioplastie, bij slechts 26 % werd een stent geplaatst [347]. De twee meest recente studies kwamen tot verschillende resultaten. SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in Symptomatisch patients) faalde net om de non-inferioriteit van CAS in vergelijking met CEA aan te tonen; voor het eindpunt ipsilaterale beroerte of overlijden binnen de dertig dagen waren de risico ratio's (RR) na 1200 patiënten 6.8% voor CAS en 6.3% voor CEA patiënten (absolute verschil 0.5%; betrouwbaarheidsinterval -1.9% tot 2.9%; $p=0.09$) [345]. De Franse studie EVA 3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatisch Severe Carotid Stenosis) werd vroegtijdig stopgezet na inclusie van 527 patiënten omwille van veiligheidsredenen en gebrek aan doeltreffendheid. Het RR op alle subtypen van beroerte of overlijden na CAS, in vergelijking met CEA, was 2.5% (95% betrouwbaarheidsinterval 1.2-5.1)[344]. Een meta-analyse van deze studies toonde een significant hoger risico op alle subtypen van een beroerte of overlijden binnen de 30 dagen na CAS in vergelijking met CEA (OR 1.41; 95% betrouwbaarheidsinterval 1.07-1.87; $p=0.016$). Er was echter een significante heterogeniteit in deze analyse ($p = 0.035$)[348]. Na de periprocedurale periode, kwamen bij geen van beide procedures veel ipsilaterale beroertes voor (tabel 9).

Intracraniële en vertebrale arteriële occlusieve ziekte

Extracraniële-Intracraniële bypass

Anastomose tussen de oppervlakkige temporale en de middelste cerebrale arteriën biedt geen voordeel in de preventie van beroerte bij patiënten met een stenose of occlusie van de arteria cerebri media of de arteria carotis [349].

Stenting bij Intracraniële of Vertebrale arteriële stenosen

Patiënten met symptomatische intracraniële stenosen van meer dan 50% hebben een hoger risico op recidief, zowel in de anterieure als in de posterieure circulatie (12% na 1 jaar en 15% na 2 jaar in het gebied van de gestenoseerde arterie) [318,350]. Ernstige stenosen (≥ 70 %) houden een hoger risico in dan matige stenosen (50 tot < 70 %) [350]. Na stenting, worden bij 5-7% van de patiënten met een matige of ernstige stenose na 1 jaar recidieven gerapporteerd, dit wordt ongeveer 8% na 2 jaar [351,352]. De incidentie van complicaties na zowel angioplastie als stenting kan oplopen tot 6% [353-355]. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies die angioplastie, stenting of beide hebben geëvalueerd voor intracraniële stenose. Verscheidene niet gerandomiseerde studies hebben de uitvoerbaarheid en een acceptabele veiligheid van intracraniële stenting aangetoond, maar het risico op restenose blijft hoog [355, 356]. Ook stenting van de extracraniële segmenten van de vertebrale arterie is technisch mogelijk met een matig periproceduraal risico zoals bijvoorbeeld aangetoond in de SSYLIVIA studie; maar men heeft te kampen met een vrij hoog aantal restenosen, vooral aan de oorsprong van de arterie [356].

Algemene behandeling van een beroerte

Aanbevelingen

- Tussentijdse controle van de neurologische status, het hartritme, de bloeddruk, de temperatuur en de zuurstofsaturatie wordt aanbevolen in de eerste 72 uur bij patiënten met belangrijke, aanhoudende neurologische uitvalsverschijnselen (Klasse IV, GCP)
- Toediening van zuurstof wordt aanbevolen indien de zuurstofsaturatie lager dan 95% is (Klasse IV, GCP)
- Regelmatige controle van de vocht- en elektrolytenbalans wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige beroerte of met slikstoornissen (Klasse IV, GCP)
- Fysiologische oplossing (NaCl 0.9%) wordt aanbevolen voor IV vochtbehandeling in de eerste 24 uur na de beroerte (Klasse IV, GCP)
- Het routinematig verlagen van de bloeddruk wordt niet aanbevolen in het acute stadium van een beroerte (Klasse IV, GCP)
- Voorzichtige bloeddrukverlaging wordt aanbevolen bij patiënten met een extreem hoge bloeddruk (>220/120 mm Hg) vastgesteld bij herhaalde metingen, bij patiënten met een ernstig hartfalen, een aortadissectie of een hypertensieve encefalopathie (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen om een plotse verlaging van de bloeddruk te vermijden (Klasse II, Niveau C)
- Bij een acute beroerte wordt het aanbevolen om een lage bloeddruk ten gevolge van hypovolemie of een lage bloeddruk die geassocieerd is met neurologische achteruitgang te behandelen met volume uitbreidende middelen (Klasse IV, GCP)
- Monitoring van de glycemie wordt aanbevolen (Klasse IV, GCP)
- Behandeling van serum glucose concentraties >180 mg/dl (>10 mM) met insuline titratie wordt aanbevolen (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen ernstige hypoglycemie [<50 mg/dl (<2.8 mM)] te behandelen met intraveneuze toediening van dextrose of met een infuus van glucose 10-20% (Klasse IV, GCP)
- Bij temperatuursverhoging wordt het aanbevolen te zoeken naar een geassocieerde infectie (temperatuur $>37.5^{\circ}\text{C}$) (Klasse IV, GCP)

- Behandeling van temperatuursverhoging (temperatuur >37.5°C) met paracetamol en afkoeling door middel van een ventilator wordt aanbevolen (Klasse III, Niveau C)
- Antibiotica profylaxis wordt niet aanbevolen bij immunocompetente patiënten (Klasse II, Niveau B)

De term 'algemene behandeling' verwijst naar behandelingsstrategieën die erop gericht zijn de ernstig zieke patiënt te stabiliseren met als doel systemische problemen te controleren die het herstel na de beroerte kunnen hinderen. De opvang van dergelijke problemen is een essentieel deel van de behandeling van een patiënt met een beroerte [2, 106]. Tot de algemene behandeling behoort de respiratoire en cardiale zorg, het vocht en metabole beleid, de bloeddrukcontrole, de preventie en behandeling van aandoeningen zoals epileptische aanvallen, veneuze thromboembolieën, dysfagie, aspiratiepneumonie, andere infecties of doorligulcera, en enkele keer de behandeling van verhoogde intracraniale druk. Totnogtoe werden vele aspecten van de algemene behandeling niet adequaat onderzocht in gerandomiseerde klinische studies.

Het is gebruikelijk de neurologische status en de vitale functies zoals de bloeddruk, het hartritme, de zuurstofsaturatie, de bloedsuiker en de temperatuur nauwlettend te controleren. De neurologische status kan gevolgd worden door middel van gevalideerde neurologische schalen zoals de NIH Stroke Scale [104] of de Scandinavian Stroke Scale [357]. Er is echter weinig directe informatie beschikbaar uit gerandomiseerde klinische studies die aangeeft hoe intensief deze registratie dient te gebeuren. In stroke unit trials [119] is het gebruikelijk om in de eerste 72 uur na de beroerte minstens om de 4 uur observaties uit te voeren. Klinische studies waarin gebruik wordt gemaakt van continue telemetrie [358, 359] suggereren dat een meer intensieve, continue controle enig voordeel biedt in termen van een betere detectie van complicaties en een kortere hospitalisatieduur, maar de onderzoeksgegevens aangaande de klinische eindpunten zijn niet conclusief. In de praktijk wordt een intensievere controle dikwijls uitgevoerd bij bepaalde patiëntengroepen, zoals patiënten met een verminderd bewustzijn, patiënten met toenemende neurologische uitvalsverschijnselen of patiënten met een

voorgeschiedenis van cardiorespiratoire aandoeningen. Nauwgezette monitoring is ook noodzakelijk in de eerste 24 uur na thrombolysen. Meer invasieve monitoring procedures zoals centrale veneuze catheters of intracraniale drukmeting worden alleen bij sterk geselecteerde patiëntengroepen uitgevoerd.

Longfunctie en luchtwegbescherming

Aangenomen wordt dat een normale respiratoire functie met adequate bloedoxygenatie belangrijk is in de acute periode van de beroerte om het ischemische hersenweefsel te beschermen. Toch bestaat er geen overtuigend bewijs dat routinematige toediening van zuurstof bij alle patiënten met een beroerte effectief is [360]. De identificatie en behandeling van hypoxie is echter wel belangrijk bij personen met een uitgebreide hersenstam of hemisferische beroerte, epileptische activiteit of complicaties zoals pneumonie, hartfalen, longembolie of verergering van COPD. De bloedoxygenatie verbetert meestal door toediening van 2-4 l zuurstof via neusbril. Ventilatie kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstig bedreigde respiratoire functie. De algemene prognose, de comorbiditeit en de vermoedelijke wensen van de patiënt dienen echter overwogen te worden alvorens met kunstmatige ventilatie te starten.

Cardiale behandeling

Cardiale aritmieën, vooral atriumfibrilleren, komen relatief veel voor na een beroerte. Hartfalen, myocardinfarct en plotse dood zijn eveneens bekende complicaties [361, 362]. Een belangrijke minderheid van patiënten vertoont verhoogde troponineconcentraties in het bloed na de beroerte, wat kan wijzen op cardiale schade [363]. Bij elke patiënt met een beroerte dient bij opname een ECG uitgevoerd te worden. Cardiale monitoring dient te worden uitgevoerd om atriumfibrilleren op te sporen. Het optimaliseren van de cardiale output met het aanhouden van een hoog-normale bloeddruk en een normaal hartritme vormt een standaard procedure in de behandeling van de patiënt met een beroerte. Het gebruik van inotrope middelen is

geen routine praktijk, maar intraveneuze vochtbehandeling wordt vaak gebruikt om hypovolemie te corrigeren. Het herstel van een normaal hartritme door middel van medicatie, cardioversie of een pacemaker kan soms nodig zijn.

Intraveneus vochtbeleid

Veel patiënten met een beroerte vertonen dehydratie bij opname, hetgeen met een slechte prognose gepaard gaat [364]. Ondanks beperkte onderzoeksinformatie wordt toediening van intraveneus vocht doorgaans beschouwd als een inherent aspect van de algemene behandeling van de acute beroerte, vooral bij patiënten met een verhoogd risico op dehydratie ten gevolge van verminderd bewustzijn of slikstoornissen. De ervaring met de behandeling van hyperglycemie leert dat het gebruik van dextrose in de vroege fase na de beroerte best vermeden wordt [365]. Er kon niet worden aangetoond dat een meer gespecialiseerd vochtbeleid met hemodilutie de prognose van patiënten met een beroerte verbetert [366].

Bloeddrukbeleid

Bloeddrukcontrole en –behandeling vormt een bron van controverse in de zorg voor de patiënt met een beroerte. Patiënten met de hoogste en laagste bloeddrukken in de eerste 24 uur na de beroerte hebben een verhoogde kans op een vroege neurologische achteruitgang en hebben een slechtere prognose [367]. Een lage of laagnormale bloeddruk is ongewoon [368] en kan het gevolg zijn van een groot herseninfarct, hartfalen, cardiale ischemie, hypovolemie of sepsis. De bloeddruk kan meestal verhoogd worden door adequate rehydratie met crystalloïde oplossingen (NaCl 0.9%); patiënten met lage cardiale output hebben eventueel inotrope ondersteuning nodig. Klinische studies over het actief verhogen van een lage bloeddruk bij acute stroke leveren echter geen eenduidige conclusies op.

Een systematische review over verschillende bloeddrukverlagende middelen leverde geen overtuigend bewijs op dat actieve behandeling van de bloeddruk in de acute fase van een beroerte de prognose beïnvloedt [369]. Kleine studies die gebruik

maken van surrogaat parameters voor cerebrale bloeddorstroming, zoals SPECT, hebben aangetoond dat perindopril of losartan toegediend binnen 2-7 dagen na het begin van de beroerte de cerebrale bloeddorstroming niet verlaagt [370]. Verscheidene lopende studies onderzoeken of de bloeddruk verlaagd dient te worden in de acute fase van de beroerte, en of antihypertensieve behandeling gecontinueerd of gestopt dient te worden in de eerste dagen na de beroerte [371, 372]. Gezien de afwezigheid van betrouwbare informatie uit klinische studies hebben vele klinici zelf protocollen ontwikkeld voor de behandeling van een extreem hoge bloeddruk. In sommige centra is het gebruikelijk om de bloeddruk voorzichtig te verlagen wanneer de systolische bloeddruk hoger is dan 220 mm Hg of de diastolische bloeddruk hoger dan 120 mm Hg. In vele centra wordt bloeddrukverlaging evenwel enkel overwogen bij ernstige cardiale insufficiëntie, acuut nierfalen, aortaboogdissectie of maligne hypertensie. Bij patiënten die thrombolysie ondergaan, is het gebruikelijk om systolische bloeddrukken boven 185 mm Hg te verlagen.

Het gebruik van nifedipine sublinguaal dient vermeden te worden omwille van het risico op plotse bloeddrukverlaging. In Noord-Amerika worden labetalol of urapidil intraveneus frequent gebruikt. Natrium nitroprusside wordt soms aanbevolen.

Glucosebeleid

Hyperglycemie treedt op bij 60% van de patiënten met een beroerte die niet bekend zijn met diabetes [374, 375]. Hyperglycemie na een beroerte is geassocieerd met grotere infarct volumes en corticale aantasting en gaat gepaard met een slechte functionele outcome [376-378]. Er is slechts weinig informatie beschikbaar over het mogelijk positieve effect van actieve glucoseverlaging tijdens een acute beroerte. De grootste gerandomiseerde studie over glucoseverlaging door middel van infusie met glucose, kalium en insuline [365] bij patiënten met lichte tot matige verhoging van de bloedsuiker [mediaan 137 mg/dl (7.6 mM)] toonde in vergelijking met een standaard infuus met fysiologische oplossing geen verschil in mortaliteit of functionele uitkomst. De behandeling was echter wel arbeidsintensief en ging gepaard met episodes van hypoglycemie. Momenteel kan het routinematige gebruik

van een insuline infuus bij patiënten met matige hyperglycemie niet aanbevolen worden. Toch is het in stroke units gebruikelijk om de bloedsuikers te verlagen indien die hoger zijn dan 180 mg/dl (10 mM). Het intraveneuze vochtbeleid met toediening van een fysiologische oplossing en het vermijden van glucose oplossingen in de eerste 24 uur na een beroerte is gebruikelijk en blijkt de glucoseconcentraties in het bloed te verminderen [365].

Hypoglycemie [<50 mg/dl (2.8 mM)] kan een acuut herseninfarct nabootsen en moet behandeld worden met een bolus dextrose intraveneus of een infuus van 10-20% glucose [379].

Beleid bij verhoging van de lichaamstemperatuur

In de experimentele setting gaat hyperthermie gepaard met een toegenomen omvang van het herseninfarct en een slechte prognose [380]. Een verhoogde lichaamstemperatuur kan het gevolg zijn van een proces in het centraal zenuwstelsel of het resultaat van een geassocieerde infectie en gaat gepaard met slechtere klinische uitkomst [380]. Bij een verhoogde lichaamstemperatuur dient gezocht naar een infectie en dient zo nodig een behandeling te worden gestart. Studies met antipyretische medicatie zijn niet conclusief, maar behandeling van een verhoogde lichaamstemperatuur ($>37.5^{\circ}\text{C}$) met paracetamol is gebruikelijk bij patiënten met een beroerte.

Specifieke behandeling

Aanbevelingen

- Intraveneus rtPA (0.9 mg/kg lichaamsgewicht, maximum dosis 90 mg), waarvan 10% als bolus en 90% als infuus gedurende 60 minuten is aangewezen binnen de 4.5 uren na het begin van een ischemische beroerte, hoewel het gebruik tussen 3 en 4,5 uren niet onder de huidige Europese goedkeuring valt (Klasse I, Niveau A)

- Het gebruik van multimodale beeldvormingscriteria kan nuttig zijn voor de selectie van patiënten voor thrombolysie maar wordt niet aanbevolen voor routine klinische handelen (Klasse III, Niveau C)
- Het wordt aanbevolen een bloeddruk van 185/110 mm Hg of hoger te verlagen voordat met thrombolysie gestart kan worden (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen dat intraveneus rtPA gebruikt mag worden bij patiënten met epileptische aanvallen bij het begin van de beroerte indien de neurologische uitvalsverschijnselen het gevolg zijn van acute cerebrale ischemie (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen dat intraveneus rtPA mag gebruikt worden bij geselecteerde patiënten jonger dan 18 jaar of ouder dan 80 jaar, hoewel dit niet onder de huidige Europese goedkeuring valt (Klasse III, Niveau C)
- Intra-arteriële behandeling van een acute occlusie van de arteria cerebri media binnen 6 uur na begin van de beroerte wordt aanbevolen als een optie (Klasse II, Niveau B)
- Intra-arteriële thrombolysie wordt aanbevolen bij acute occlusie van de arteria basilaris bij geselecteerde patiënten (Klasse III, Niveau C). Intraveneuze thrombolysie voor een basilaris occlusie is een aanvaardbaar alternatief, zelfs later dan 3 uur na begin van de beroerte (Klasse III, Niveau B)
- Het wordt aanbevolen dat aspirine (160 – 325 mg oplaaddosis) wordt gegeven binnen 48 uur na het begin van een ischemische beroerte (Klasse I, Niveau A)
- Het wordt aanbevolen dat, indien een behandeling met thrombolysie gepland wordt of uitgevoerd werd, geen behandeling met aspirine of andere antithrombotische agentia te starten in de eerste 24 uren (Klasse IV, GCP)
- Het gebruik van andere trombocytenuitremmers dan aspirine (monotherapie of gecombineerd) wordt niet aanbevolen in de acute fase van een ischemische beroerte (Klasse III, Niveau C)
- De toediening van glycoproteïne-IIb-IIIa remmers wordt niet aanbevolen (Klasse I, Niveau A)
- Vroege toediening van ongefractioneerde heparine, laagmoleculairgewichtheparine of heparinoïden wordt niet aanbevolen voor de

behandeling van patiënten met een acute ischemische beroerte (Klasse I, Niveau A)

- Momenteel bestaat er geen aanbeveling omtrent de behandeling van patiënten met ischemische beroerte met neuroprotectieve stoffen (Klasse I, Niveau A)

Thrombolytische behandeling

Intraveneus Tissue Plasminogen Activator

Thrombolytische behandeling met rtPA (0.9 mg/kg lichaamsgewicht, maximum dosis 90 mg) binnen 3 uren na het begin van de ischemische beroerte verbetert de prognose op significante wijze [126]: de NNT om een gunstig klinisch resultaat te verkrijgen na 3 maanden is 7. In contrast hiermee toonden de ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) en ECASS II studies geen statistisch significant voordeel van rtPA voor de primaire eindpunten wanneer de behandeling werd gestart binnen de 6 uren [384, 385]. In studies met rtPA, waarbij in totaal 2889 patiënten betrokken waren, werd een significante daling aangetoond van het aantal patiënten dat overlijdt of afhankelijk is van anderen (OR 0.83; 95% CI: 0.73-0.94) [386]. Een gepoolde analyse van individuele data van de rtPA studies toont aan dat zelfs binnen een tijdsbestek van 3 uren een vroegere behandeling resulteert in een beter resultaat, (0-90 min: OR 2.11; 95% CI 1.33-3.55; 90-180 min: OR 1.69; 95% CI: 1.09-2.62) [387]. Deze analyse suggereert een voordeel tot 4.5 uur.

De onlangs gepubliceerde European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) heeft aangetoond dat alteplase, intraveneus toegediend tussen de 3 en de 4,5 uren (mediaan 3 uren 59 minuten) na het begin van de symptomen de klinische uitkomst van patiënten met een acute ischemische beroerte significant verbeterd vergeleken met placebo [Hacke 2008]. De absolute verbetering bedroeg 7,2% en de gecorrigeerde OR voor een gunstige uitkomst (mRS 0-1) was 1,42 (CI 1,02-1,98). Mortaliteit was niet significant verschillend (7,7% versus 8,4%), maar alteplase verhoogde het risico op symptomatische intracraniale bloeding (2,4% versus 0,2%). Het voordeel van de behandeling is tijdsafhankelijk. De NNT om één gunstige uitkomst meer te verkrijgen bedraagt twee gedurende de eerste 90 minuten, zeven binnen de 3 uren en 14 tussen 3 en 4,5 uren [387; Hacke et al 2008]. De SITS onderzoekers vergeleken 664 patiënten met een ischemische beroerte behandeld

tussen de 3 en 4,5 uren, die voor de rest aan de voorwaarden voldoen zoals vermeld in de Europese licentie, met 11865 patiënten behandeld binnen de 3 uren [Wahlgren 2008a]. In de 3-4,5 uren cohorte werd de behandeling gemiddeld 55 later na begin van de symptomen opgestart. Er waren geen significante verschillen tussen de 3-4,5 uren cohorte en de 3 uren cohorte voor geen enkele van de uitkomst parameters, wat bevestigt dat alteplase veilig blijft wanneer het toegediend wordt tussen de 3 en de 4,5 uren aan ischemische beroerte patiënten die voor het overige aan de voorwaarden voldoen zoals vermeld in de Europese licentie [Wahlgren 2008a].

De NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) studie toont aan dat de uitgebreidheid van vroege ischemische veranderingen (met gebruik van de ASPECT score) geen effect had op de therapeutische respons in het 3 uren tijdsvenster [388]. Europese regelgevende instanties raden echter het gebruik van behandeling met rtPA niet aan bij patiënten met een ernstige beroerte (NIHSS \geq 25), uitgebreide ischemische veranderingen op CT scan, of een leeftijd hoger dan 80 jaar (in tegenstelling tot de Amerikaanse voorwaarden). Observatieve studies suggereren desalniettemin dat het gebruik van rtPA binnen het 3 uren tijdsvenster veilig en efficiënt is bij patiënten ouder dan 80 jaar, maar meer gerandomiseerde data moeten worden verzameld [389-391]. Het effect van het geslacht op de respons op rtPA is niet bekend [392].

Behandeling met thrombolyse blijkt veilig en efficiënt te zijn in verschillende types van ziekenhuizen, indien de diagnose gesteld wordt door een arts met expertise in de beroertezorg en indien de CT scan van de hersenen beoordeeld wordt door een ervaren arts [393-395]. Indien enigszins mogelijk zouden de risico's en voordelen van rtPA met de patiënt en de familie besproken moeten worden voor het opstarten van de behandeling.

De bloeddruk moet lager zijn dan 185/110 mm Hg voor de start van de thrombolyse en ook in de volgende 24 uren. Behandeling van een hoge bloeddruk is noodzakelijk. Overtredingen van het protocol gaan gepaard met een hogere mortaliteit [126].

Continue transcraniële ultrasonografie ging gepaard met een verhoogde kans op recanalisation na rtPA in een kleine gerandomiseerde studie [398]; dit effect zou versterkt kunnen worden door de toediening van microbelletjes [399]. Recent werd echter een gerandomiseerde klinische studie stopgezet zonder bekende reden.

Intraveneus toegediende rtPA kan voordeel opleveren als behandeling van een acute ischemische beroerte buiten het 3 uren tijdsvenster, maar wordt niet aanbevolen als routine in de dagelijkse praktijk. Het gebruik van multimodale beeldvormingscriteria kan nuttig zijn voor de selectie van patiënten. Verschillende grote observationele studies suggereren op basis van geavanceerde beeldvormingstechnieken een verbeterde veiligheid en een mogelijk verbeterde effectiviteit bij patiënten die buiten het 3 uren tijdsvenster behandeld werden met intraveneus toegediende rtPA [131, 160, 400, 401]. De beschikbare data over de discrepantie tussen het perfusie defect en de ischemie bepaald door middel van multimodale MRI of CT zijn echter te beperkt om behandeling met thrombolysie te implementeren in de dagdagelijkse praktijk (zie ook de sectie over beeldvorming) [153].

Patiënten met epileptische insulden bij de aanvang van de beroerte werden in studies met thrombolytica uitgesloten vanwege mogelijke verwarring met postictale Toddse fenomenen. Casuïstiek van groepen van patiënten suggereert dat thrombolysie mag gebruikt worden bij patiënten met een epileptisch insult bij wie het bewijs van een nieuwe ischemische beroerte geleverd werd [389].

Post-hoc analyses hebben de volgende factoren geïdentificeerd die een verhoogd risico inhouden op intracerebrale bloeding door gebruik van rtPA [402]:

- Verhoogde bloedsuiker
- Voorgeschiedenis van diabetes
- Ernst van de symptomen bij aanvang
- Gevorderde leeftijd
- Langer tijdsinterval voor de start van de behandeling
- Voorafgaand gebruik van aspirine
- Voorgeschiedenis van congestief hartfalen
- Lage activiteit van plasminogeen activator inhibitor
- Overtredingen van het NINDS protocol

Echter geen van deze risicofactoren ondermijnt het globale voordeel van rtPA.

Andere intraveneuze thrombolytica

Intraveneus toegediende streptokinase ging gepaard met een onaanvaardbaar hoog risico op bloeding en overlijden [403, 404]. In twee kleine gerandomiseerde en

placebo gecontroleerde klinische studies leidde desmoteplase intraveneus toegediend 3–9 uren na een acute ischemische beroerte bij patiënten geselecteerd op basis van perfusie/diffusie mismatch tot een verhoogde kans op reperfusie en een beter klinisch resultaat [405, 406]. In de fase III studie (DIAS II, Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) werden deze bevindingen echter niet bevestigd. Dit agens zal verder geëvalueerd worden.

Intra-arteriële en gecombineerde (IV+IA) thrombolysie

Intra-arteriële thrombolytische behandeling van een proximale occlusie van de arteria cerebri media met pro-urokinase (PUK) binnen 6 uren ging op significante wijze gepaard met een beter eindresultaat in de PROACT II studie (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154]. Andere kleinere gerandomiseerde klinische studies met PUK (PROACT I) of urokinase (MELT) en een meta-analyse van PROACT I, PROACT II en MELT wijzen op gunstige effecten van intra-arteriële thrombolysie bij patiënten met een proximale occlusie van de arteria cerebri media [407]. PUK is niet meer beschikbaar en intra-arteriële thrombolysie met rtPA wordt niet ondersteund door gerandomiseerde klinische studies, maar observationele gegevens en data van niet gerandomiseerde vergelijkingen zijn beschikbaar [155, 408].

Een gerandomiseerde studie die de standaardbehandeling met intraveneus rtPA vergelijkt met gecombineerde intraveneuze en intra-arteriële behandeling (IMS3) is gestart [409].

Intra-arteriële behandeling van een acute occlusie van de arteria basilaris met urokinase of rtPA is sinds meer dan 20 jaar beschikbaar, maar is nog niet getest in gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies [410] ondanks de bemoedigende resultaten van observationele studies. Een systematische analyse toonde geen verschil aan tussen intra-arteriële en intraveneuze thrombolysie voor basilaris occlusie [413].

Niet medicamenteuze intra-arteriële methoden voor recanalisatie

De MERCI studie (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) evalueerde een mechanische verwijdering van een thrombus uit een intracraniële arterie.

Recanalisatie werd verkregen bij 48% (68/141) van de patiënten bij wie de behandeling binnen 8 uren na het begin van de beroerte uitgevoerd werd [414]. Voor geen enkel niet medicamenteuze methode van recanalisatie zijn er gerandomiseerde klinische studies beschikbaar die de klinische uitkomst hebben onderzocht.

Behandeling met trombocytenuaggregatieremmers

De resultaten van twee grote gerandomiseerde niet geblindeerde studies tonen aan dat aspirine veilig en effectief is, indien het toegediend wordt binnen 48 uur na het begin van de beroerte [415, 416]. In absolute termen waren er voor elke 1000 behandelde patiënten 13 patiënten meer in leven en onafhankelijk aan het einde van de follow up. Bovendien werd de kans op een volledig herstel van de beroerte groter door gebruik van aspirine (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.11): voor elke 1000 behandelde patiënten herstelden er 10 patiënten meer. Behandeling met trombocytenuaggregatieremmers ging gepaard met een toename van twee symptomatische intracraniale bloedingen voor elke 1000 behandelde patiënten, maar dit werd meer dan gecompenseerd door een reductie van zeven recidiverende ischemische beroertes en ongeveer één longembolie voor elke 1000 behandelde patiënten.

Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met een onvolledige parese toonde aan dat aspirine (325 mg) éénmaal daags gedurende 5 opeenvolgende dagen toegediend binnen 48 uur na de beroerte, de progressie van de beroerte in vergelijking met placebo (RR 0.95;95% CI 0.62-1.45) niet op significante wijze vermindert [417].

Het gebruik van clopidogrel, dipyridamole, of een combinatie van orale trombocytenuaggregatieremmers is niet onderzocht bij patiënten met een acute ischemische beroerte.

In een dubbel-blinde fase II studie resulteerde het gebruik van de glycoproteïne-IIb-IIIa inhibitor abciximab in vergelijking met placebo in een niet significant voordeel

(OR 1.20; 95% CI 0.84-1.70) [418], gemeten met de aangepaste Rankin score op 3 maanden,. Een fase III studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van abciximab werd na inclusie van 808 patiënten vroegtijdig afgebroken vanwege een verhoogd risico op symptomatische of fatale intracraniële bloedingen bij behandeling met abciximab in vergelijking met placebo (5.5 vs. 0.5%; $p = 0.002$). Deze studie toonde eveneens geen verbetering van de uitkomst onder behandeling met abciximab [419].

Vroegtijdige toediening van anticoagulantia

Subcutaan toegediende ongefractioneerde heparine in lage of matige dosering [415], nadroparine [420, 421], certoparine [422], tinzaparine [423], dalteparine [424] en intraveneus toegediende danaparoid [425] hebben geen voordeel indien gestart wordt binnen 24-48 uur na begin van de beroerte. De verbetering van de klinische uitkomst of de vermindering van de kans op een volgende beroerte werden grotendeels teniet gedaan door een toename van het aantal bloedingen. In een meta-analyse van 22 studies ging de behandeling met anticoagulantia gepaard met ongeveer negen minder beroerterecidieven per 1000 behandelde patiënten (OR 0.76; 95% CI 0.65-0.88) en met negen meer symptomatische intracraniële bloedingen per 1000 behandelde patiënten (OR 2.52; 95% CI 1.92-3.30) [426]. De kwaliteit van deze studies varieerde echter sterk. De onderzochte anticoagulantia waren ongefractioneerde heparine, laagmoleculairgewicht heparines, heparinoïden, orale anticoagulantia en thrombine remmers.

Slechts weinig studies hebben het risico en het voordeel van zeer vroege toediening van ongefractioneerde heparine bij acute ischemische beroerte onderzocht. In één studie resulteerde behandeling van patiënten met niet-lacunaire infarcten met anticoagulatie binnen 3 uur in meer onafhankelijkheid (38/9 vs. 28.6%; $p = 0.025$), minder overlijdens (16.8 vs. 21.9%; $P = 0.0189$) en meer symptomatische hersenbloedingen (6.2 vs. 1.4%; $P=0.008$) [427]. In de RAPID studie (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage), hadden patiënten die behandeld werden met ongefractioneerde heparine minder vroegtijdige nieuwe beroerten en

een zelfde incidentie van ernstige bloedingen, in vergelijking met patiënten die behandeld werden met aspirine [428]. In de groep met ongefractioneerde heparine ging ischemische of hemorrhagische complicaties gepaard met onjuiste concentraties van ongefractioneerde heparine. In het licht van deze bevindingen vormt de waarde van ongefractioneerde heparine, indien snel toegediend na begin van de symptomen, nog altijd een onderwerp van discussie [429, 430].

Gerandomiseerde klinische studies hebben geen netto winst van heparine aangetoond bij alle subtypen van beroerte. Een meta-analyse van patiënten met een acute cardioemboligene beroerte toonde aan dat anticoagulantia binnen 48 uur na het klinisch begin gepaard ging met een niet-significante reductie van recidiverende infarcten, maar zonder substantiële vermindering van overlijden of handicap [431]. Ondanks het gebrek aan bewijs, bevelen sommige experts behandeling met intraveneus toegediende heparine aan bij specifieke patiëntenpopulaties, zoals patiënten met een cardiale emboliebron die gepaard gaan met een hoog risico op een nieuwe embolie, bij patiënten met arteriële dissectie, of bij patiënten met een hooggradige arteriële stenose voorafgaand aan chirurgie. Contraindicaties voor behandeling met heparine zijn grote infarcten (bijv. meer dan 50% van het arteria cerebri media gebied), oncontroleerbare arteriële hypertensie en gevorderde microvasculaire veranderingen in de hersenen.

Neuroprotectie

Geen enkele studie met een neuroprotectivum heeft ten opzichte van de vooraf gedefinieerde outcome een verbeterde outcome aangetoond . Recente gerandomiseerde klinische studies met het vrije radicaalvangende middel NXY-059 en magnesiumsulfaat waren negatief. Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie met intraveneus rtPA gevolgd door antioxidante behandeling met urinezuur is momenteel nog gaande, als vervolg op een fase II studie waarin de veiligheid van deze medicatie werd aangetoond [434]. Een meta-analyse heeft een beperkt voordelig effect van citocoline gesuggereerd [435]; een studie met dit medicament is momenteel gaande.

Hersenoedeem en verhoogde intracraniële druk

Aanbevelingen

- Chirurgische decompressiebehandeling binnen 48 uur na het begin van de symptomen wordt aanbevolen bij patiënten tot de leeftijd van 60 jaar met ruimteinnemende (maligne) infarcten in het arteria cerebri media gebied (Klasse I, Level A)
- Het wordt aanbevolen dat osmotische behandeling gebruikt kan worden om intracraniële drukstijging te behandelen voorafgaand aan chirurgie (Klasse III, Niveau C)
- Hypothermie kan niet worden aanbevolen als behandeling voor patiënten met ruimte-innemende infarcten (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen dat ventriculostomie of chirurgische decompressie overwogen wordt voor de behandeling van grote cerebellaire infarcten die druk uitoefenen op de hersenstam (Klasse III, Niveau C)

Ruimte-innemend hersenoedeem is een belangrijke oorzaak van vroegtijdige verslechtering en overlijden bij patiënten met grote supratentoriële infarcten. Levensbedreigend hersenoedeem ontstaat gewoonlijk tussen de tweede en de vijfde dag na het begin van de beroerte, Neurologische verslechtering kan binnen 24 uur na het begin van de symptomen voorkomen bij één derde van de patiënten [436, 437].

Medische behandeling

De medische behandeling van patiënten met grote ruimte-innemende infarcten en hersenoedeem is grotendeels gebaseerd op observationele gegevens. De basisbehandeling bestaat uit de positionering van het hoofd met flexie in de nek tot 30°, het vermijden van schadelijke stimuli, pijnbestrijding, aangepaste oxygenatie en normalisatie van de lichaamstemperatuur. Indien intracraniële drukmonitoring beschikbaar is, dient de cerebrale perfusiedruk boven 70 mm Hg gehouden te worden [438]. Intraveneus glycerol (4 x 250 ml glycerol 10% over 30-60 min) of

mannitol (25-50 g elke 3-6 u) vormt de eerstelijns behandeling indien klinische of radiologische tekenen van ruimte-innemend oedeem zich voordoen [439, 440]. Intraveneus hypertone fysiologische oplossingen zijn waarschijnlijk even werkzaam [441]. Hypotone and glucosebevattende oplossingen dienen vermeden te worden als vochtbehandeling. Dexamethason en corticosteroïden zijn niet nuttig [442]. Thiopental toegediend in bolus kan op een snelle en significante wijze de intracraniale druk verminderen en kan gebruikt worden om in het acute stadium de intracraniale druk te verlagen. Behandeling met barbituraten vereist monitoring van de intracraniale druk en electroëncefalografie (EEG) en nauwgezette hemodynamische controle omdat een significante bloeddrukdaling kan optreden.

Hypothermie

Beperkte hypothermie (hersentemperatuur tussen 32-33°C) vermindert de mortaliteit bij patiënten met grote infarcten in het arteria cerebri media gebied maar kan ernstige neveneffecten veroorzaken, zoals een nieuwe intracraniale drukstijging tijdens opwarming [443, 444]. In een kleine klinische studie leidde beperkte hypothermie (35°C) in combinatie met neurochirurgische decompressie tot een trend in de richting van een betere klinische outcome dan decompressie alleen ($p = 0.08$) [445].

Neurochirurgische decompressie

Maligne infarct van de arteria cerebri media

Een meta-analyse van 93 patiënten uit de DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant MCA infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the MCA) en de HAMLET studie (hemicraniectomy after MCA infarction with life-threatening edema trial) toonde aan dat in vergelijking met de controlegroep meer patiënten in de decompressie chirurgiegroep na 1 jaar een mRS ≤ 4 of mRS ≤ 3 hadden en dat meer patiënten overleefden (NNT's 2, 4 en 2 respectievelijk) [446, 447]. Er was geen toename van de proportie van patiënten die de chirurgie in een vegetatieve toestand overleefden (mRS 5). Inclusiecriteria voor deze gecombineerde analyse waren: leeftijd 18-60 jaar, NIHSS >15 , verminderd bewustzijn tot het niveau van score 1 of meer op item 1a van de NIHSS, tekenen van

infarcering in 50% of meer van het stroomgebied van de arteria cerebri media op CT of $>145 \text{ cm}^3$ op DWI en inclusie <45 uur na het begin van de beroerte (chirurgie <48 uur). De follow up met betrekking tot overleving en de functionele status na meer dan 1 jaar is momenteel nog lopende in de DECIMAL en DESTINY studies [447].

Een systematische review van 12 observationele, retrospectieve studies toonde aan dat een leeftijd hoger dan 50 jaar een indicator is voor een slechte uitkomst. Het tijdstip van de chirurgie, localisatie van het infarct, symptomen van inklemming voor de chirurgie en betrokkenheid van andere vasculaire gebieden had geen significante invloed op de uitkomst [448].

Cerebellair infarct

Ondanks een gebrek aan gerandomiseerde klinische studies worden ventriculostomie en chirurgische decompressie als voorkeursbehandelingen beschouwd voor ruimte-innemende cerebellaire infarcten. Zoals bij ruimte-innemende supratentoriële infarcering, dient de ingreep uitgevoerd te worden voor het ontstaan van tekenen van inklemming. De prognose van overlevers kan zeer goed zijn, zelfs bij patiënten die comateus zijn voor de chirurgie.

Preventie en behandeling van complicaties

Aanbevelingen

- Het wordt aanbevolen dat infecties na een beroerte met gepaste antibiotica behandeld worden (Klasse IV, GCP)
- Profylactische toediening van antibiotica is niet aanbevolen en levofloxacin kan nadelig zijn bij patiënten met een acute beroerte (Klasse II, Niveau B)
- Vroegtijdige rehydratatie en compressiekousen worden aanbevolen om de kans op een veneuze thrombo-embolie te verminderen (Klasse IV, GCP)
- Vroegtijdige mobilisatie is aangewezen om complicaties zoals aspiratiepneumonie, diepe veneuze thrombose en drukulcera te voorkomen (Klasse IV, GCP)
- Het wordt aanbevolen dat lage dosis subcutaan heparine of laagmoleculairgewicht heparines overwogen zouden worden voor patiënten met een hoog risico op diepe veneuze thrombose of longembolie (Klasse I, Niveau A)

- Toediening van anticonvulsiva wordt aanbevolen om volgende epileptische insulten te voorkomen nadat een eerste epileptisch e insult heeft plaats gevonden (Klasse I, Niveau A). Profylactische toediening van anticonvulsiva aan patiënten met een recente beroerte die geen epileptische insulten gehad is niet aanbevolen (Klasse IV, GCP)
- Een beoordeling van het valrisico wordt aanbevolen voor elke beroertepatiënt (Klasse IV, GCP)
- Calcium/vitamine D supplementen worden aanbevolen voor patiënten met een beroerte met verhoogd valrisico (Klasse II, Niveau B)
- Bifosfonaten (alendronaat, etidronaat en risedronaat) worden aanbevolen voor vrouwen met fractures in de antecedenten (Klasse II, Niveau B)
- Bij patiënten met een beroerte met urine incontinentie wordt een gespecialiseerde beoordeling en behandeling aanbevolen (Klasse III, Niveau C)
- Beoordeling van de slikfunctie wordt aanbevolen, maar er zijn onvoldoende gegevens om een specifieke therapeutische benadering aan te bevelen (Klasse III, GCP)
- Orale voedingssupplementen worden alleen aanbevolen voor ondervoede patiënten met een beroerte zonder slikstoornissen (Klasse II, Niveau B)
- Vroeg starten met nasogastrische (NG) voeding (binnen 48 uur) wordt aanbevolen voor patiënten met een beroerte met slikstoornissen (Klasse II, Niveau B)
- Het wordt aanbevolen percutane enterale gastrostomie (PEG) voeding in de eerste 2 weken niet in overweging te nemen bij patiënten met een beroerte (Klasse II, Niveau B)

Aspiratie en pneumonie

Bacteriële pneumonie is een van belangrijkste complicaties bij patiënten met een beroerte [449] en wordt vooral veroorzaakt door aspiratie [450]. Aspiratie doet zich frequent voor bij patiënten met een verminderd bewustzijn en bij patiënten met slikstoornissen. Orale voeding dient vermeden te worden tot bij de patiënten een intacte slikfunctie is aangetoond (kleine hoeveelheden water drinken en intact

hoesten op commando). NG of PEG voeding kan aspiratiepneumonie voorkomen, maar reflux van vloeibare voeding, hypostase, verminderde hoest en immobilisatie verhogen het risico. Frequentie veranderingen van de houding van de patiënt in bed en long fysiotherapie kunnen aspiratiepneumonie voorkómen. Cerebrale processen kunnen aanleiding geven tot een immuungecompromitteerde toestand die kan bijdragen tot infecties na een beroerte [451, 452]. Profylactische toediening van levofloxacin (500 mg/100 ml/dag gedurende 3 dagen) is niet beter dan optimale verzorging ter preventie van infecties bij patiënten met niet-septische acute beroerte en was omgekeerd geassocieerd met de outcome op dag 90 (OR 0.19; 95% CI 0.04 – 0.87; $p = 0.03$) [453].

Diepe veneuze thrombose en longembolie

Algemeen wordt aangenomen dat het risico op DVT en longembolie (LE) verminderd kan worden door vroegtijdig toedienen van voldoende vocht en vroege mobilisatie. Ondanks het feit dat compressiekousen werkzaam zijn voor de preventie van veneuze thrombo-embolie bij chirurgische patiënten, is hun werkzaamheid na een beroerte niet bewezen [454]. Bij patiënten met een beroerte reduceerden laagmoleculairgewicht heparines de incidentie van zowel DVT (OR 0.34; 95% CI 0.19-0.59) als van LE (OR 0.36; 95% CI 0.15-0.87), zonder een verhoogd risico op intracerebrale (OR 1.39; 95% CI 0.53-3.67) of extracraniële bloeding (OR 1.44; 95% CI 0.13-16), NNT: 7 en 38 voor DVT en LE respectievelijk. Ongefractioneerde heparine verminderde het thromboserisico (OR 0.17; 95% CI 0.11-0.26) maar had geen invloed op LE (OR 0.83; 95% CI 0.53-1.31); het risico op intracerebrale bloeding was niet statistisch significant verhoogd (OR 1.67; 95% CI 0.97-2.87) [455]. Desalniettemin is profylaxe met subcutaan toegediende lage dosering heparine (5000 eenheden twee maal daags) of laagmoleculairgewicht heparines aangewezen bij patiënten met een hoog risico op DVT of LE (bijv. ten gevolge van immobilisatie, obesitas, diabetes, eerdere beroerte).

Decubitus

Bij patiënten met een hoog risico op ontwikkeling van decubitus, zijn gebruik van speciale matrassen, frequente wisselgigging, een optimale voedingstoestand en

hydratie van de huid rondom de stuit geschikte preventieve strategieën [458]. De huid van de incontinentie patiënt moet droog gehouden worden. Voor patiënten met een zeer hoog risico, dient een matras met lucht-gevulde of vloeistof-gevulde componenten te worden gebruikt.

Epileptische aanvallen

Partiële of secundair gegeneraliseerde aanvallen kunnen voorkomen in de acute fase van ischemische beroerte. Standaard anti-epileptische geneesmiddelen dienen te worden gebruikt, volgens de algemene principes van het epilepsie-beleid. Het nut van primair profylactische anticonvulsieve behandeling is niet aangetoond.

Agitatie

Agitatie en confusie kunnen het gevolg zijn van een acute beroerte, doch zij kunnen ook te wijten zijn aan complicaties zoals koorts, volume depletie of infectie. Adequate behandeling van de onderliggende oorzaak moet het starten van sedatie of antipsychotische behandeling voorafgaan.

Valincidenten

Valincidenten zijn vaak voorkomend (tot 25%) na beroerte in de acute fase [459], tijdens revalidatie [460] en op lange termijn [461]. Mogelijke risicofactoren voor valincidenten [462] zijn cognitieve dysfunctie, depressie, polyfarmacie en gevoelsstoornissen [363,364]. Een multidisciplinaire preventieve aanpak die zich concentreert op persoonlijke en omgevingsfactoren lijkt succesvol te zijn [465-466]. De incidentie van ernstige verwondingen bedraagt 5% [459], inclusief heupfracturen (die vier keer vaker voorkomen dan bij controle patiënten van dezelfde leeftijd [467]). Zij zijn geassocieerd met een slechte prognose [468]. Fysieke training [469], calcium supplementen [470] en bisfosfonaten [471] verbeteren de botsterkte en verminderen het aantal breuken bij patiënten met een beroerte. Heupbeschermers

kunnen de breukincidentie verminderen in de hoog-risico groepen die in instellingen verzorgd worden, maar het bewijs is minder overtuigend voor patiënten die thuis verblijven [472].

Urineweginfecties en incontinentie

De meerderheid van de in het ziekenhuis verworven urineweginfecties zijn geassocieerd aan het gebruik van blaascatheters [473-474]. Intermittente catheterisatie heeft niet aangetoond het risico op infectie te verminderen. Zodra een urineweginfectie wordt vastgesteld, dienen de aangewezen antibiotica te worden gegeven. Om ontwikkeling van bacteriële resistentie tegen te gaan, dient toediening van profylactische antibiotica te worden vermeden.

Incontinentia urinae treedt vaak op na een beroerte, vooral bij oudere, ernstig aangedane patiënten met een cognitieve dysfunctie [475]. Recente schattingen suggereren een prevalentie van 40-69 % in de acute beroerte populatie, van wie 25% nog steeds incontinent zijn bij ontslag en 15% incontinent blijven na 1 jaar [476]. Incontinentia urinae is een sterke predictieve factor voor een slechte functionele prognose, zelfs na correctie voor leeftijd en functionele status [477]. Data van beschikbare trials laten echter niet toe om de verzorging van volwassenen met incontinentia urinae na beroerte te sturen [474, 478]. Er zijn echter ook aanwijzingen dat professionele inbreng door een gestructureerde beoordeling en zorgverlening en gespecialiseerde continentiezorg incontinentia urinae en gerelateerde symptomen na beroerte kan verminderen. Systematische screening en fysiotherapie hebben aangetoond de continentie te verbeteren bij zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten [474, 476]. Er zijn echter een onvoldoende aantal kwalitatief hoogstaande studies om specifieke aanbevelingen op te stellen [478].

Dysfagie en voeding

Orofaryngeale dysfagie komt voor bij tot 50 % van patiënten met hemiplegie [479]. De prevalentie van dysfagie is het hoogst in de acute fase van een beroerte en

vermindert naar ongeveer 15 % na 3 maanden [480]. Dysfagie is geassocieerd met een hogere incidentie van medische complicaties en aan een hogere mortaliteit [479].

Onthouden of beperken van orale voeding kan de katabole toestand die soms geassocieerd is met een beroerte verslechteren. Schattingen van de incidentie van ondervoeding variëren van 7 tot 15% bij opname [481, 482] en van 22 tot 35% na twee weken [483]. Bij patiënten die langdurige revalidatie nodig hebben, kan de prevalentie van ondervoeding oplopen tot 50% [484]. Ondervoeding gaat gepaard met een slechte functionele uitkomst [485] en een verhoogde mortaliteit [486,487]. Routinematige toediening van voedingssupplementen aan alle acute beroerte patiënten, leidde niet tot betere uitkomsten of een lager aantal complicaties [488]. Er zijn onvoldoende goed onderbouwde studies ivm de toediening van voedingssupplementen bij patiënten met een beroerte met een hoog risico op ondervoeding.

NG sondevoeding of voeding via percutane gastrostomie (PEG) zijn twee opties voor enterale voeding bij patiënten met blijvende dysfagie. Een studie waarbij vroegtijdige (mediaan 48 uur na beroerte) versus laattijdige (1 week) NG sondevoeding werd vergeleken, kon geen significant voordeel aantonen voor de vroegtijdige voeding, hoewel er wel een trend was tot minder overlijdens in de vroegtijdige groep [488]. In een verwante studie die voeding via PEG en NG sondevoeding binnen de 30 dagen vergeleek, was voeding via gastrostomie niet beter dan de NG sondevoeding, het was zelfs mogelijk schadelijk [488]. Voeding via gastrostomie is ook bestudeerd bij dysfagie op lange-termijn. Twee studies die voeding via PEG en NG sondevoeding vergeleken, hebben een trend tot verbeterde voedingstoestand met voeding via gastrostomie gevonden, wat echter niet statistisch significant was. [489,490]. Studies die de levenskwaliteit hebben bestudeerd, vonden geen verbetering met voeding via gastrostomie [491,492].

Revalidatie

Zelfs met optimale zorg voor patiënten met een beroerte, thrombolyse inbegrepen, zal minder dan één derde van de patiënten volledig herstellen van een beroerte [387]. Revalidatie heeft als doel om mensen met een handicap te helpen een optimale fysieke, intellectuele, psychologische en/of sociale functie te bereiken en te behouden [493]. Revalidatiedoelinden kunnen variëren van initiële maatregelen om de handicap te minimaliseren tot meer complexe interventies met als doel actieve deelname te stimuleren.

Omkadering van revalidatie

Aanbevelingen

- Opname op een stroke unit wordt aanbevolen voor patiënten met een acute beroerte om een gecoördineerde multidisciplinaire revalidatie te kunnen realiseren (Klasse I, niveau A)
- Vroegtijdige start van revalidatie wordt aanbevolen (Klasse III, niveau C)
- Het wordt aanbevolen vroegtijdig ontslag van een stroke unit mogelijk te maken bij medisch stabiele patiënten met milde tot matige handicap op voorwaarde dat ambulante revalidatie mogelijk is door een multidisciplinair team met ervaring in beroerte zorg (Klasse I, niveau A)
- Het wordt aanbevolen de revalidatie na ontslag te continueren gedurende het eerste jaar na een beroerte (Klasse II, niveau A)
- Het wordt aanbevolen de duur en intensiteit van de revalidatie te vergroten (Klasse II, niveau B)

Revalidatie door een gespecialiseerd multidisciplinair team is een essentieel onderdeel van de zorg op een stroke unit [494]. De Stroke Unit Trialists' Collaboration [61] heeft een verbeterde overleving en een betere functionele prognose aangetoond bij patiënten die behandeld zijn op een stroke unit. Die voordelen blijven ook bestaan op lange termijn: follow-up na 5 en 10 jaar heeft

blijvende doeltreffendheid aangetoond in vergelijking met controles [495,496]. De financiële en sociale gevolgen van lange ziekenhuisopname, hebben geleid tot steeds meer aandacht om vroegtijdig ontslag naar huis mogelijk maken. Een multidisciplinair team met ervaring in beroertezorg, bestaande uit (minstens) een verpleegkundige, een fysiotherapeut en een ergotherapeut, gericht op een vroegtijdig ontslag, kan het aantal ligdagen voor patiënten [497] met bij aanvang milde tot matige handicap [498] significant verminderen. Gespecialiseerde nazorg is van groot belang: de mortaliteit was wezenlijk hoger bij patiënten die vroegtijdig ontslagen werden met enkel een standaard ambulante zorg [499].

Een meta-analyse toonde dat voortgezette revalidatie na ontslag gedurende het eerste jaar na beroerte het risico op functionele achteruitgang vermindert en de activiteiten van het dagelijks leven (ADL) bevordert [500]. De interventies omvatten zowel ergotherapie, als fysiotherapie en multidisciplinaire teams. Er kan daarom geen definitieve uitspraak worden gedaan over het optimale type revalidatie.

Revalidatie: timing, duur en intensiteit

Het optimale tijdstip om revalidatie te starten is onduidelijk. Voorstanders van vroegtijdige therapie citeren bewijs uit de functionele beeldvorming [501] en dierenstudies [502,503] die de peri-infarct periode beschouwen als het ideale tijdstip om revalidatie te starten. Vroegtijdige start van revalidatie is van belang voor de optimale zorg van een patiënt met een beroerte, [61] maar er is een gebrek aan consensus over de definitie van "vroegtijdige therapie". Studies die "vroegtijdige" en "laattijdige" start hebben vergeleken, hebben een betere prognose gerapporteerd als therapie gestart wordt binnen de 20-30 dagen. [504,505]. Veel van de onmiddellijke complicaties van beroerte (DVT, decubituswonden, contracturen, constipatie en pneumonie) zijn geassocieerd met immobiliteit [506]. Mobilisatie is daarom een fundamentele component van vroegtijdige revalidatie. Het optimale tijdstip waarop mobilisatie dient te worden gestart, is onduidelijk. Mobilisatie tijdens de eerste dagen lijkt goed te worden verdragen [507]. Voortijdige resultaten van de nog lopende AVERT studie waarin revalidatie binnen de eerste 24 uur wordt onderzocht,

suggereren dat vroege behandeling door de fysiotherapeut goed verdragen wordt. [508].

Er zijn weinig studies over het voortzetten van revalidatie meer dan een jaar na het acute voorval. Het is daarom niet mogelijk om aanbevelingen op te stellen voor revalidatie in deze fase [509].

Meer intensieve revalidatie, waarbij er vooral meer tijd besteed wordt aan de ADL, is geassocieerd met een betere functionele prognose [510,511]. Een systematische review van revalidatietechnieken suggereert dat verbetering van de functie van de bovenste extremiteit dosis-afhankelijk is, doch door de heterogeniteit van de geïncludeerde studies kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken [512]. Studies over training van de onderste extremiteiten en algemene ADL training hebben de grootste voordelen geobserveerd.

Organisatie en kwaliteit van de zorg zijn mogelijk belangrijker dan het absolute aantal uren behandeling [513]. In een vergelijking tussen een multidisciplinair team gespecialiseerd in de zorg voor patiënten met een beroerte en een team dat revalidatie volgens de klassieke normen uitvoerde, bereikte het gespecialiseerde team betere resultaten met significant minder uren behandeling [514].

Revalidatie-elementen

Aanbevelingen

- Fysiotherapie wordt aanbevolen, het beste type fysiotherapie is echter onduidelijk (Klasse I, niveau A)
- Ergotherapie wordt aanbevolen, het beste type ergotherapie is echter onduidelijk (Klasse I, niveau A)
- Beoordeling van taal- en spraakstoornissen wordt aanbevolen, er zijn echter onvoldoende gegevens om specifieke behandelingen aan te bevelen (Klasse III, GKP)

- Het wordt aanbevolen informatie te verstrekken aan de patiënt en zijn zorgverleners maar er is geen bewijs voor het gebruik van gespecialiseerde netwerken voor alle patiënten met een beroerte (Klasse II, niveau B)
- Het wordt aanbevolen revalidatie te overwegen voor alle patiënten met een beroerte, maar er is beperkt bewijs met betrekking tot de behandeling voor de meest ernstig aangetaste patiënten (Klasse II, niveau B)
- Beoordeling van cognitieve functiestoornissen is wenselijk, maar er zijn onvoldoende gegevens om specifieke behandelingen aan te raden (Klasse I, niveau A)
- Het wordt aanbevolen patiënten te screenen op depressie gedurende de ziekenhuisopname en tijdens de follow-up periode (Klasse IV, niveau B)
- Om de stemming te verbeteren worden medicamenteuze behandeling en niet-medicamenteuze interventies aanbevolen (Klasse I, niveau A)
- Medicamenteuze therapie moet worden overwogen om emotionele labiliteit na een beroerte te behandelen (Klasse II, niveau B)
- Tricyclische of antiepileptische therapie wordt aanbevolen om neuropathische pijn na een beroerte te behandelen in geselecteerde patiënten (Klasse III, niveau B)
- Een behandeling met botuline toxine wordt aanbevolen om spasticiteit na een beroerte te behandelen, maar functionele voordelen zijn onzeker (Klasse III, niveau B)

De resultaten van studies uitgevoerd op stroke units pleiten voor gecoördineerde multidisciplinaire teams bestaande uit stafleden met ervaring in de zorg voor patiënten met een beroerte [515]. De samenstelling van deze teams wordt niet formeel beschreven, maar omvat meestal artsen met ervaring in de zorg voor patiënten met een beroerte, verpleegkundigen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten en logopedisten.

Fysiotherapie

Geen enkele vorm van fysiotherapie is overtuigend superieur wat betreft beroerte revalidatie [516,517], maar er bestaat wel wat bewijs om bepaalde interventies te ondersteunen. Verschillende groepen hebben aangetoond dat kracht kan worden

verbeterd op een dosis-afhankelijke manier, zonder de spasticiteit te doen toenemen [512]. Functionele elektrische stimulatie kan de kracht doen toenemen, doch het blijft onzeker of het effect klinisch relevant is [518].

Een systematisch overzicht kon de doeltreffendheid van tredmolentraining om het lopen te verbeteren niet aantonen [519]. Electromechanische gangrevalidatie in combinatie met fysiotherapie zou doeltreffender kunnen zijn dan fysiotherapie alleen [520].

Er zijn beperkte gegevens die het gebruik van orthesen en hulpmiddelen ondersteunen [521]

Cardiovasculaire fitheid kan achteruitgaan tijdens de herstelfase na een beroerte. Dit lichamenlijk deconditioneren bemoeilijkt actieve revalidatie en is een risicofactor voor verdere complicaties [522]. Een meta-analyse heeft aangetoond dat aerobe training de trainingscapaciteit van individuen met milde tot matige motorische dysfunctie na een beroerte kan verbeteren [469].

Beperkings-geïnduceerde bewegingstherapie (CIMT of constant induced movement therapy) houdt intensieve taak-georiënteerde oefening van de paretische extremiteit in, zonder de niet-paretische extremiteit te gebruiken. De EXCITE studie rapporteerde positieve resultaten voor deze methode 3 tot 9 maanden na een beroerte in een groep van medisch stabiele patiënten, met een discreet blijvend voordeel wat betreft de armbeweging na 1 jaar [523].

Ergotherapie

Een systematische review van negen studies die op ergotherapie gebaseerde ADL-training hebben vergeleken met de standaardzorg, rapporteerden betere functionele resultaten in de actieve interventie groep [524]. De gegevens laten niet toe conclusies te trekken over het optimale type ergotherapie.

Een meta-analyse van ambulante ergotherapie-studies vond betere resultaten met betrekking tot ADL. De grootste effecten werden teruggevonden bij oudere patiënten en bij het gebruik van doelgerichte interventies [525]. Specifieke op vrije-tijds gebaseerde ergotherapie leidde niet tot betere ADL. Een studie waarbij ergotherapie

werd gegeven aan patiënten die na een beroerte in verzorgingstehuizen verbleven, vond minder functionele achteruitgang in de actieve interventiegroep [526]. Er zijn geen gecontroleerde studiegegevens die de doeltreffendheid van ergotherapie meer dan één jaar na een beroerte beschrijven.

Logopedie

Logopedie kan het veilig slikken en de communicatie verbeteren. Twee studies over het nut van logopedie in geval van dysfagie vonden geen significant verschil met een standaardbehandeling [527]. Eén studie die eenvoudige geschreven instructies vergeleek met individueel aangepaste maatregelen voor dysfagie vond geen verschil in prognose tussen beide groepen [528].

Afasie en dysartrie zijn veel voorkomende symptomen na een beroerte. Zij hebben een impact op de levenskwaliteit [529]. Een systematische review over logopedie als behandeling voor dysartrie in geval van een niet-progressief hersenletsel (beroerte en hersentrauma) vond geen goed bewijs ten voordele van logopedie [530]. Een systematische review over logopedie voor afasie [531] rapporteerde eveneens onvoldoende bewijs om een bepaalde vorm van logopedie aan te bevelen. Bij de in deze review opgenomen studies werd de behandeling pas na gemiddeld 3 maanden gestart. Zij bieden bijgevolg weinig informatie over de acute revalidatie. Twee verwante meta-analyses van studies met een zwakker design concludeerden dat de spraak meer verbetert als logopedie snel wordt gestart [532,533]. Beperkt bewijs ondersteunt het eventuele gebruik van aangepaste beperkings-geïnduceerde bewegingstherapie therapie voor patiënten met afasie [534,535].

Beroerte-netwerk

Een recente systematische review die gespecialiseerde netwerken voor de zorg van de patiënt met een beroerte vergeleek met standaardzorg vond geen bewijs voor verbetering van ADL, subjectieve gezondheidstoestand of gezondheid van de zorgverleners [536]. Na subgroep-analyse, werd het succes van een beroerte-netwerk voorspeld door een jongere leeftijd, een minder ernstige handicap en een grotere nadruk op educatie.

Inadequaat verstrekken van informatie is voorspellend voor een slechte kwaliteit van leven van patiënten en hun families [537]. Er is wat bewijs dat combinatie van informatie en educatieve sessies de kennis verbetert en meer doeltreffend is dan enkel informatie verstrekken [538]. Als de patiënt na de revalidatie vanuit het ziekenhuis teruggaat naar de gemeenschap, wordt de betrokkenheid van zorgverleners in de revalidatie erg belangrijk. Educatie van zorgverleners vermindert de individuele kosten en verbetert de kwaliteit van leven [539].

Andere groepen

Afhankelijk van de patiënt-specifieke doeleinden, kan de inbreng van verscheidene andere therapeuten aangewezen zijn. Zulke groepen zijn bijvoorbeeld diëtisten, orthoptisten en maatschappelijk werkenden. Hoewel specifiek onderzoek op dit domein beperkt is, menen sommige auteurs dat professionele hulpverleners een verrijkte omgeving creëren die revalidatie aanmoedigt [540].

Cognitieve functiestoornissen

Cognitieve functiestoornissen komen veel voor na beroerte en hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Tot op heden is er geen bewijs van doeltreffendheid van specifieke revalidatie gericht op het geheugen[541]. Cognitieve training gericht op aandachtsstoornissen heeft niet geleid tot een duidelijke klinische verbetering van de ADL [542]. Training gericht op ruimtelijke verwaarlozing heeft bepaalde specifieke scores op dat gebied verbeterd, doch een effect op de ADL-prestaties werd niet aangetoond [543]. Enkele studies hebben de trainingsstrategieën bij visuele inattentie en apraxie beoordeeld, maar er kunnen geen specifieke conclusies worden getrokken [544].

Sexualiteit

Sexualiteitsbeleving kan veranderen na een beroerte. Onderliggende lichamelijke beperkingen en bijkomende vasculaire aandoeningen kunnen een rol spelen naast de neveneffecten van bepaalde geneesmiddelen [545]. Het kan wenselijk zijn om thema's als sexualiteit en intimiteit te bespreken met patiënten [546]. Verstrekken

van hulp en informatie is belangrijk: vele patiënten hebben het verkeerde idee dat een actief sexleven kan leiden tot een nieuwe beroerte [547].

Complicaties met invloed op de revalidatie

Revalidatie kan gehinderd worden door complicaties, die sterke voorspellers kunnen zijn van slechte functionele prognose en mortaliteit. Vaak voorkomende complicaties tijdens revalidatie zijn depressie, schouderpijn, valincidenten, mictiestoornissen en aspiratie pneumonie [548]. Sommige van deze complicaties worden besproken in "preventie en beleid van complicaties".

Depressie na beroerte

Depressie na beroerte is geassocieerd aan slechte revalidatie resultaten en uiteindelijk een slechte prognose [549, 550]. In de praktijk wordt slechts een minderheid van de depressieve patiënten gediagnosticeerd en worden er zelfs nog minder behandeld [551]. Depressie is gerapporteerd bij tot 33 % van de patiënten met een beroerte, in vergelijking met 13% bij leeftijd en geslacht gecorreleerde controles [552], maar betrouwbare schattingen van de incidentie en prevalentie van depressie in een cohort van patiënten met een depressie zijn beperkt [550]. Voorspellende factoren voor depressie na beroerte zijn een grotere lichamelijke handicap, cognitieve stoornissen en de ernst van een beroerte [550]. Er is geen consensus over de optimale methode om te screenen of het stellen de diagnose depressie na een beroerte. De standaard screeningsmethoden naar depressie zijn mogelijk niet werkzaam bij patiënten met een afasie of cognitieve stoornis [553,554].

Antidepressiva zoals SSRI's en tetracyclische antidepressiva kunnen de stemming na een beroerte verbeteren [555,556], doch er is minder bewijs dat deze geneesmiddelen een volledige remissie van een ernstige depressie kunnen bewerkstelligen of dat zij een depressie kunnen vermijden. SSRI's worden beter verdragen dan tetracyclische antidepressiva [557]. Er is geen goede bewijs om psychotherapie aan te raden voor de behandeling of preventie van een depressie na beroerte [558], hoewel zulke behandeling de stemming zouden kunnen verbeteren. Er is gebrek aan duidelijk bewijs voor het effect van de behandeling van depressie na een beroerte op de revalidatie of op de functionele prognose.

Emotionele labiliteit is een verontrustend symptoom voor patiënten en hun zorgverleners. SSRI's kunnen emotionele uitbarstingen verminderen maar de effecten op de levenskwaliteit zijn niet duidelijk [559].

Pijn en spasticiteit

Schouderpijn na een beroerte komt vaak voor [560], voornamelijk bij patiënten met armfunctiestoornissen en een slechte functionele status. Het is geassocieerd met een slechtere prognose. Passieve beweging van een paretische extremiteit kan het probleem vermijden [561].

Electrische stimulatie wordt vaak gebruikt als behandeling, maar de doeltreffendheid hiervan is niet bewezen [562]. Een systematische Cochrane review vond onvoldoende gegevens om het gebruik van orthesen bij schouderluxatie aan te bevelen, ondanks een trend tot doeltreffendheid wat betreft het vastbinden van de aangetaste extremiteit [563].

Lamotrigine en gabapentine kunnen overwogen worden als behandeling voor neuropathische pijn [564]. Zij lijken goed verdragen te worden, maar de cognitieve neveneffecten moeten in acht worden genomen.

Spasticiteit in de chronische fase kan de ADL en levenskwaliteit aantasten [565]. Houdings- en bewegingstherapie, ontspanningstherapie, spalken en hulpmiddelen worden allen vaak gebruikt, maar een duidelijke bewijs ontbreekt [566]. Farmacotherapie met botuline toxine heeft bewezen een effect te hebben op de spiertonus van armen en benen, maar de functionele voordelen zijn minder goed bestudeerd [567-569]. Orale middelen zijn van beperkt nut vanwege de bijwerkingen [570].

Geschiktheid voor revalidatie

Een belangrijke voorspeller voor de revalidatie uitkomst is de initiële ernst van een beroerte [549]. Handicap vóór de beroerte is duidelijk ook een sterke bepalende factor voor de prognose [571]. Andere factoren zoals geslacht [572], oorzaak van beroerte [573], leeftijd [574] en plaats van het letsel [575], zijn allen bestudeerd als mogelijke voorspellers van de revalidatie uitkomst; er is echter geen bewijs dat deze

niet-modificeerbare factoren beslissingen met betrekking tot revalidatie zouden moeten beïnvloeden [576]. Opname op een gespecialiseerde stroke unit verbetert de uitkomst van alle beroertes onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht en de ernst [61].

Uitsluiten van revalidatie op basis van afhankelijkheid vóór het optreden van een beroerte, blijft een controversiële kwestie [577,578]. Patiënten met de meest ernstige cognitieve of fysieke handicaps zijn uitgesloten van bijna alle revalidatie studies, daarom is voorzichtigheid geboden bij het extrapoleren van de resultaten naar deze groep [579]. Beperkte gegevens suggereren dat actieve revalidatie ook ernstig aangetaste patiënten toelaat naar huis terug te keren [580,581]. Voor hen die niet in staat zijn actief deel te nemen aan de revalidatie, worden passieve bewegingen aangeraden om contracturen of doorligwonden te vermijden [2].

Appendix

ESO (EUSI) Recommendation Writing Committee

Chair: Werner Hacke, Heidelberg, Germany

Co-Chairs: Marie-Germaine Bousser, Paris, France; Gary Ford, Newcastle, UK

Education, Referral and Emergency room

Co-Chairs: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisbon, Portugal

Members: Charlotte Cordonnier, Lille, France; Heinrich P. Mattle, Bern, Switzerland;

Keith Muir, Glasgow, UK; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germany

Substantial assistance received from: Isabel Henriques, Lisbon, Portugal

Stroke Units

Co-Chairs: Hans-Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK

Members: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK Veronika

Skvortsova, Moscow, Russia

Imaging and Diagnostics

Co-Chairs: Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finland

Members: Hugh S. Markus, London, UK; E. Bernd Ringelstein, Münster, Germany;

Rüdiger von Kummer, Dresden, Germany; Joanna Wardlaw, Edinburgh, UK

Substantial assistance received from: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Germany

Prevention

Co-Chairs: Philip Bath, Nottingham, UK; Didier Leys, Lille, France

Members: Álvaro Cervera, Barcelona, Spain; László Csiba, Debrecen, Hungary; Jan

Lodder, Maastricht, The Netherlands; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Sweden

General Treatment

Co-Chairs: Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK

Members: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK; Veronika

Skvortsova, Moscow, Russia

Acute Treatment and Treatment of Complications

Co-Chairs: Angel Chamorro, Barcelona, Spain; Bo Norrving, Lund, Sweden

Members: Valerica Caso, Perugia, Italy; Jean-Louis Mas, Paris, France; Victor Obach,

Barcelona, Spain; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Lars Thomassen, Bergen,

Norway

Rehabilitation

Co-Chairs: Kennedy Lees, Glasgow, UK; Danilo Toni, Rome, Italy

Members: Stefano Paolucci, Rome, Italy; Juhani Sivenius, Kuopio, Finland; Katharina

Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Sweden; Marion F. Walker, Nottingham, UK

Substantial assistance received from: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr.

Terence Quinn

We want to thank Dr Michael Shaw for his assistance during the preparation of this manuscript.

We want to thank the members of the Scientific Board of the Belgian Stroke Council (Raf Brouns, Patrick Cras, Peter De Deyn, Sylvie De Raedt, Dimitri Hemelsoet, Andre Peeters, Vincent Thijs, Geert Vanhooren) and Jaap Kappelle for the Dutch translation of this document.

We willen de leden van de Scientific Board van de Belgian Stroke Council ((Raf Brouns, Patrick Cras, Peter De Deyn, Sylvie De Raedt, Dimitri Hemelsoet, Andre Peeters, Vincent Thijs, Geert Vanhooren) en Jaap Kappelle voor de Nederlandstalige vertaling van dit document.

Tabellen

Tabel 1. Klassificatie van evidentie voor diagnostische en therapeutische maatregelen (Brainin et al. [582])

	Evidentie classificatiesysteem voor diagnostische maatregelen	Evidentie classificatiesysteem voor therapeutische interventie
Klasse I	Een prospectieve studie bij een breed spectrum van personen met de diagnostisch vermoeden, waarbij een goudstandaard wordt gebruikt voor gevaldefinitie, waarbij de test "blind" wordt uitgevoerd en daarbij de mogelijkheid geeft de gepaste testen te evalueren op diagnostische nauwkeurigheid	Een voldoende gepowerte, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische proef met blinde evaluatie van de uitkomstmaat in een representatieve populatie of een voldoende gepowerd systematisch overzicht van prospectieve, gecontroleerde klinische proeven met blinde evaluatie van de uitkomstmaat in representatieve populaties. De volgende voorwaarden zijn vereist: <ul style="list-style-type: none"> a. Blinde randomisatie b. Een of meerdere primaire uitkomstmaten zijn duidelijk gedefinieerd c. exclusie/inclusie criteria zijn duidelijke gedefinieerd d. adequate correctie voor 'dropouts' en 'crossovers' met voldoende lage aantallen om de kans op bias zo laag mogelijk te houden e. relevante baseline karakteristieken worden voorgesteld en zijn voldoende equivalent tussen de behandelingsgroepen of er is gepaste statistische correctie voor verschillen
Klasse II	Een prospectieve studie van een nauw spectrum van personen met een diagnostisch vermoeden of een goed-opgezette retrospectieve studie van een breed spectrum van personen met een, door goudstandaard bewezen aandoening, vergeleken met een breed spectrum van controle personen, waar de test op een blinde manier wordt uitgevoerd, hetgeen toelaat de geeigende testen van diagnostische accuraatheid te evalueren.	Een prospectieve, gematchte cohort studie bij een representatieve populatie met een geblindeerde uitkomstmaat beoordeling die voldoet aan de voorwaarden a-e hierboven of een gerandomiseerd, gecontroleerde klinischea randomized, controlled proef in een representatieve populatie waarbij een van de criteria a-e ontbreekt
Klasse III	Een retrospectieve studie met ofwel personen met een aangetoonde afwijking of controle personen met een nauw, en waar de test blind wordt uitgevoerd	Alle andere gecontroleerde klinische proeven (inclusief duidelijk gedefinieerde historische controles of waarbij patiënten dienen als eigen controle) in een representatieve populatie, waar de uitkomstmaat evaluatie onafhankelijk van de behandeling gebeurt treatment
Klasse IV	Ongecontroleerde studies, reeksen casussen, enkelvoudige casussen of experten advies	Ongecontroleerde proeven, reeksen casussen, enkelvoudige casussen of experten advies

Tabel 2. Definitions for levels of recommendation (Brainin et al. [582])

Level A	Bepaald als nuttig/voorspellend of niet nuttig/voorspellend voor een diagnostische test of bepaald als effectief, ineffectief of schadelijk voor een therapeutische interventie; Dit niveau vereist ten minste een overtuigende klasse I studie of minstens twee consistente, overtuigende klasse II studies
Level B	Bepaald als nuttig/voorspellend of niet nuttig/voorspellend voor een diagnostische test of bepaald als effectief, ineffectief of schadelijk voor een therapeutische interventie; Dit niveau vereist ten minste een overtuigende klasse II studie of overweldigende klasse III evidentie
Level C	Bepaald als nuttig/voorspellend of niet nuttig/voorspellend voor een diagnostische test of bepaald als effectief, ineffectief of schadelijk voor een therapeutische interventie; Dit niveau vereist ten minste twee klasse III studies
GCP punten	Aanbevolen beste praktijk gebaseerd op de ervaring van de groep die de richtlijnen heeft ontwikkeld. Meestal is dit gebaseerd op klasse IV evidentie, overeenkomstig grote klinische onzekerheid. Zulke GCP punten kunnen nuttig zijn voor gezondheidswerker.

Tabel 3. Dringende diagnostische onderzoeken bij acute beroertepatienten

Bij alle patiënten

- 1 Beeldvorming van de hersenen: CT of MRI
- 2 EKG
- 3 Bloedonderzoek
 - Volledige celtelling en differentiatie, inclusief Hb, Hct en plaatjstelling, PT of INR, aPT
 - Serum elektrolyten, bloed glucose
 - C-reactief proteïne of sedimentation snelheid
 - Chemische analyse van lever- en nierfunctie

Wanneer geïndiceerd

- 4 Extracraniele of transcraniele Duplex/Doppler ultrasound
 - 5 MRA of CTA
 - 6 DWI en PWI MR of perfusie CT
 - 7 Echocardiographie (transthoracaal en/of transoesophageaal)
 - 8 RX van de thorax
 - 9 Pulse oximetrie en arteriele bloed gas analyse
 - 10 Lumbale punctie
 - 11 EEG
 - 12 Toxicologie screening
-

Tabel 4. Aanbevolen minimumcriteria voor primaire en secundaire centra

Primair centrum	Secundair centrum
CT-scan beschikbaar 24/24	MRI/MRA/CTA
Implementatie van officiële zorgrichtlijnen en operationele procedures inclusief intraveneuze rtPA toediening 24/7	Transoesophagale echocardiografie (TEE)
Nauwe samenwerking tussen neurologen, internisten en revalidatie experts	Cerebrale angiografie
Speciaal opgeleid verplegend personeel	Transcraniële Doppler (TCD)
Vroegtijdig multidisciplinaire revalidatie op de stroke unit met inbegrip van logopedie, ergotherapie en kinesitherapie	Extracraniële and intracraniële kleur-gecodeerde duplex sonography
Neurosonologische onderzoeken binnen de 24 uur (extracraniële doppler sonografie)	Gespecialiseerde neuroradiologische, neurochirurgische en vaatchirurgische consultatie (met inbegrip van telegeneeskunde netwerken)
Transthoracale echocardiografie (TTE)	Carotis chirurgie
Laboratorium onderzoek (met inbegrip van stollingsparameters)	Angioplastie en stenting
Monitoring van bloeddruk, ECG, zuurstofsaturatie, bloed glucose en lichaamstemperatuur	Geautomatiseerde monitoring van pols oxymetrie en bloeddruk
Geautomatiseerde ECG monitoring aan bed	Revalidatie netwerken in functie om een continue zorgproces, met inbegrip van eventuele samenwerking met een extern revalidatiecentrum

Tabel 5. Aanvullende bloedanalyses, in relatie tot het type beroerte en de vermoede etiologie

Alle patiënten	Volledig bloedbeeld, electrolyten, glucose, lipiden, creatinine, CRP of sedimentatie
Cerebraal veneuze trombose, hypercoagulopathie	Trombofilie screening, Anti-trombine III, Factor II en Factor V mutatie, Factor VIII, Proteine C, Proteine S, antifosfolipiden antistoffen, D-dimeren, homocysteïne
Bloedingsstoornis	INR, aPT, fibrinogeen, etc.
Vasculitis of systeemziekte	Liquor, autoantistoffen screening, specifieke antistoffen of PCR voor HIV, syphilis, borreliose, tuberculose, schimmels, drug screening, hemocultuur
Vermoeden van genetische aandoening, bijvoorbeeld mitochondriale aandoeningen (MELAS), CADASIL, sikkelcel ziekte, ziekte van Fabry, multiple cavernoma's, etc.	Genetisch onderzoek

Tabel 6. NNT om een beroerte per jaar te voorkomen bij patiënten die een carotisendarterectomie ondergaan wegens stenose van de arteria carotis interna (aangepast uit Hankey and Warlow [583] and Rothwell et al. [339])

Aandoening	NNT om 1 beroerte per jaar te voorkomen
Asymptomatisch (60–99%)	85
Symptomatisch (70–99%)	27
Symptomatisch (50–69%)	75
Symptomatisch (>50%) bij mannen	45
Symptomatisch (>50%) bij vrouwen	180
Symptomatisch (>50%) >75 jaar	25
Symptomatisch (>50%) <65 jaar	90
Symptomatisch (>50%) <2 weken na het event	25
Symptomatisch (>50%) >12 weken na het event	625
Symptomatisch (≤50%)	Geen voordeel

Alle percentages zijn gemeten volgens de NASCET methode

Tabel 7. relatieve risico reductie (RRR), absolute risico reductie (ARR) en 'number needed to treat' (NNT) om één invaliderende vasculaire gebeurtenis te vermijden per jaar bij patiënten met antithrombotische behandeling (gewijzigd van het CAPRIE Steering Committee [319], Halkes et al. [322], Hankey en Warlow [583])

Aandoening	Behandeling	RRR %	ARR % per jaar	NNT om 1 event per jaar te vermijden
Niet-cardioembolische ischemische beroerte of TIA	aspirine / PCB	13	1.0	100
	aspirine + DIP / PCB	28	1.9	53
	aspirine + DIP / aspirine	18	1.0	104
	Clop / PCB	23	1.6	62
	Clop / aspirine	10	0.6	166
Atriale fibrillatie (primaire preventie)	warfarine / PCB	62	2.7	37
	aspirine / PCB	22	1.5	67
Atriale fibrillatie (secondaire preventie)	warfarine/ PCB	67	8	13
	aspirine / PCB	21	2.5	40

PCB = placebo ; Clop = clopidogrel ; DIP = dipyridamole

Tabel 8. relatieve risico reductie (RRR), absolute risico reductie (ARR) en 'number needed to treat' (NNT) om één invaliderende vasculaire gebeurtenis per jaar te voorkomen bij patiënten met risicofactor modificaties (gewijzigd van Yusuf et al. [288], PROGRESS Collaborative Group [290], Amarenco et al.[294], Hankey and Warlow [583])

Klinische toestand	Behandeling	RRR %	ARR % per jaar	NNT om 1 event per jaar te vermijden
Algemene populatie met verhoogde bloeddruk	Antihypertensivum	42	0.4	250
Algemene populatie met vasculaire risicofactoren	ACE-Inhibitor	22	0.65	154
Na beroerte of TIA met verhoogde bloeddruk	Antihypertensivum	31	2.2	45
Na beroerte of TIA met normale bloeddruk	ACE-inhibitor ± diureticum	24	0.85	118
Na beroerte of TIA	Statines	16	0.44	230
	Rookstop	33	2.3	43

Tabel 9. Risk of stroke or death from large scale randomized trials comparing endovascular and surgical treatment in patients with severe carotid artery stenosis.

(intention-to-treat data; unk: unknown)

Uitkomst	Alle subtypen van beroerte of overlijden ≤ 30 dagen		Invaliderende beroerte of overlijden ≤ 30 dagen		Ipsilaterale beroerte > 30 dagen	
	CAS	CEA	CAS	CEA	CAS	CEA
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CAVATAS [347]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 ¹	10 ¹
SAPPHIRE [346]	8 (4.8)	9 (5.4)	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
SPACE [345, 584]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7) ²	1 (0.2) ²
EVA 3S [344]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6) ²	1 (0.3) ²

Cijfers tussen twee haakjes geven percentages aan

¹ Follow-up duur gemiddeld 1.95 jaar ² Tot 6 maanden

Referenties

Belangrijke referenties voor speciale onderwerpen zijn gemerktekend.

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 M: 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, Whittmore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998;29:554-562.
 13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
 14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001;104:2118-2150.
 15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraza TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37:1583-1633.
 16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. Eur J Neurol 2000;7:607-623.
 17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of

- stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. Available at: www.sosse/sosmenyehtm 2000:Article number: 2002-2102-2001.
 19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.
 20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
 21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
 22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhãõ P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
 23. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
 24. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
 25. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
 26. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
 27. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
 28. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
 29. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
 30. Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, Morris DL, Johnson AM, Brice JH: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
 31. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
 32. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.

33. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
34. DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
35. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle HP: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
36. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
37. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick JP: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
38. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
39. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rosnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors--a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
41. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
42. Sug Yoon S, Heller RF, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald PE: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
43. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsheer S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
44. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
46. Schmidt NK, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
47. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.

49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
52. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.
56. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy ML, Giannotta SL: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward "brain attack" and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115; discussion 1115-1107.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
60. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
61. ●●● Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
63. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.

65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
67. Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006;25:170-172.
68. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
72. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-2145.
73. Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.
74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
75. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols FT, 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPIS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
78. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.

80. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
81. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
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. Lavalée PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
86. •• Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
87. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
88. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.
89. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
91. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart

- Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.
92. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
 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, Garcia F, Alijotas J: ["Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke]. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.
 95. Lindsberg PJ, Happola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
 96. Hamidon BB, Dewey HM: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
 97. Goldstein LB, Simel DL: 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 PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.
 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 JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
 102. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
 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;64:1466-1474.
 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, Grealley 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 PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with

- perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
124. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.
 125. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
 126. ●● The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
 127. ●● Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:77-81.
 128. ●● Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
 129. ●● Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
 130. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J: What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix-x, 1-180.
 131. ●● Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
 132. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.
 133. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
 134. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
 135. Wardlaw JM, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.
 136. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, Lewis SC, Mielke O: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.

137. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.
138. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
139. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15; discussion 16-18.
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, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology* 2007;243:720-726.
142. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
143. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
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 FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
146. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.
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 JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
149. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
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 JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
152. Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Dillon WP, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 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. *Prolyse 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, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
157. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
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 SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
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 KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
162. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC perfusion MRI-Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;55:1342-1349.
163. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorov V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
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 DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
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 GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
168. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
169. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
170. ●● Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
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 PM: 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 DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
177. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
178. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altdorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:193-199.
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 PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
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 CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
183. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
184. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
185. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
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 RA, Garcia MM, Tong DC: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
190. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
191. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
192. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
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 JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C,

- O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
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 HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
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 JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
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, Lavalley P, Touboul PJ: 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 AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.

230. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
231. Ong MK, Glantz SA: 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 KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Jr., Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
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 EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
242. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
243. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.

244. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
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 JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
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 NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
250. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Albanes D, Huttunen JK: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6-year follow-up of the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
251. ●● Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
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 RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women

- with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
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 CH, Stampfer MJ, Rexrode KM, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
266. Bartolucci AA, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
267. ●● Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
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 DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
270. Hobson RW, 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263; discussion 263-255.

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 WW, Morgan N, Channer KS: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
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, 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, Vandembroucke 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. *N Engl J Med* 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. 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 AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
292. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
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, Silleisen 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 RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
298. ●●● Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
299. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.

300. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
301. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
302. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
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, Covalt 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, Krumdordf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
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 CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
318. ●●● Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
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 PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
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 HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
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, Tatlisumak 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 C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
339. ●● Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
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. *N Engl J Med* 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 JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
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. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): 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, Ratnaik 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, Schneider 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, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.
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, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne 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, Moya 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, Fiebach 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, Kohrmann 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, Bruckmann H, del Zoppo GJ: Intra-arterial 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 of 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-Jülig 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.
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 JJ, 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, Schmiedek P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
447. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
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. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
475. 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.
476. 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.
477. 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.
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 KM, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
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 - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
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 MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
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 PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
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 JG, Drew-Cates J, Dombrov ML: 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.

De meest recente referenties (aangepast in januari 2009):

[Hacke 2008] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase

- 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
- [Wahlgren 2008a] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309.
- [Wahlgren 2008b] Wahlgren N, Ahmed A, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Eriälä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici M, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39: 3316-3322.