

Aivoinfarktin ja TIA:n hoitosuositus 2008

Atte Meretoja, Tiina Sairanen, Turgut Tatlisumak, Markku Kaste – European Stroke Organisation suositustyöryhmän puolesta (ks. liite)

Esipuhe.....	3
Esittely	3
Väestön tietoisuus ja koulutus	4
Hoitoonohjaus ja -kuljetus	5
Akuuttihoito	7
Aivohalvauspalvelut ja aivohalvausyksiköt	8
Aivohalvauspalveluiden tuottaminen	8
Aivohalvausyksiköt	9
Diagnostiikka	10
Kuvantamistutkimukset.....	10
Yleiset periaatteet	10
Kuvantaminen akuutin aivohalvauksen yhteydessä	10
Kuvantaminen TIA-potilailla sekä lievien ja nopeasti korjaantuvien aivohalvauksien yhteydessä	13
Muut diagnostiset tutkimukset	13
Sydäntutkimukset	13
Verikokeet	14
Primaaripreventio.....	14
Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden hoito	14
Korkea verenpaine.....	15
Diabetes.....	15
Hyperlipidemia	15
Tupakointi	16
Alkoholin käyttö.....	16
Liikunta.....	16
Ruokavalio	16
Hedelmät, vihannekset ja kala	16
Paino.....	16
Vitamiinit	17
Vaihdevuosisoireiden hormonikorvaushoito	17
Antitromboottinen lääkitys.....	17
Matalan riskin henkilöt	18
Henkilöt, jolla on verisuoniriskitekijöitä	18
Suurten suonten ateroomat	18
Eteisvärinä	18
Kaulavaltimokirurgia ja –angioplastia	18
Sekundaaripreventio.....	19
Optimaalinen sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden hoito	19
Korkea verenpaine.....	20
Diabetes.....	20
Hyperlipidemia	20
Tupakointi	20
Ruokavalio	20
Ylipaino	20
Vitamiinit	20
Unenaikaiset hengityshäiriöt.....	21
Avoin soikea ikkuna (patent foramen ovale; PFO).....	21
Vaihdevuosisoireiden hormonikorvaushoito.....	21
Antitromboottinen lääkehoito	21
Antitromboottiset lääkkeet	22
Aspiriini	22
Klopidogreeli	22
Dipyridamoli	22
Triflusaali.....	22
Dipyridamolin ja aspiriinin yhdistelmä.....	22

Klopidogreeli ja aspiriini	22
Oraalinen AK-hoito	23
Antitromboottisen hoidon aikana uusunut vaskulaaritapahtuma	23
Kaulavaltimokirurgia ja suonensisäiset toimenpiteet	23
Kaulavaltimon endarterektomia	24
Kaulavaltimoahtauman pallolaajennus ja stenttaus	24
Kallonsisäiset ja nikamavaltimoiden ahtaumat	24
Ekstrakraniaali – intrakraniaalinen anastomoosi	24
Kallonsisäisen tai nikamavaltimon ahtauman stenttaus	25
Aivohalvauksen hoidon yleiset periaatteet	25
Hengitystoiminta ja ilmatien turvaaminen	26
Sydänsairauksien hoito	26
Nestehoito	26
Verenpaineen hoito	27
Verensokerin hoito	27
Kuume	27
Erytyiset hoidot	28
Liuotushoito	28
Laskimonsisäinen (i.v.) kudospasminogeenin aktivaattori (tissue plasminogen activator; rtPA)	28
Muut laskimonsisäiset trombolyyttiset aineet	30
Valtimonsisäinen (i.a.) ja yhdistetty laskimon- ja valtimonsisäinen trombolyyttinen (i.v.+i.a.) hoito	30
Valtimonsisäiset rekanalisaatiolaitteet	30
Antitromboottinen lääkehoito	30
Varhainen antikoagulaatiohoito	31
Neuroprotektio	31
Aivoödeema ja kohonnut kallonsisäinen paine	32
Lääkehoito	32
Hypotermia	32
Dekompressiivinen kirurgia	32
Komplikaatioiden esto ja hoito	33
Aspiraatiopneumonia	33
Syvä laskimotromboosi (SLT) ja keuhkoembolia	34
Painehaavaumat	34
Kouristukset	34
Agitaatio	34
Katumiset	34
Virtsatietulehdukset ja inkontinenssi	35
Dysfagia ja ravitsemus	35
Kuntoutus	36
Kuntoutusympäristö	36
Kuntoutuksen ajoitus, kesto ja intensiteetti	36
Kuntoutusmuodot	37
Fysioterapia	38
Toimintaterapia	38
Puheterapia	38
Aivohalvaustukihenkilöt ja informaation jako	39
Muut ryhmät	39
Kognitiiviset vaikeudet	39
Seksuaalisuus	39
Kuntoutukseen vaikuttavat komplikaatiot	39
Aivoinfarktin jälkeinen masennus	40
Kipu ja spastisiteetti	40
Kuntoutuskelpoisuus	40
Liite	42
ESO (EUSI) Suoritusryhmä	42
Taulukot	44
Viitteet	54

Esipuhe

Tämä hoitosuositus on päivitys European Stroke Initiativen (EUSI) aiemmin antamalle aivohalvauksen hoitosuositukselle, jonka ensimmäinen versio julkaistiin vuonna 2000 (1, 2), ja sittemmin käännettiin useille kielille mukaan lukien espanja, portugali, italia, saksa, kreikka, turkki, liettua, puola, venäjä ja mandariini-kiina. Suosituksen ensimmäinen päivitys julkaistiin vuonna 2003 (2). Vuonna 2006 EUSI päätti, että seuraava päivitys tehdään laajemman asiantuntijatyöryhmän voimin. Päivityksen teon aikana EUSI ja European Stroke Council (ESC) liittyivät yhteen ja muodostivat European Stroke Organisationin (ESO), joka saattoi päivityksen loppuun. Uuden suosituksen on siis tehnyt EUSI:n suositustyöryhmä ja ESO (katso liite). Suositus on viimeistelty kolmen päivän seminaarissa Heidelbergissä joulukuussa 2007. Asiantuntijat jaettiin aihealueiden mukaan kuuteen työryhmään, joissa kussakin oli kaksi puheenjohtajaa ja kolmesta viiteen jäsentä. Puolueellisuuden ja intressiristiriitojen välttämiseksi kukaan työryhmien puheenjohtajista ei ollut erityisesti oman aihealueensa tutkija. Yksityiskohtainen sidonnaisuuksien ilmoitus on sähköisenä liitteenä.

Nämä suositukset koskevat aivoinfarktia ja ohimeneviä iskeemisiä aivoverenkiertohäiriöitä (TIA), jotka ovat saman sairauden ilmentymiä. Jos suositukset eroavat näiden kahden sairaustyyppin välillä, asiasta mainitaan erikseen, muutoin suositukset koskevat kumpaakin tilaa. Erilliset suositukset on laadittu tai ovat valmisteilla aivoverenvuodoista (ICH) (3) ja lukinkalvon alaisista vuodoista (SAV). Näytönasteet ja suositusten vahvuudet on annettu European Federation of Neurological Societies (EFNS) kriteerien mukaisesti (Taulukot 1 ja 2). Nämä suositukset kattavat hoitoonohjauksen ja ensihoidon, aivohalvausyksiköt, diagnostiikan, primaari- ja sekundaariprevention, yleisen aivohalvauksen hoidon, erityiset hoidot (esim. liuotushoidon), komplikaatioiden hoidon sekä kuntoutuksen.

Suosituksia päivitetään jatkuvasti ESO:n verkkosivuilla (www.eso-stroke.org) uuden tutkimusnäytön ilmestyessä. Suosittelemme lukijaa tarkistamaan sieltä viimeisimmät tiedot.

Esittely

Aivohalvaus on maailmanlaajuisesti eräs johtavista vammaisuuden ja kuolleisuuden syistä (4). Ilmaantuvuudessa, esiintyvyydessä ja kuolleisuudessa on suuria eroja Itä- ja Länsi-Euroopan välillä. Erojen syyksi on arvioitu verenpainetaudin ja muiden riskitekijöiden yleisyys Itä-Euroopassa, mikä johtaa vaikeampiin halvauksiin (5). Merkittäviä alueellisia eroja on myös Länsi-Euroopan sisällä. Aivohalvaus on merkittävin sairastavuuden ja pitkäaikaisen vammaisuuden aiheuttaja Länsi-Euroopassa, ja väestörakenteen muutokset tulevat entisestään lisäämään sen ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä. Aivohalvaus on myös toiseksi yleisin demencian aiheuttaja, yleisin epilepsian syy vanhuksilla ja yleinen masennuksen aiheuttaja (6, 7). Aivohalvauksen hoidosta on viimeisen kymmenen vuoden aikana julkaistu useita suosituksia (2, 8-18). Viimeisimpänä Helsingborgin julistus keskittyi yhtenäisen hoidon ja tutkimustarpeiden määrittämiseen Euroopassa (19). Tulevaisuuden tavoitteena on luoda yhtenäiset maailmanlaajuiset suositukset World Stroke Organizationin ohjauksessa, jota ESO ja kansalliset sekä alueelliset aivohalvausyhdistykset tukevat.

Väestön tietoisuus ja koulutus

Suosituks

- Koulutusohjelmat, jotka lisäävät väestön tietoisuutta aivohalvauksesta ovat suositeltavia **(Luokka II, Taso B)**
- Koulutusohjelmat, jotka lisäävät aivohalvaustietoisuutta ensihoitohenkilökunnan ja päivystävien lääkärien keskuudessa ovat suositeltavia **(Luokka II, Taso B)**

”Time is brain”-konsepti tarkoittaa, että aivohalvaus on hätätila. Sairaalahoittoa edeltävien viiveiden minimoiminen on asetettava merkittäväksi tavoitteeksi. Tavoite voidaan saavuttaa vaikuttamalla oireiden tunnistukseen, hätäkeskusten toimintaan ja potilaiden kuljetustapaan.

Aivohalvauksen akuuttihoitossa syntyy viiveitä useilla tasoilla (20):

- väestötasolla, koska aivohalvauksen oireita ei tunnisteta eikä apua hälytetä
- ensihoidon tasolla, koska aivohalvauspotilaita ei priorisoida kuljetuksessa
- sairaalatasolla kuvantamisviiveiden ja tehottomasti järjestetyn hoidon vuoksi

Merkittävä osa viiveestä syntyy sairaalan ulkopuolella (21): portugalilaisessa yliopistosairaalassa sairaalahoittoa edeltävä viive oli 82 % kokonaisviiveestä (22). Koulutuskampanjoiden kohdentamisessa auttavat sellaiset tutkimukset, jotka osoittavat väestötason sosiaalisia, kulttuuriin tai käytökseen liittyviä tai kliinisiä tekijöitä, jotka liittyvät sairaalaa edeltävään viiveeseen (23, 24).

Merkittävin sairaalaa edeltävä viive on aika oireiden alusta hätäkeskussoittoon (25-28). Tähän viiveeseen on syynä aivohalvauksen oireiden huono tunnistaminen, mutta myös sairastumisen kieltäminen ja toive oireiden poistumisesta itsestään. Väestön kouluttaminen ja asenteiden muuttaminen voi lyhentää viivettä oireiden alusta hätäkeskussoittoon.

Potilas itse soittaa harvoin apua: useimmissa tapauksissa soittaja on perheenjäsen (28-30). Tietoa aivohalvauksesta on tästä syystä jaettava sekä aivohalvauksen riskissä oleville että heidän läheisilleen.

Aivohalvaustietoisuus vaihtelee iän, sukupuolen ja sosiaalis-kulttuurillisten tekijöiden mukaan, mutta riippuu myös henkilön lääketieteellisestä ymmärryksestä. Oireiden luonne sekä tapa, jolla niitä kysytään, ratkaisee myös sen, osataanko oireet tunnistaa aivohalvaukseen liittyviksi (31, 32).

Useimmat ihmiset myöntävät, että aivohalvaus on hätätila, ja että apua on kutsuttava välittömästi, mutta silti vain 50 % soittaa hätäkeskukseen. Useissa tapauksista soitetaan ensin omaiselle tai omalle lääkärille. Joissain tutkimuksissa 45-48 % potilaista tuli hoitoon omalääkärin kautta (29, 33-36).

Useimmat tutkimukset osoittavat, että n. 33-50 % potilaista tunnistaa oireensa aivohalvaukseen liittyviksi. Teoreettisen tiedon ja käytännön toiminnan välillä on huomattava ristiriita. Osa tutkimuksista on osoittanut, että potilaat, joilla on enemmän tietoa aivohalvauksesta, eivät silti välttämättä saavu nopeammin sairaalaan.

Aivohalvauksesta saadaan useimmiten tietoa joukkoviestimistä (37-39) sekä ystäviltä ja sukulaisilta, mutta harvemmin kirjoista tai omalta lääkäriltä (40-44). Tiedon lähde riippuu henkilön iästä: vanhemmat henkilöt saavat tietoa useammin terveystietokampanjoista ja omalta lääkäriltä; nuorempien yleisempi tietolähde on televisio (38-40).

Koulutuksen vaikutusta aivohalvaustietoisuuteen on tutkittu. Kahdeksan ei-randomoitua tutkimusta on mitannut koulutuskampanjoiden vaikutusta sairaalaa edeltävään viiveeseen ja liuotushoitoon (45-52). Kuudessa tutkimuksessa koulutusohjelma oli suunnattu sekä laajalle yleisölle, ensihoitoyksiköille että terveydenhuollon ammattilaisille. Kahdessa tutkimuksessa koulutusohjelma oli suunnattu vain laajalle yleisölle. Ainoastaan TLL Temple Foundation Stroke Project -tutkimus sisälsi kontrolliryhmän (50, 51). Kaikissa tutkimuksissa oli ennen-jälkeen asetelma. TLL-tutkimuksessa liuotushoidon määrä lisääntyi koulutusohjelman myötä, mutta vain kuudeksi kuukaudeksi koulutuksen päätyttyä (51), mikä viittaisi siihen, että koulutusohjelmia pitää toistaa jatkuvasti väestön aivohalvaustietoisuuden ylläpitämiseksi.

Jotta aivohalvauksen oireet tunnistetaan ja potilaat saatetaan hoidon piiriin mahdollisimman nopeasti, koulutusta pitää suunnata myös ambulanssien ja päivystyspoliikkien henkilökunnalle (53). Ensihoitohenkilökunnan koulutus lisää aivohalvaustietoisuutta, klinisiä ja viestintätaitoja ja vähentää sairaalaa edeltävää viivettä (54).

Lääketieteen opiskelijoille ensimmäisen vuoden aikana opetettu aivohalvaustieto on johtanut korkeaan osaamisen tasoon myöhemmin (55). Ammatillisen jatkokoulutuksen arvo on yleisesti tunnustettu, mutta aivohalvausasiantuntijoiden koulutus Euroopassa on epätasua. Muutamit maat (mm. Ranska ja Iso-Britannia) ovat perustaneet aivohalvauksen erikoistumisohjelmia. Monet muut maat kouluttavat aivohalvauksen osana neurologian erikoislääkärikoulutusta. Koulutuksen harmonisoimiseksi on perustettu Euroopan Aivohalvausmaisterien koulutusohjelma (www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php) sekä vuotuisia aivohalvauksen kesäkouluja (www.eso-stroke.org).

Hoitoonohjaus ja -kuljetus

Suositukses

- Aivohalvausta epäiltäessä suositellaan hätäkeskuksen koordinoimaa ensivastetta **(Luokka II, Taso B)**
- Prioriteettikuljetusta ja etukäteisilmoitusta vastaanottavaan sairaalaan suositellaan **(Luokka III, Taso B)**
- Epäiltäessä aivohalvausta potilas suositellaan kuljetettavaksi lähimpään sairaalaan, jossa on akuuttihoitohin kykenevä aivohalvausyksikkö **(Luokka III, Taso B)**
- Hätäkeskuksen ja ambulanssien henkilökunnalle suositellaan opetettavaksi yksinkertaisia aivohalvauksen tunnistamisen keinoja, kuten FAST-testi (Face Arm Speech Test) **(Luokka IV, GCP)**
- Vastaanottavassa sairaalassa suositellaan suoritettavaksi välitön triage, kliiniset sekä laboratorio- ja kuvantamistutkimukset, hoitopäätökset ja asianmukaiset akuutit hoidot **(Luokka III, Taso B)**
- Pitkistä etäisyyksistä johtuen harvaan asutuilla alueilla suositellaan harkittavaksi helikopterikuljetusta **(Luokka III, Taso C)**
- Pitkistä etäisyyksistä johtuen harvaan asutuilla alueilla suositellaan harkittavaksi etälääketieteellisiä konsultaatioita **(Luokka II, Taso B)**
- Potilaat, joilla epäillään TIA-kohtausta, suositellaan kuljetettavaksi välittömästi TIA-poliklinikalle tai sellaiseen aivohalvausyksikköön, jossa voidaan suorittaa asiantuntija-arvio ja aloittaa välitön hoito **(Luokka III, Taso B)**

Menestyksekkäs akuutin aivohalvauksen hoito alkaa siitä, että sekä väestö että terveydenhuollon ammattilaiset (56) tunnistavat tilan hätätilanteeksi, aivan kuten sydäninfarktin tai akuutin vamman. Tästä huolimatta käytännössä suurin osa aivoinfarktipotilaista ei saa liuotushoitoa, koska he eivät

saavu sairaalaan ajoissa (22, 36, 57, 58). Akuutin aivohalvauksen hoitoketju riippuu neljästä tekijästä:

- nopeasta aivohalvauksen ja TIA:n oireiden tunnistamisesta
- välittömästä hätäkeskussoitosta
- prioriteettikuljetuksesta ja ilmoituksesta vastaanottavaan sairaalaan
- välittömästä triagesta, kliinisestä arviosta, laboratorio- ja kuvantamistutkimuksista, oikeasta diagnoosista sekä oikeasta hoidosta vastaanottavassa sairaalassa

Kun aivohalvauksen oireita epäillään, potilaan tai läheisen tulee soittaa hätäkeskukseen. Hätäkeskuksella tulee olla sähköinen validoitu algoritmi kysymyksille, joilla aivohalvausoireet voidaan todeta puhelimitse (33, 59). Ambulanssihenkilökunnan tulee tunnistaa aivohalvaus yksinkertaisella testillä, kuten FAST-testi (Face Arm Speech Test) (60). Heidän tulee myös tunnistaa ja tarvittaessa hoitaa potilaat, joilla on välittömiä komplikaatioita, kuten alentunut tajunnan taso, kouristuksia, oksentelua tai epävakaa verenkierto.

Potilaat, joilla epäillään aivohalvausta, tulee kuljettaa kiireellisesti lähimpään sairaalaan, jossa on akuuttihoitoihin kykenevä aivohalvausyksikkö. Potilaat, jotka saadaan hoidon piiriin kolmen tunnin sisällä oireista, tulee arvioida ja kuljettaa etusijalla (20). Aivohalvausyksiköiden, tai näiden puuttuessa aivohalvauksen akuuttihoitoon kykenevien keskusten, tulee muodostaa kattavia verkostoja ja nämä sairaalat tulee tiedottaa suurelle yleisölle, terveydenhuollon ammattilaisille ja hätäkeskuksille (61, 62).

Jos potilas soittaa lääkärilleen ja kertoo aivohalvausoireesta, hänelle tulisi järjestää välitön kuljetus, mieluiten hätäkeskuksen kautta, lähimpään sairaalaan, jossa on aivohalvausyksikkö ja mahdollisuus akuuttihoitoihin. Ambulanssihenkilökunnan tulee informoida vastaanottavaa sairaalaa potilaasta ja tämän kliinisestä statuksesta. Omaiset, jotka voivat kuvata potilaan oireiden alkuajankohdan ja potilaan perussairaudet, on hyvä kuljettaa potilaan mukana.

Harvassa tutkimuksessa on selvitetty sairaalaa edeltävän viiveen vähentämisen vaikutusta akuuttihoitoihin. Useimmat tutkimukset ovat käyttäneet ennen-jälkeen asetelmaa ilman sokkoutusta tai kontrolliryhmää (23, 53). Aivohalvauksen osalta tutkittuja toimenpiteitä ovat koulutusohjelmat, helikopterisiirrot, etälääketieteelliset sovellutukset sekä prosessien uudistamiset ennen sairaalaa ja sairaalan sisällä.

Nopein keino päästä hoitoon on välitön kuljetus ambulanssilla vastaanottavan sairaalan ensiapuun (28, 53, 63-65). Helikopterikuljetus voi pienentää kuljetusviivettä (66, 67), ja parantaa liuotushoidon saatavuutta harvaan asutuilla alueilla (68). Ilma- ja maakuljetuksien etäisyyksiä voidaan vertailla helposti (69). Tällaisia vertailuja ei ole tehty aivohalvauspotilailla. Yhdessä tutkimuksessa, joka tehtiin pääosin traumapotilailla, maakuljetus oli nopeampaa alle 16 km etäisyyksillä ja ilmakuljetus nopeampaa yli 72 km kuljetuksilla (70). Yksi tutkimus on osoittanut helikopterikuljetuksen akuutin aivoinfarktin epäilyn yhteydessä kustannusvaikuttavaksi, jos potilaalle harkitaan liuotushoitoa (71).

Etälääketieteellinen kaksisuuntainen videokonsultaatio on mahdollinen, pätevä ja luotettava keino taata liuotushoito aivohalvauspotilaille silloin, kun kuljetus ei ole mahdollista. Hoidon laatu, komplikaatioiden ilmaantuvuus ja hoidon lopputulos ovat samankaltaisia, jos liuotushoitoon päädytään etälääketieteellisen konsultaation turvin, tai jos hoito annetaan yliopistosairaalassa (72-81).

Erityinen hätäkeskuksen aivohalvauskoodi, ennakoilmoitus ja prioriteettikuljetus ovat tehokkaita keinoja lisätä liuotushoitoon tulevien potilaiden määrää sekä lyhentää viivettä ennen sairaalaa (82, 83).

TIA:n jälkeinen aivohalvauksen korkea riski on osoitettu äskettäin (6, 84). Havainnoivat tutkimukset ovat osoittaneet, että TIA:n jälkeinen välitön arviointi ja hoidon aloitus TIA-poliklinikalla vähensi tätä

aivohalvauksen riskiä (85, 86). Asiantuntijan tulee arvioida TIA-potilaat välittömästi ja hoito tulee aloittaa viiveettä.

Akuuttihoito

Suosituks

- Aivohalvauksen sairaalaa edeltävät ja sairaalan sisäiset hoitoketjut tulee organisoida (**Luokka III, Taso C**)
- Avustavia tutkimuksia, jotka on lueteltu taulukossa 3, suositellaan (**Luokka IV, GCP**)

Sairaalan sisäinen viive voi aiheuttaa 16 % kokonaisviiveestä oireiden alusta pään kuvantamiseen (22). Syitä sairaalan sisäiseen viiveeseen ovat:

- Epäonnistuminen hätätilan tunnistamisessa
- Tehoton sairaalan sisäinen potilaskuljetus
- Viivästynyt lääketieteellinen arviointi
- Viive kuvantamisessa
- Epävarmuus liuotushoidon suhteen (20, 21, 24).

Hoito voidaan järjestää tehokkaammin aivohalvauksen hoitoketjujen avulla, joskaan meta-analyysi (87) ei tukenut niiden rutiininomaista käyttöönottoa. Hoitoketjut voivat vähentää viivettä hoitoon pääsyyn, kuvantamiseen (88, 89), liuotushoitoon (89), ja milloin tarpeellista, myös valtimonsisäisiin toimenpiteisiin.

Toimiva akuuttihoito yhdistää ensihoidon, ensiapupoliklinikan ja aivohalvausasiantuntijoiden osaamiset. Hyvä yhteydenpito ja yhteistyö näiden tahojen sekä kuvantamis- ja laboratoriopalveluiden kanssa ovat tärkeitä nopean hoidon turvaamiseksi (90-92). Ensihoito- ja ensiapuhenkilökunnan yhteistyön on osoitettu lisäävän liuotushoidon käyttöä (93). Niissä sairaaloissa, joissa potilaita ei kuljeteta suoraan aivohalvausyksikköön, tulee olla järjestelmä, jolla aivohalvaustiimi ennakkohälytetään. Rutiininomaisen ennakoilmoituksen on osoitettu vähentävän sairaalan sisäistä viivettä (82, 94-96), lisäävän liuotushoidon käyttöä (93, 94), lyhentävän sairaalahoidon kestoa (96) ja vähentävän sairaalan sisäistä kuolleisuutta (93).

Luotettavat testit aivohalvauksen tunnistamiseksi ovat tärkeitä triagen kannalta (97); aivohalvausta muistuttavat tilat, kuten migreeni ja epileptiset ilmiöt, voivat olla haasteellisia (98, 99). Testit, kuten FAST ja ROSIER, auttavat henkilökuntaa aivohalvauksen tunnistamisessa (60, 98, 100).

Neurologin tai aivohalvauksen hoitoon muuten erikoistuneen lääkärin tulee olla mukana potilaan akuutissa hoidossa jo ensiavussa (99). Kaksi USA:laista tutkimusta osoitti, että neurologit teettävät potilaille laajempia ja kalliimpia tutkimuksia, mutta potilaiden kuolleisuus sairaalan sisällä ja 90 päivän kohdalla sekä avun varaan jäämisen riski olivat vähäisempiä, kuin ei-neurologien hoitamilla potilailla (101, 102). Tämä ei välttämättä pidä paikkaansa muissa maissa, kuten Iso-Britanniassa, jossa useimmat aivohalvauslääkärit eivät ole neurologeja, mutta osaavat silti hoitaa aivohalvaus- ja TIA-potilaansa korkealaatuisesti.

Aivohalvausosastojen uudelleenjärjestely voi estää pullonkauloja ja turhia sairaalan sisäisiä siirtoja. Aivojen kuvantamispalvelut on hyvä sijoittaa aivohalvausosaston tai ensiavun yhteyteen ja aivohalvauspotilaille tulee taata hätätapauksina etuoikeus näihin palveluihin (90). Suomalaisessa tutkimuksessa sairaalan sisäiset viiveet lyhenivät huomattavasti, kun TT-laite siirrettiin ensiapupoliklinikalle ja ennakoilmoitusmenettely otettiin käyttöön (95). Liuotushoito tulee aloittaa

TT-huoneessa tai sen läheisyydessä. Angiografialaboratorion on oltava käytettävissä, jos valtimonsisäisiä hoitoja tarvitaan.

Akuutin aivohalvauksen kirjallisia hoito-ohjeita suositellaan, sillä niitä käyttäen useampi aivoinfarktipotilas saa liuotushoidon (93). Myös jatkuvat laadunparannusohjelmat vähentävät sairaalan sisäisiä viiveitä (81, 103). Hoidon tulosten ja laadun mittareita tulee kehittää, kuten on tehty joidenkin alueiden ja maiden osalta. Ainakin sairaalan sisäistä viivettä ovelta TT-kuvaukseen ja ovelta liuotushoidon alkuun tulee mitata ja seurata.

Harvalla aivohalvauspotilaalla on sairaalaan tullessaan välittömästi henkeä uhkaava tila, mutta monella on merkittäviä elintoimintojen häiriöitä tai oheissairauksia. On tunnistettava varhain oireet ja löydökset, jotka viittaavat tuleviin komplikaatioihin, kuten ekspansiivisiin aivoinfarkteihin, verenvuotoihin tai uusiviin aivohalvauksiin, sekä samaan aikaan ilmenevä sydäninfarkti, aspiraatiokeuhkokuume ja sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Koulutetun henkilökunnan tulee arvioida aivohalvauksen vaikeusaste NIHSS-asteikkoa käyttäen (104).

Alkuvaiheen tutkimusten tulee sisältää:

- hengityksen ja keuhkofunktion arvion
- varhaisen arvion nielemisvaikeuksista, mielellään validoidun arviointilomakkeen turvin (105)
- samanaikaisen sydänsairauden arvion
- verenpaineen ja sykkeen arvion
- valtimoveren happikyllästeisyyden arvion pulssioksimetrillä, jos saatavilla

Samaan aikaan tulee avata i.v.-yhteys ja selvittää verikokein nestetasapaino, verensokeri, hyytymisfunktio ja perusverenkuva. Anamneesin oton yhteydessä tulee selvittää valtimosairauksien riskitekijät, lääkitykset, verenvuodoille altistavat tilat ja aivohalvausta muistuttavat sairaudet. Huumausaineiden ja ehkäisy pillereiden käyttö, tulehdukset, vammat ja migreenianamneesi tulee kysyä erityisesti nuorilta potilailta.

Aivohalvauspalvelut ja aivohalvausyksiköt

Suositukset

- Kaikki aivohalvauspotilaat tulee hoitaa aivohalvausyksiköissä (**Luokka I, Taso A**)
- Palvelujärjestelmien tulee varmistaa, että akuutit aivohalvauspotilaat saavat korkeatasoista hoitoa ja tarvittaessa myös kirurgista hoitoa (**Luokka III, Taso B**)
- Korkeatasoisen hoidon levittämiseksi suositellaan verkostoitumista, mukaan lukien etälääketieteen mahdollisuudet (**Luokka II, Taso B**)

Aivohalvauspalveluiden tuottaminen

Kaikki akuutin aivohalvauksen saaneet potilaat tarvitsevat aivohalvausyksiköiden moniammatillista hoitoa, ja osa potilaista tarvitsee lisäksi korkean teknologian hoitoja. Palvelujärjestelmien tulee pystyttää vaadittava infrastruktuuri, jotta nämä hoidot voidaan tuottaa kaikille niitä tarvitseville potilaille: ainoa syy olla hoitamatta potilasta aivohalvausyksikössä on aktiivihoidosta luopuminen. Äskettäiset konsensuslausumat (11, 106) ovat määrittäneet kattavan ja perustason aivohalvauskeskusten tehtävät (Taulukko 4.).

Perustason aivohalvauskeskukset määritellään keskuksiksi, joilla on tarvittava henkilökunta, infrastruktuuri, osaaminen ja käytännöt, joilla suurin osa aivohalvauspotilaista voidaan hoitaa. Jotkut potilaat, joilla on harvinainen sairaus, monimutkainen kliininen kuva tai useita

elinjärjestelmiä koskeva sairaus, saattavat tarvita sellaista hoitoa, jota ei voida tarjota perustason aivohalvauskeskuksessa.

Kattavat aivohalvauskeskukset ovat keskuksia, joissa aivohalvauspotilaiden diagnostiikan ja hoidon lisäksi voidaan tarjota erityistason somaattista ja kirurgista hoitoa (uusia diagnostisia ja kuntoutuksellisia keinoja, erityistutkimuksia, jatkuvaa automaattista monitorointia, toimenpideradiologiaa, verisuonikirurgiaa ja aivokirurgiaa).

Etälääketieteellisten verkostojen luomista suositellaan, jotta syrjäseutujen potilaille taattaisiin riittävät hoitomahdollisuudet. Liuotushoidon tarjoaminen etälääketieteellisin keinoin on mahdollista ja turvallista (107). Tällaiset verkostot johtavat lisääntyneeseen rtPA:n käyttöön (80, 108) sekä parempaan hoidon tasoon ja sen kliinisiin tuloksiin (80).

Aivohalvausyksiköt

Systemaattinen katsaus on vahvistanut merkittävät vähenemät kuolleisuudessa (3 % absoluuttinen riskin alenema), toisen avun varaan jäämisessä (5 % lisäys henkiin jääneissä itsenäisesti toimeen tulevissa) ja laitoshoidon tarpeessa (2 % vähenemä) liittyen aivohalvausyksikössä hoidettuihin verrattuna tavallisella osastolla hoidettuihin. Kaikki aivohalvauspotilaat, riippumatta iästä, sukupuolesta, aivohalvauksen tyypistä tai vaikeusasteesta, hyötyvät hoidosta aivohalvausyksikössä (61, 109). Nämä tulokset on voitu toistaa suurissa havainnoivissa rutiinotoiminnan tutkimuksissa (110-112). Vaikka aivohalvausyksikköhoito on kalliimpaa, kuin hoito tavallisella neurologisella tai sisätautiosastolla, se vähentää akuutin vaiheen jälkeisiä sairaalakustannuksia (113, 114) ja on kustannusvaikuttavaa (115-118).

Aivohalvausyksikkö on erillinen alue sairaalan sisällä, joka hoitaa yksinomaan tai lähes yksinomaan aivohalvauspotilaita, ja jossa toimii erikoistunut moniammatillinen tiimi (61). Tiimin ydinosaamisalueet ovat lääketiede, hoitotiede, fysioterapia, toimintaterapia, puheterapia ja sosiaalityö (119). Moniammatillisen tiimin tulee toimia koordinoitusti ja suunnitella potilaiden hoitoa säännöllisissä kokouksissa. Henkilökunnan säännöllisen koulutuksen tulee olla suunnitelmallista (119). Tyypilliset osatekijät aivohalvausyksikköhoidon tutkimuksissa (119) ovat olleet:

- lääketieteellinen arvio ja diagnostiikka, mukaan lukien kuvantaminen (TT tai MRI) sekä varhainen hoidon ja terapian arvio
- varhainen hoito, johon kuuluu varhainen mobilisointi, komplikaatioiden esto sekä hypoksian, korkean verensokerin, kuumeen ja kuivumisen hoito
- jatkuva moniammatillisen tiimin toteuttama kuntoutus sekä varhainen kotiutumisen jälkeisten palvelutarpeiden kartoitus

Sekä akuutit että laaja-alaiset aivohalvausyksiköt ottavat potilaita varhaisvaiheessa ja jatkavat hoitoa useita päiviä. Kuntoutusaivohalvausyksiköt ottavat potilaita yleensä 1-2 viikon viiveellä ja jatkavat hoitoa useita viikkoja, jos tarvetta on. Suurin osa tutkimusnäytöstä on saatu laaja-alaisista aivohalvausyksiköistä ja kuntoutusaivohalvausyksiköistä (61, 120). Liikuteltavat aivohalvaustiimit, jotka hoitavat potilaita muiden osastojen yhteydessä, eivät todennäköisesti vaikuta merkittäviin päätemuuttujiin, eikä näitä voida siksi suosittaa (121). Tällaisia tiimejä on yleensä perustettu sellaisiin sairaaloihin, joissa ei ole aivohalvausyksikköä.

Aivohalvausyksikön tulee olla riittävän suuri, jotta moniammatillista hoitoa voidaan antaa koko sairaalahoidon ajan. Pienemmät sairaalat voivat saavuttaa tämän yhdellä laaja-alaisella yksiköllä, mutta suuremmat sairaalat saattavat vaatia hoitoketjuja, joissa on erikseen akuutti- ja kuntoutusyksiköt.

Diagnostiikka

Kuvantamistutkimukset

Suosituksukset

- Epäiltäessä aivohalvausta tai TIA:aa, potilaille tulee tehdä kiireellinen pään TT- (**Luokka I**) tai MRI- (**Luokka II**) tutkimus (**Taso A**)
- Jos tehdään MRI-tutkimus, tämän tulee sisältää diffuusiopainotteiset (DWI) ja T2*-painotteiset sekvenssit (**Luokka II, Taso A**)
- TIA-potilaille, lievän aivohalvauksen saaneille potilaille sekä potilaille, joiden oireet ovat nopeasti korjaantumassa, tulee tehdä kiireelliset tutkimukset, mukaan lukien verisuonikuvaukset (ultraääni, TT-angiografia tai magneettiangiografia) (**Luokka I, Taso A**)

Aivojen ja verisuonten kuvantaminen on välttämätöntä TIA- ja aivoinfarktipotilailla. Aivojen kuvantaminen erottelee aivoinfarktin aivoverenvuodoista sekä aivohalvausta muistuttavista tiloista, ja usein myös mahdollistaa alatyypin ja etiologian määrittämisen. Kuvantamisella voidaan myös osoittaa pysyvästi vaurioituneet alueet ja mahdollisesti pelastettavissa oleva kudosis, ja näin ohjata hoitopäätöksiä ja parantaa hoidon lopputulosta. Verisuonikuvantaminen voi osoittaa tukoksen sijainnin ja syyn sekä tunnistaa korkean uusimisriskin potilaita.

Yleiset periaatteet

Aivohalvauspotilaiden tulee saada etuoikeus aivojen kuvantamiseen, koska viiveet ovat aivojen kannalta kriittisiä. Epäiltäessä TIA-kohtausta tai aivohalvausta, potilas on tutkittava heti kliinisesti ja välittömästi tämän jälkeen kuvattava aivot, jotta mahdolliset hoidot voidaan aloittaa viiveettä. Myös TIA-potilaiden tutkiminen on kiireellistä, koska 10 % näistä potilaista saa aivohalvauksen seuraavan 48 tunnin sisällä. Välitön kuvantaminen on mahdollista ennakoilmoitusten, hyvän tiedonkulun sekä aivohalvausyksikön ja radiologian yksikön yhteistyön avulla.

Kuvantamisen tulee tunnistaa herkästi ja tarkasti aivohalvaukseen liittyvät muutokset, erityisesti akuutissa vaiheessa. Kuvantamisen tulee tuottaa luotettavia ja teknisesti korkealaatuisia kuvia akuutin aivohalvauksen saaneilla potilailla. Nopea alkuvaiheen neurologinen tutkimus auttaa oikean kuvantamisen määrittämisessä. Tutkimukset on valittava potilaan tilanteen mukaan (122), esimerkiksi jopa 45 % vaikean halvauksen saaneista potilaista ei siedä MRI-tutkimusta vasta-aiheiden tai kliinisen tilanteensa vuoksi (123-125).

Kuvantaminen akuutin aivohalvauksen yhteydessä

Potilaille, jotka saadaan hoitoon kolmen tunnin sisällä aivohalvauksen alusta, harkitaan aivoinfarktin liuotushoitoa (126). TT-tutkimus on yleensä riittävä rutiininomaisen liuotuksen yhteydessä. Kolmen tunnin jälkeen saapuvia potilaita voidaan harkita tutkimuksiin, joissa pyritään laajentamaan aikaikkunaa tai antamaan kokeellisia, suonta avaavia hoitoja.

Tavallinen TT-tutkimus on hyvin saatavilla, tunnistaa luotettavasti useimmat aivohalvausta muistuttavat tilat ja erottelee vuodon ja infarktin 5-7 päivän ajan oireiden alusta (127-129). Välitön TT-kuvaus on kustannusvaikuttavin toimintatapa akuutin aivohalvauksen yhteydessä (130), mutta ei ole tarpeeksi herkkä vanhemman vuodon yhteydessä. Yleisesti ottaen TT-tutkimus on aikaisten iskeemisten muutosten tunnistamisessa vähemmän herkkä, mutta yhtä tarkka, kuin MRI-tutkimus (131). Kahdella kolmesta keskivaikean tai vaikean halvauksen saaneesta potilaasta varhaiset iskemian merkit ovat nähtävissä muutaman tunnin sisällä oireiden alusta (131-135), mutta näitä muutoksia voidaan todeta alle puolella lievän halvauksen saaneista potilaista, erityisesti

ensimmäisten tuntien aikana (136). TT:ssä näkyvien varhaisten iskeemisten muutosten tunnistamista voidaan parantaa koulutuksella (135, 137, 138) ja pisteytysjärjestelmillä (134).

Aivoinfarktin aiheuttamia varhaisia muutoksia TT:ssä ovat harventumat, turvotusten aiheuttama sulkusten häviäminen sekä valtimon hyperintensiteetti, joka näyttää valtimonsisäisen trombin (139). TT-tutkimus on hyvin tarkka aivoinfarktin aiheuttaman varhaisen vaurion tunnistamisessa (132, 140, 141). Varhaisten iskeemisten muutosten näkyminen TT:ssä ei pitäisi olla liuotushoidon kontraindikaatio, joskin yli kolmasosan keskimmäisen aivovaltimon alueesta kattava leesio voi viitata vähentyneeseen hoidon hyötyyn (126, 134, 135, 142, 143).

Jotkut keskuskeskukset suosivat MRI-kuvausta akuutin aivohalvauksen ensilinjan tutkimuksena. MRI ja diffuusiopainotteinen (DWI) kuvaus ovat varhaisten iskeemisten muutosten tunnistamisessa herkempiä, kuin TT (131). Tämä herkkyys on erityisen hyödyllinen takaverenkierron aivohalvausten ja pienten kortikaalisten tai lakunaaristen infarktien yhteydessä. MRI:llä voidaan myös tunnistaa pienet ja vanhat vuodot pidemmän aikaa T2* sarjoilla (144). MRI-tutkimuskin voi jäädä negatiiviseksi varman akuutin aivohalvauksen yhteydessä (145).

Rajoitettu diffuusio DWI-sarjassa ADC-kartalla mitattuna ei ole aivoinfarktin suhteen 100 % tarkka. Vaikka DWI-muutos usein johtaa pysyvään iskeemiseen vaurioon, se voi myös korjaantua, mikä viittaa siihen, että DWI ei osoita pelkää menetettyä aivokudosta (146, 147). Kudos, jossa ADC-arvot ovat kohtuullisesti alentuneet, voi olla pysyvästi vaurioitunut. Luotettavaa raja-arvoa elinkelpoisen ja kuolleen kudoksen erottamiseksi ei ole (148, 149). Muut MRI-sarjat (T2, Flair, T1) ovat vähemmän herkkiä iskeemisen vaurion osoittamisessa. MRI on erityisen tärkeä tutkimus sellaisen akuutin aivohalvauksen yhteydessä, johon liittyy epätyypillinen oirekuva, piirteet tai etiologia ja/tai jossa epäillään aivohalvausta muistuttavaa tilaa, jota ei voida poissulkea TT:llä. Valtimon dissekaatiota epäiltäessä tulee seinämänsisäisen hyytymän osoittamiseksi tehdä kaulan MRI rasvasupressoiduin T1-sarjoin.

MRI soveltuu huonosti levottomille, pahoinvoiville tai aspiraatorisriskissä oleville potilaille. Hengityksen valvontaa ja tarvittaessa tukihoidtoa tulee jatkaa kuvantamisen ajan, koska potilaat (erityisesti vaikeasti halvaantuneet) voivat kärsiä hapenpuutteesta makuulla (125). Aspiraation riski on olemassa merkittävällä osalla sellaisia potilaita, jotka eivät pysty varmistamaan ilmatietään.

Perfuusiokuvantaminen TT- tai MRI-tutkimuksella ja angiografialla voi auttaa trombolyytipäätöksessä osalla potilaista (esim. epäselvä alkamisajankohta tai pitkä viive oireiden alusta), vaikka selvää näyttöä siitä, että tietyn perfuusiokuvantamisen omaavat potilaat soveltuisivat hoitoon toisia paremmin, ei ole (150-153). Tietyt potilaat, joilla on kallonsisäisen valtimon tukos, voivat hyötyä valtimonsisäisestä liuotuksesta, joskin näyttö tästä hoidosta on rajallista (154, 155). Potilaat, joilla on sekä sisemmän kaulavaltimon (ICA), että keskimmäisen aivovaltimon (MCA) tukos, toipuvat huonommin i.v.-liuotuksen jälkeen, kuin potilaat, joilla on pelkkä MCA-tukos (156). Potilailla, joilla on MCA-rungon tukos, on usein myös kaulavaltimon merkittävä ahtauma (157, 158).

Pysyvästi vaurioituneen aivokudoksen (joka ei palaudu reperfuusion myötä) ja kriittisesti perfusoidun aivokudoksen (joka voi palautua reperfuusion myötä) välinen epäsuhta voidaan kohtuullisella varmuudella osoittaa MRI diffuusio/perfuusio-kuvantamisella (159), mutta tämän käyttökelpoisuudesta liuotushoidon aikaikkunan laajentamisessa 9 tuntiin ei ole näyttöä (160). Pysyvän kudosisäisen vaurion ja kriittisen verenvirtauksen parhaasta määrittämistavasta vallitsee erimielisyys (150, 153, 161). MRI perfuusion kvantifioiminen on vaikeaa (162), ja perfuusioparametrien sekä kliinisten ja radiologisten lopputulosten välillä vallitsevat suhteet ovat hyvin vaihtelevia (150). Vähentynyt aivojen verenvirtaus TT-tutkimuksessa assosioituu tulevaan aivokudoksen vaurioon (151, 152), mutta TT-perfuusion terapeuttinen arvo on vielä epävarma. Vaikka aivoinfarkti laajenee suurella osalla niistä potilaista, joilla on diffuusio/perfuusio-epäsuhta, laajenemista tapahtuu myös jopa 50 %:lla niistä potilaista, joilla epäsuhtaa ei ole, ja näin kaikki saattavat hyötyä re-perfuusiosta (153, 163). Kliinisen tilanteen ja TT- tai DWI-kuvantamisessa

todetun löydöksen välistä epäsuhdetta on käytetty hoitopäätöksissä vaihtelevin tuloksin (164, 165). Näin ollen perfuusiokuvantamista TT- tai MRI-tekniikalla tai diffuusio-perfuusio -epäsuhtaa ei voi suositella rutiininomaisten hoitopäätösten pohjaksi.

T2*-sarjoissa voidaan todeta mikrovuotoja jopa 60 %:lla aivoverenvuotopotilaista, ja ne liittyvät potilaan vanhempaan ikään, verenpainetautiin, diabetekseen, leukoaraiosiin, lakunainfarkteihin ja amyloidiin angiopatiaan (166). Liutushoidon aiheuttamat vuotokomplikaatiot eivät olleet yleisempiä niillä potilailla, joilla mikrovuotoja voitiin todeta edeltävässä T2*-kuvauksessa (167).

Varhaista verisuonikuvantamista suositellaan niiden potilaiden tunnistamiseksi, jotka voivat hyötyä kaulavaltimokirurgiasta tai -stenttauksesta. Kajoamattomista tutkimuksista laajasti saatavilla ovat värikoodattu duplex-ultraääni kaulavaltimoista ja kallonsisäisistä valtimoista, TT-angiografia (TTA) ja varjoainetehosteinen MRI-angiografia (va-MRA). Nämä tutkimukset ovat suhteellisen riskittömiä, kun taas perinteinen angiografia voi aiheuttaa aivohalvauksen 1 - 3 %:lle oireisista kaulavaltimopotilaista (168, 169). Digitaalinen angiografia (DSA) voi kuitenkin olla joskus tarpeen, esim. silloin, kun muut tutkimukset jäävät epäselviksi.

Kaulavaltimoiden ultraääni (uä), MRA ja TTA tutkivat kaulavaltimoahtautumaa. Systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit osoittavat, että varjoainetehosteinen MRA on herkin ja tarkin kajoamaton tutkimus kaulavaltimoahtautuman asteen arvioimiseksi, kun doppler ultraääni ja TTA ovat lähes yhtä hyviä ja MRA ilman varjoainetta vähiten luotettava (170, 171).

Jotkut tutkimukset osoittavat, että takaverenkierron TIA ja lievä halvaus liittyvät korkeaan aivohalvauksen uusimisen riskiin (172). Kallon ulkoisten nikamavaltimoiden ultraäänitutkimus on hyödyllinen, mutta kallonsisäinen takaverenkierron kuvantaminen ultraäänellä on harhaanjohtava heikon tarkkuutensa vuoksi. Varjoainetehosteisen MRI:n ja TTA:n paremmuudesta kallonsisäisen takaverenkierron kuvantamisessa on vähäinen näyttö (173).

Toisin kuin muut kuvantamismodaliteetit, ultraääni on nopea ja kajoamaton, ja se voidaan tehdä liikuteltavin laittein. Siksi se soveltuu potilaille, joiden kooperaatio ei riitä TT- tai MRI-kuvantamiseen (158). Kuitenkin Doppler-tutkimukset yksin tarjoavat vain rajallisesti tietoa, ovat tutkijariippuvaisia ja vaativat kokeneen suorittajan, joskin tarjoavat mahdollisuuden toistuviin tutkimuksiin potilaan vuoteen vieressä.

Transkraniaalinen doppler-ultraääni (TCD) on käyttökelpoinen kallon pohjalla sijaitsevien suurten valtimoiden poikkeavuuksien havaitsemiseen. Kuitenkin 7-20 % potilaista, erityisesti vanhemmilla ja tietyistä etnisistä taustoista tulevilla, ei ole riittävää akustista ikkunaa (174, 175). Tätä ongelmaa voidaan merkittävästi helpottaa käyttämällä ultraäänivarjoaineita, jotka mahdollistavat myös akuutin vaiheen perfuusiotutkimukset (176-178) sekä jatkuvien hemodynaamisten vasteiden monitoroinnit (179). Ultraäänitekniikoiden ja MRA:n yhdistäminen johtaa DSA:ta vastaaviin loistaviin tuloksiin (180). Aivoverenkierron reaktiivisuus ja autoregulaatio ovat häiriintyneet potilailla, joilla on ahtauttava aivoihin verta tuovien valtimoiden sairaus (erityisesti kaulavaltimoahtautuma ja -tukos) ja riittämätön kollateraaliverenkierto. Näillä potilailla on lisääntynyt uuden aivohalvauksen riski (181, 182). TCD on ainoa tekniikka, jolla verenkierrosta voidaan tunnistaa kallonsisäiset emboliat (183), jotka ovat erityisen yleisiä suurten suonten tautia sairastavilla potilailla. Oireisen kaulavaltimoahtautuman yhteydessä ne ovat vahva itsenäinen ennustekijä uuden aivohalvauksen tai TIA:n suhteen (184), ja niitä voidaan käyttää epäsuorana mittarina verihitaleisiin vaikuttavien lääkkeiden tehosta (185). TCD mikrokuplamittausta voidaan käyttää oikea-vasen oikovirtauksen tunnistukseen, joka johtuu pääasiassa avoimesta eteisväliseinäaukosta (PFO) (186).

Kuvantaminen TIA-potilailla sekä lievien ja nopeasti korjaantuvien aivohalvauksien yhteydessä

TIA-potilailla on merkittävä varhaisen aivohalvauksen riski (jopa 10 % ensimmäisten 48 tunnin aikana) (187). Sen vuoksi nämä potilaat tarvitsevat kiireellisen diagnoosin ja hoidon fysiologisten häiriöiden ja riskitekijöiden sekä tunnistettavien ja hoidettavien aiheuttajien, erityisesti kaulavaltimoahtauman ja muiden embolialähteiden, suhteen. Valtimokuvaus on erityisen tärkeää TIA:n ja lievän aivohalvauksen saaneilla potilailla - vaikean aivohalvauksen saaneet potilaathan eivät hyödy nopeasta kaulavaltimokirurgiasta. Välitön ehkäisevä hoito vähentää aivohalvauksia, vammaisuutta ja kuolemia (86, 188). Yksinkertaisia kliinisiä pisteystysjärjestelmiä voidaan käyttää tunnistamaan ne potilaat, joilla on erityisen korkea riski (187). Myös potilailla, joilla on lievä aivohalvaus ja joiden oireet korvaantuvat nopeasti, on suurentunut uuden aivohalvauksen riski (58).

Potilas, jonka perustauti on muu aivosairaus, saattaa hakeutua hoitoon TIA-kohtauksen oireiden vuoksi. TT-tutkimus tunnistaa luotettavasti osan näistä sairauksista (esim. ICH, subduraalivuoto, kasvaimet) (130), mutta toiset näkyvät paremmin MRI:llä (esim. MS-tauti, aivotulehdukset ja hypoksis-iskeeminen aivosairaus) ja osa ei kummallakaan (esim. metabolisia tiloja). Aivoverenvuoto (ICH) on harvinainen TIA:n aiheuttaja.

20-50 %:lla TIA-potilaista voi olla akuutti iskeeminen leesio DWI-kuvauksessa (145, 189, 190). Näillä potilailla on lisääntynyt uuden vaikean aivohalvauksen riski (190). Kuitenkaan ei ole mitään näyttöä siitä, että uuden aivohalvauksen voisi ennustaa DWI:llä kliinistä arviota paremmin (191). TIA:n jälkeen myös TT:ssä näkyvä infarkti liittyy suurentuneeseen uuden aivohalvauksen riskiin (192).

DWI-kuvauksen kyky havaita pienet iskeemiset leesiot on erityisen hyödyllinen niillä potilailla, jotka tulevat hoitoon myöhässä tai joilla on lievä oirekuva ja kliinisessä diagnostiikassa siitä syystä vaikeuksia (131). MRI T2*-sarja on ainoa keino tunnistaa verenvuoto akuutin vaiheen jälkeen, koska veri ei enää tuolloin näy TT:ssä (144).

Muut diagnostiset tutkimukset

Suosituksukset

- Akuutin aivohalvauksen ja TIA:n yhteydessä suositellaan varhaista kliinistä arviota, joka sisältää fysiologiset muuttujat ja perusverikokeet (**Luokka I, Taso A**)
- Kaikille aivohalvaus- ja TIA-potilaille tulee tehdä joukko verikokeita (Taulukot 3 ja 5)
- Kaikille aivohalvauspotilaille tulee tehdä 12-kanavainen EKG. Lisäksi aivoinfarkti- ja TIA-potilaille suositellaan jatkuvaa EKG-monitorointia (**Luokka I, Taso A**)
- Aivohalvaus- ja TIA-potilaille, joilla epäillään rytmihäiriöitä akuutin vaiheen jälkeen, eikä muuta aivohalvauksen syytä ole löytynyt, suositellaan 24-h Holter-tutkimusta (**Luokka I, Taso A**)
- Valikoiduille potilaille suositellaan sydämen ultraäänitutkimusta (**Luokka III, Taso B**)

Sydäntutkimukset

Sydän- ja EKG-muutokset ovat tavallisia akuutin aivohalvauksen yhteydessä (193). Erityisesti voidaan todeta pitkä QT-aika, ST-lasku ja T-inversio, varsinkin, jos insulaarinen kuorikerros on vaurioitunut (194, 195). Tästä syystä kaikille akuutin aivohalvauksen tai TIA:n saaneille potilaille tulee tehdä 12-kanavainen EKG.

Jokaiselle aivohalvauspotilaalle kuuluu rutiininomainen jatkuva sydänmonitorointi vakavien rytmihäiriöiden varalta. Sitä ei tiedetä, onko jatkuva EKG-seuranta yhtä hyvä eteisvärinän tunnistamiseen näillä potilailla, kuin Holter-tutkimus. Holter-tutkimus on parempi kuin rutiini-EKG potilailla, jotka ovat sinusrytmissä, mutta joilla epäillään kardioembolista aivoinfarktia (196). 12-kanavainen EKG voi kuitenkin olla riittävä eteisvärinän tunnistamiseen aivohalvausyksiköissä (197). Äskettäinen systemaattinen katsaus osoitti, että Holter osoittaa eteisvärinän 4,6 % aivohalvaus- ja TIA-potilaista riippumatta kliinisestä tutkimuksesta tai ensimmäisestä EKG:stä (198). Pitkäkestoisempi nauhoitus, pitkä tapahtumakohtainen marginaali ja lakuna-infarktin saaneiden potilaiden poissulkeminen lisäävät positiivisen tutkimuksen todennäköisyyttä (199).

Sydämen ultraäänitutkimus voi osoittaa useita aivohalvauksen aiheuttajia (200), mutta sen indikaatioista ja tekotavasta aivoverenkiertohäiriöpotilailla on näkemyseroja. Ruokatorven kautta tehtävää tutkimusta (TEE) on väitetty sydänperäisen embolian osoittamisessa (201) paremmaksi, kuin rintakehän läpi (TTE) tehtävää tutkimusta, riippumatta potilaan iästä (202).

Sydämen ultraäänitutkimus on erityisesti tarpeen potilailla, joilla on:

- sydänsairaus tiedossa, todettavissa kliinisessä tutkimuksessa tai EKG:ssä
- sydänperäisen embolian epäily (esim. usean eri suonon suonitusalueen infarktit)
- epäily aorttan sairaudesta
- epäily paradoksaalisesta emboliasta
- ei osoitettavissa muuta aivohalvauksen syytä

TTE on riittävä muraalisen trombin arvioimiseksi, erityisesti vasemman kammion kärjen osalta. Tällä tekniikalla saadaan yli 90 % herkkyys ja tarkkuus sydäninfarkin jälkeisen kammionsisäisen trombin toteamisessa (203). TEE on ylivoimainen aorttan kaaren, vasemman eteisen ja eteisväliseinän arvioimisessa (200). TEE sallii myös uuden tromboembolisen tapahtuman riskin arvioinnin eteisvärinäpotilailla (204).

Sydämen TT:n ja MRI:n roolia embolialähteiden tunnistamisessa ei ole systemaattisesti arvioitu.

Verikokeet

Ensiavussa tarvittavat verikokeet on lueteltu Taulukossa 3. Tämän jälkeiset tutkimukset riippuvat aivohalvauksen tyypistä ja epäilyllä etiologiasta (Taulukko 5).

Primaaripreventio

Primaariprevention tavoitteena on vähentää aivohalvauksen riskiä oireettomilla ihmisillä. Suhteellinen riski (RR), absoluuttinen riski (AR), vedonlyöntisuhde (OR), tarvittava hoidettavien määrä (NNT), jotta yksi valtimotapahtuma vältetään vuodessa, esitetään Taulukoissa 6 – 8.

Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden hoito

Suositukses

- Verenpaineen säännöllistä seuranta suositellaan. Korkeaa verenpainetta tulee hoitaa elintapamuutoksien ja yksilöllisellä lääkehoidolla (**Luokka I, Taso A**), joka tähtää normaaleihin verenpaineitasoihin 120/80 mmHg (**Luokka IV, GCP**). Lievästi koholla olevaan verenpaineeseen (120-139/80-90 mmHg) suositellaan lääkitystä sydämen vajaatoiminnan, sydäninfarktin, diabeteksen tai kroonisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (**Luokka I, Taso A**)

- Verensokerin säännöllistä seuranta suositellaan. Diabetesta tulee hoitaa elintapamuutoksin ja yksilöllisellä lääkehoidolla (**Luokka IV, Taso C**). Diabeetikoiden verenpainetta tulee hoitaa tehokkaasti (**Luokka I, Taso A**), tähdäten alle 130/80 mmHg tasoihin (**Luokka IV, Taso C**). Jos mahdollista, hoidon tulee sisältää ACE-estäjän tai AT II salpaajan (**Luokka I, Taso A**).
- Veren kolesteroli tulee tarkistaa säännöllisesti. Korkeaa LDL-kolesterolia (yli 3,9 mmol/l) suositellaan hoidettavaksi elintapamuutoksin (**Luokka IV, Taso C**) ja statiinilla (**Luokka I, Taso A**)
- Tupakasta suositellaan pyrkimään eroon (**Luokka III, Taso B**)
- Runsaasta alkoholin käytöstä suositellaan pyrkimään eroon (**Luokka III, Taso B**)
- Säännöllistä liikuntaa suositellaan (**Luokka III, Taso B**)
- Vähäsuolaista ja –rasvaista, runsaasti hedelmiä, vihanneksia ja kuituja sisältävää ruokavaliota suositellaan (**Luokka III, Taso B**)
- Henkilöille, joilla on korkea painoindeksi, suositellaan laihduttavaa ruokavaliota (**Luokka III, Taso B**)
- Antioksidanttilisiä ei suositella (**Luokka I, Taso A**)
- Hormonikorvaushoitoa ei suositella aivohalvauksen primaaripreventioon (**Luokka I, Taso A**)

Terveellinen elämäntyyli, johon kuuluu tupakoimattomuus, matala painoindeksi, vähäinen alkoholin käyttö, säännöllinen liikunta ja terveellinen ruokavalio, liittyy vähentyneeseen aivoinfarktin riskiin (RR 0,29; 95 % LV 0,14-0,63) (205).

Korkea verenpaine

Korkea verenpaine (>120/80 mmHg) liittyy vahvasti ja suoraan vaskulaari- ja kokonaiskuolleisuuteen ilman näyttöä kynnsarvosta (206). Verenpaineen laskeminen vähentää merkittävästi aivohalvauksen ja sepelvaltimotaudin riskiä ja tämä vaikutus riippuu laskun suuruudesta (207-209). Verenpaine tulee hoitaa alle tason 140/85 mmHg (210) ja diabeetikoilla vielä alemmas (katso alla) (211). Kahden tai useamman verenpainelääkkeen yhdistelmä on usein tarpeellinen näiden tavoitteiden saavuttamiseksi.

Useimmat tutkimukset, jotka ovat verranneet lääkkeitä, eivät ole voineet osoittaa jotakin verenpainelääkkeen luokkaa toista paremmaksi (207, 208, 212). Kuitenkin LIFE-tutkimuksessa losartaani oli parempi kuin atenololi potilailla, joilla oli verenpainetauti ja vasemman kammion liikakasvu (NNT aivohalvauksen välttämiseksi 270) (213, 214). Vastaavasti ALLHAT-tutkimus osoitti, että tiatsidi-diureetti klortalidoni oli tehokkaampi kuin amlodipiini ja lisinopriili (215). Beta-salpaajia voidaan edelleen pitää mahdollisena ensilinjan tai liitännäisenä verenpainelääkkeenä (210). Vanhemmilla henkilöillä isoloidun systolisen verenpaineen hoito (systolinen paine >140 mmHg ja diastolinen paine <90 mmHg) on hyödyllistä (208, 216).

Diabetes

Verensokerin hoidon tehostamisesta ei ole näyttöä aivohalvauksen estossa (217). Diabeetikoiden verenpaine tulee hoitaa alle tason 130/80 mmHg (211). Statiini-hoito vähentää merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, mukaan lukien aivohalvauksen, riskiä (218-220).

Hyperlipidemia

26 statiinitutkimuksen katsauksessa (95 000 potilasta) hoito vähensi aivohalvauksen riskin 3,4 prosentista 2,7 prosenttiin (221). Tämä johtui pääosin ei-fataalin aivohalvauksen vähenemästä 2,7 prosentista 2,1 prosenttiin. Katsaukseen kuului HPS-tutkimus, joka oli osittain sekundaaripreventiotutkimus (222). HPS osoitti myopatiatapausten lisääntyvän hoidon myötä yhdellä per 10 000 potilasvuotta (222). Tutkimusnäyttöä statiinin aivohalvaukselta suojaavasta tehosta LDL-kolesterolin ollessa alle 3,9 mmol/l ei ole.

Tupakointi

Havainnoivat tutkimukset ovat osoittaneet tupakoinnin olevan aivoinfarktin itsenäinen riskitekijä (223) sekä miehillä että naisilla (224-228). Aviopuolison tupakointi saattaa olla yhteydessä aivohalvauksen lisääntyneeseen riskiin (229). 22 tutkimuksen meta-analyysi osoittaa, että tupakointi kaksinkertaistaa aivoinfarktin riskin (230). Tupakoinnin lopettaminen puolittaa tämän riskin (225). Savuttomat työpaikat johtavat huomattaviin terveydellisiin ja taloudellisiin hyötyihin (231).

Alkoholin käyttö

Runsas alkoholin käyttö (>60 g/päivä) lisää aivoinfarktin (RR 1,69; 95 % LV 1,34-2,15) ja ICH:n riskiä (RR 2,18; 95 % LV 1,48-3,20). Vastaavasti vähäinen alkoholin käyttö (<12 g/päivä) liittyy vähentyneeseen aivohalvauksen (RR 0,83; 95 % LV 0,75-0,91) ja aivoinfarktin riskiin (RR 0,80; 95 % LV 0,67-0,96) ja kohtuullinen käyttö (12-24 g/päivä) vähentyneeseen aivoinfarktin riskiin (RR 0,72; 95 % LV 0,57-0,91) (232). Punaviinin käyttö liittyy pienimpään riskiin muihin juomiin verrattuna (233). Verenpaine näyttäisi olevan merkittävä välittäjä alkoholin käytön ja aivohalvauksen välisessä yhteydessä (234).

Liikunta

Kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimusten meta-analyysissä liikunnallisesti aktiivisilla henkilöillä oli alentunut aivohalvauksen ja kuoleman riski vähän liikkuviin verrattuna (RR 0,73; 95 % LV 0,67-0,79). Vastaavasti kohtuullisesti aktiivisilla henkilöillä oli matalampi riski kuin henkilöillä, jotka eivät harrastaneet liikuntaa (RR 0,80; 95 % LV 0,74-0,86) (235). Tämä vaikutus välittyy osittain ruumiinpainon, verenpaineen, kolesterolin ja sokeritasapainon kautta. Vapaa-ajan liikunta (2-5 tuntia viikossa) on itsenäisesti ennustanut lievempää aivoinfarktia ja parempaa lyhyen aikavälin hoidon tulosta (236).

Ruokavalio

Hedelmät, vihannekset ja kala

Havainnoivissa tutkimuksissa hedelmien ja vihannesten runsas syönti liittyi alentuneeseen aivohalvauksen riskiin (RR 0,96 jokaista kahta päivittäistä annosta kohti; 95 % LV 0,93-1,00) (237). Aivoinfarktin riski oli alentunut henkilöillä, jotka söivät kalaa vähintään kerran kuussa (RR 0,69; 95 % LV 0,48-0,99) (238). Kokojyväviljan nauttiminen liittyi sydän- ja verisuonisairauksien vähenemiseen (OR 0,79; 95 % LV 0,73-0,85), mutta ei aivohalvauksen vähenemiseen (239). Ruokavalion kalsiumin saanti liittyi alentuneeseen aivohalvauskuolleisuuteen japanilaisaineistossa (240). Kuitenkaan rasvan tai kolesterolin kokonaissaanti ei ollut yhteydessä aivohalvauksen riskiin miehillä (241).

Randomoidussa kontrolloidussa tutkimuksessa ruokavaliomuutokset eivät vähentäneet naisilla sepelvaltimotapahtumien tai aivohalvauksen riskiä, vaikka kokonaisrasvan määrä väheni 8,2 % ja vihannesten, hedelmien ja viljojen käyttö lisääntyi (242).

Paino

Korkea painoindeksi (BMI \geq 25) liittyy lisääntyneeseen aivohalvauksen riskiin miehillä (243) ja naisilla (244), pääasiassa verenpaineen ja diabeteksen välittämänä vaikutuksena. Keskivartalolihavuus on aivohalvauksen riskitekijä miehillä, mutta ei naisilla (245). Vaikka painon lasku laskee verenpainetta (246), se ei vähennä aivohalvauksen riskiä (247).

Vitamiinit

Vähäinen D-vitamiinin saanti liittyy suurentuneeseen aivohalvauksen riskiin (248), mutta kalkki-D-vitamiinilisä ei pienennä tätä riskiä (249). Tokoferoli- ja beta-karoteenilisä eivät vähennä aivohalvauksen riskiä (250). E-vitamiinilisätutkimusten meta-analyysi osoitti, että kuolleisuus saattaa kasvaa korkeilla annoksilla (≥ 400 IU/pvä) (251).

Korkeat homokysteiniinitasot liittyvät lisääntyneeseen aivohalvauksen riskiin (OR 1,19; 95 % LV 1,05 – 1,31) (252). USA:ssa on havaittu aivohalvauksen kuolleisuuden lasku sen jälkeen, kun foolihappolisä määrättiin pakolliseksi viljatuotteisiin, toisin kuin maissa, joissa tätä lisä ei ole (253). Meta-analyysin mukaan foolihappolisä saattaa vähentää aivohalvauksen riskiä (RR 0,82; 95 % LV 0,68-1,00) (254). Hyöty oli suurin pitkissä tutkimuksissa, suurempien homokysteiniinilaskujen yhteydessä ja maissa, joissa viljatuotteiden foolihappolisää ei ollut käytössä.

Vaihdevuosisoireiden hormonikorvaushoito

Aivohalvauksen ilmaantuvuus kasvaa naisilla nopeasti vaihdevuosien jälkeen. Kuitenkin Nurses' Health Studyn 59 337 postmenopausaalisen naisen 16 vuoden seuranta tutkimuksessa voitiin osoittaa vain heikko yhteys estrogeenikorvauksen ja aivohalvauksen välillä (255). HERS II – tutkimuksen mukaan hormonikorvaushoito liittyy terveillä naisilla aivoinfarktin lisääntyneeseen riskiin (256). Cochrane-katsaus (257) osoitti, että hormonikorvaushoito liittyy suurentuneeseen aivohalvauksen riskiin (RR 1,44; 95 % LV 1,10-1,89). Womens' Health Initiative -tutkimuksen jälkianalyysi osoitti, että aivohalvauksen riski lisääntyi vain pitkässä hormonikorvaushoidon käytössä (>5 vuotta; RR 1,32; 95 % LV 1,12-1,56) (258, 259).

Antitromboottinen lääkitys

Suositukses

- Matala-annoksista aspiriinia suositellaan yli 45-vuotiaille naisille, joilla ei ole lisääntynyttä aivoverenvuodon riskiä ja jotka sietävät lääkityksen maha-suolikanavan haitat. Vaikutus on kuitenkin hyvin pieni (**Luokka I, Taso A**)
- Miehillä voidaan harkita aspiriinia sydäninfarktin primaaripreventioon. Lääkitys ei kuitenkaan vähennä aivoinfarktin riskiä (**Luokka I, Taso A**)
- Muita antitrombootteja, kuin aspiriinia, ei suositella aivohalvauksen primaaripreventioon (**Luokka IV, GCP**)
- Aspiriinia voidaan suositella potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, ja jotka ovat alle 65-vuotiaita, eikä heillä ole vaskulaaririskitekijöitä (**Luokka I, Taso A**)
- Ellei vasta-aiheita ole, 65-75-vuotiaille ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville suositellaan joko aspiriinia tai antikoagulaatiohoitoa (AK-hoitoa) (INR 2,0-3,0), jos heillä ei ole vaskulaaririskitekijöitä (**Luokka I, Taso A**)
- Ellei vasta-aiheita ole, yli 75-vuotiaille ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville suositellaan AK-hoitoa (INR 2,0-3,0). AK-hoitoa suositellaan nuoremmillekin, jos heillä on riskitekijöitä kuten verenpainetauti, vasemman kammion vajaatoiminta tai diabetes (**Luokka I, Taso A**)
- Jos eteisvärinäpotilas ei voi käyttää AK-hoitoa, hänelle tulee tarjota aspiriinia (**Luokka I, Taso A**)
- Eteisvärinäpotilaille, joilla on mekaaninen keinoläppä, tulee tarjota AK-hoitoa, jolloin INR-tavoite määräytyy läpän tyyppin mukaan, mutta ei ole alle 2-3 (**Luokka II, Taso B**)
- Matala-annoksista aspiriinia suositellaan potilaille, joilla on oireeton sisemmän kaulavaltimon >50 % ahtauma, vähentämään heidän verisuonitapahtumiensa riskiä (**Luokka II, Taso B**)

Matalan riskin henkilöt

Kuusi suurta satunnaistettua tutkimusta on arvioinut aspiriinin hyötyjä valtimotapahtumien primaaripreventiossa miehillä ja naisilla (47 293 aspiriiniilla, 45 580 kontrolliryhmässä), joiden keski-ikä oli 64,4 vuotta (260-265). Aspiriini vähentää sepelvaltimo- ja muita valtimotapahtumia, mutta ei aivohalvauksia, valtimotautikuolleisuutta tai kokonaiskuolleisuutta (266). Naisilla aspiriini vähentää aivohalvauksen (OR 0,83; 95 % LV 0,70-0,97) ja aivoinfarktin (OR 0,76; 95 % LV 0,63-0,93) riskiä (267). Yhdessä 10 vuoden aspiriini-tutkimuksessa 39 876 terveellä yli 45-vuotiaalla naisella aspiriini vähensi aivohalvauksen (RR 0,83; 95 % LV 0,69-0,99) ja aivoinfarktin (RR 0,76; 95 % LV 0,63-0,93) riskiä, osoitti trendin aivoverenvuotojen lisääntymiseen, mutta ei vähentänyt sydäntapahtumia tai valtimoperäistä kuolleisuutta (268).

Muiden antitromboottien käytöstä matalan riskin henkilöiden primaaripreventiossa ei ole tutkimusnäyttöä.

Henkilöt, jolla on verisuoniriskitekijöitä

Systemaattisessa katsauksessa tutkimuksista, joissa verenpainetautipotilaita ilman sepelvaltimotautia oli satunnaistettu antitromboottiselle lääkitykselle tai lumelääkkeelle, aspiriini oli tehoton aivohalvausten ja sydäntapahtumien estossa (267). CHARISMA-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä potilaista, joilla oli useita verisuoniriskitekijöitä, mutta ei aiempia valtimotapahtumia, aspiriinin ja klopidoogreelin yhdistelmä oli vähemmän tehokas kuin pelkkä aspiriini (269).

Suurten suonten ateroomat

Valtimonkovettumasairautta sairastavilla potilailla on lisääntynyt sydäninfarktin, aivohalvauksen ja valtimoperäisen kuoleman riski. Aspiriini vähentää sydäninfarkteja potilailla, joilla on oireeton kaulavaltimoahtaus (270) ja vähentää aivohalvauksia kaulavaltimokirurgian jälkeen (271).

Eteisvärinä

Eteisvärinä on vahva itsenäinen aivohalvauksen riskitekijä. Meta-analyysitutkimuksista, joissa oli vähintään 3 kuukauden seuranta, osoitti, että antitrombootit vähentävät aivohalvauksen riskiä (RR 0,78; 95 % LV 0,65-0,94) potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä (272). Varfariini (INR-tavoitteella 2,0-3,0) on aspiriinia tehokkaampi aivohalvausten estäjä (RR 0,36; 95 % LV 0,26-0,51) (272). Päätettäessä, saako potilas AK-hoitoa, antitromboottia, vai ei mitään, tulee käyttää riskin arviointia, koska aivohalvauksen riski vaihtelee eteisvärinäpotilailla huomattavasti (14). AK-hoito on tehokkaampaa potilailla, joilla on yksi tai useampia riskitekijöitä, kuten aiempi embolia, yli 75-vuoden ikä, korkea verenpaine tai huono vasemman kammion funktio (14). Yllä kuvatussa meta-analyysissä merkittävien kallonulkoisten verenvuotojen absoluuttinen lisääntyminen oli vähäisempää, kuin aivohalvausten absoluuttinen vähenemä (272). WASPO- (273) ja BAFTA-tutkimukset (274) osoittivat, että AK-hoito on tehokasta ja turvallista myös vanhemmilla potilailla. ACTIVE W -tutkimus osoitti, että aspiriinin ja klopidoogreelin yhdistelmä oli AK-hoitoa heikompi teholtaan, ja näihin liittyi samanlainen vuotoriski (275). Keinoläppäpotilailla, riippumatta siitä, onko heillä eteisvärinä vai ei, tulee käyttää AK-hoitoa, jolloin INR-tavoite määräytyy läpän tyyppin mukaan (bio-keinoläppä INR 2,0-3,0; mekaaninen keinoläppä INR 3,0-4,0) (276).

Kaulavaltimokirurgia ja –angioplastia

Suositukset

- Kaulavaltimokirurgiaa ei suositella oireettomille yksilöille, joilla on merkittävä stenoosi (NASCET 60-99 %), ellei heillä ole korkeaa aivohalvauksen riskiä (**Luokka I, Taso C**)
- Kaulavaltimon angioplastiaa ei suositella oireettomille yksilöille, joilla on merkittävä stenoosi (NASCET 60-99 %), ellei heillä ole korkeaa aivohalvauksen riskiä (**Luokka IV, Taso GCP**)
- Aspiriinia suositellaan leikkausta ennen ja sen jälkeen (**Luokka I, Taso A**)

Oireettomien kaulavaltimoahtaumien leikkaustutkimukset ovat osoittaneet, että vaikka leikkaus vähentää saman puolen aivohalvauksen riskiä (RR 0,47-0,54) ja kokonaisuivohalvauksriskiä, on tämä vaikutus pieni (n. 1 % vuodessa) (277-279), kun taas leikkaukseen liittyvä aivohalvauksen tai kuoleman riski on 3 %. Konservatiivinen hoito soveltuu parhaiten useimmille todetuille oireettomille kaulavaltimoahtaumille. Vain sellaisissa keskuksissa, joissa leikkauksen riski on alle 3 %, on mielekästä harkita kirurgista hoitoa. Korkean riskin potilaat (miehet, joilla yli 80 % ahtauma ja yli 5 vuoden elinajanennuste) saattavat hyötyä jonkin verran leikkauksesta tietyissä keskuksissa (277, 279). Kaikki ahtaumat tulee arvioida NASCET-menetelmällä (distaalinen ahtauma) (280).

Karotisendarterektomia (CEA) on tehokasta nuorilla potilailla, mahdollisesti myös vanhemmilla potilailla, mutta ilmeisesti ei naisilla (277). Sellaiset potilaat, joilla on vastapuolen sisempi kaulavaltimo tukossa, eivät hyödy toisen kaulavaltimon leikkauksesta (281, 282). Saman puolen aivohalvauksen riski lisääntyy ahtauman asteen myötä (281, 283). CEA näyttää olevan hyödyllistä riippumatta ahtauman asteesta välillä 60-99 % (277). CEA ei ole hyödyllistä oireettomilla potilailla, joiden elinajan ennuste on alle 5 vuotta. Aspiriinia ei tule tauottaa potilailla, jotka ovat menossa kaulavaltimoleikkaukseen (284). Potilaita tulee seurata leikkauksen jälkeen. Kaulavaltimon pallolaajennusta ei ole verrattu leikkaukseen tutkimuksissa oireettomilla potilailla (285).

Sekundaaripreventio

Optimaalinen sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden hoito

Suositukses

- Verenpaineen säännöllistä seuranta suositellaan. Verenpaineen alentamista suositellaan akuutin vaiheen jälkeen myös potilailla, joilla on normaali verenpaine (**Luokka I, Taso A**)
- Verensokerin säännöllistä seuranta suositellaan. Diabetesta tulee hoitaa elintapamuutoksin ja yksilöllisellä lääkehoidolla (**Luokka IV, GCP**)
- Tyyppin II diabeetikoilla, jotka eivät tarvitse insuliinia, suositellaan pioglitatsonia aivohalvauksen jälkeen (**Luokka III, Taso B**)
- Ei-sydänperäisen aivoinfarktin jälkeen suositellaan statiinihoitoa (**Luokka I, Taso A**)
- Tupakasta suositellaan pyrkimään eroon (**Luokka III, Taso C**)
- Runsaasta alkoholin käytöstä suositellaan pyrkimään eroon (**Luokka IV, GCP**)
- Säännöllistä liikuntaa suositellaan (**Luokka IV, GCP**)
- Vähäsuolaista ja -rasvaista, runsaasti hedelmiä, vihanneksia ja kuituja sisältävää ruokavaliota suositellaan (**Luokka IV, GCP**)
- Henkilöille, joilla on korkea painoindeksi, suositellaan laihduttavaa ruokavaliota (**Luokka IV, Taso C**)
- Antioksidanttilisiä ei suositella (**Luokka I, Taso A**)
- Hormonikorvaushoitoa ei suositella aivohalvauksen sekundaaripreventioon (**Luokka I, Taso A**)
- Unenaikaisen hengittämisen häiriöitä, kuten uniapneaa, suositetaan hoidettavan CPAP-hoidolla (**Luokka III, GCP**)
- Endovaskulaarista PFO:n sulkua suositetaan harkittavaksi potilailla, joilla on korkean riskin PFO, eikä muuta osoitettavaa aivoinfarktin syytä (**Luokka IV, GCP**)

Korkea verenpaine

Seitsemän satunnaistetun tutkimuksen meta-analyysi osoitti, että verenpainelääkitys vähentää aivohalvauksen ja TIA:n uusiutumista (RR 0,76; 95 % LV 0,63-0,92) (286). Analyysiin sisältyivät PATS- (indapamidi, diureetti), HOPE- (ramipriili, ACE-estäjä) ja PROGRESS- (perindopriili, ACE-estäjä) tutkimukset (287-290). Aivohalvauksen riski väheni verenpaineen laskusta tai aivohalvauksen tyypistä riippumatta (290). Tästä syystä verenpainetta tulee seurata ja hoitaa pysyvästi aivohalvauksen ja TIA:n jälkeen. Absoluuttiset tavoitetasoja tai tavoiteltavia verenpaineen laskuja ei tunneta tarkkaan, ja siksi hoito pitää suunnitella yksilöllisesti. Hyödyn on kuitenkin katsottu liittyvän keskimääräisiin 10/5 mmHg laskuihin ja normaaliksi verenpaineeksi on määritelty alle 120/80 mmHg (291). Kuitenkin verenpaineen voimakasta laskua tulee välttää potilailla, joilla epäillään hemodynaamista aivoinfarktia tai joilla on bilateraalinen kaulavaltimoahtaus. ATR antagonistit eprosartaani saattaa olla kalkkisalpaaja nitrendipiiniä tehokkaampi (292).

Diabetes

Prospektiivinen kaksoissokko PROactive-tutkimus satunnaisti 5 238 valtimonkovettumatautiin sairastavaa tyypin II diabeetikkoa pioglitatsonille tai placeboille. Aiemmin aivohalvauksen sairastaneiden (486 pioglitasoni-ryhmässä ja 498 placebo-ryhmässä) alaryhmäanalyysi osoitti trendin kuoleman ja valtimotapahtumien yhdistelmälopputuloksen vähenemään (HR 0,78, 95 % LV 0,60-1,02). Jälkianalyysissä pioglitasoni vähensi aivohalvauksen (HR 0,53; 95 % LV 0,34-0,85; $p=0,0085$) ja sydänkuoleman, sydäninfarktin tai ei-tappavan aivohalvauksen riskiä (HR 0,72; 95 % LV 0,52-1,00; $p=0,0467$) (293).

Hyperlipidemia

SPARCL-tutkimuksessa atorvastatiinihoito vähensi uuden aivohalvauksen riskiä (HR 0,84; 95 % LV 0,71-0,99) (294), kun HPS-tutkimuksessa simvastatiini vähensi valtimotapahtumia aiemmin aivohalvauksen saaneilla potilailla ja vähensi aivohalvauksia potilailla, joilla oli aiemmin muu valtimosairaus (RR 0,76) (222). Kumpikaan tutkimus ei arvioinut tehoa aivohalvauksen alatyyppin mukaan, eikä SPARCL-tutkimuksessa ollut potilaita, joilla epäiltiin sydänperäistä emboliaa (222, 294). Aivoverenvuodon riski lisääntyi hieman kummassakin tutkimuksessa (222, 294). Statiinihoidolla saavutettava absoluuttinen riskin alenema on vähäinen (NNT 112-143 vuodessa). Statiinin tauottaminen aivohalvauksen akuutissa vaiheessa saattaa liittyä lisääntyneeseen kuoleman tai toisen avun varaan jäämisen riskiin (295).

Tupakointi

Tupakoinnin osalta ei ole tutkimustietoa sekundaariprevention osalta, katso primaaripreventio.

Ruokavalio

Ylipaino

Ylipainon osalta ei ole tutkimusnäyttöä sekundaariprevention osalta, katso primaaripreventio. Painon alentaminen saattaa olla hyödyllistä aivohalvauksen jälkeen, koska se alentaa verenpainetta (246).

Vitamiinit

Beetakaroteeni lisäsi sydänperäisen kuoleman riskiä primaari- ja sekundaaripreventiotutkimuksista tehdyssä meta-analyysissä (RR 1,10; 95 % LV 1,03-1,17) (296). E-vitamiinilisä ei ehkäise valtimotapahtumia (297). Rasvaliukoiset antioksidanttilisät saattavat lisätä kuolleisuutta (298).

Homokysteiniä laskevat vitamiinit (foolihappo, B12-vitamiini, B6-vitamiini) eivät näytä vähentävän aivohalvauksen uusimisen riskiä ja saattavat lisätä valtimotapahtumia (299-302), mutta osa tutkimusnäytöstä on vasta tulossa (303).

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Unenaikaisen hengittämisen häiriöt ovat sekä aivohalvauksen riskitekijöitä että sen seurauksia ja liittyvät huonompaan pitkäaikaisennusteeseen ja aivohalvauskuolleisuuteen (304). Yli 50 %:lla aivohalvauspotilaista esiintyy unenaikaisia hengityshäiriöitä, pääasiassa uniapnean muodossa. Tilanne voi korjaantua spontaanisti aivohalvauksen jälkeen, mutta saattaa vaatia hoitoa. Uniapnean ensisijainen hoito on CPAP-hengitystuki. Happi ja muut hengitystuet saattavat olla hyödyllisiä muissa unenaikaisen hengittämisen häiriöissä.

Avoin soikea ikkuna (patent foramen ovale; PFO)

Tapausselosteet ja tapaus-verrokkitutkimukset ovat viitanneet PFO:n ja kryptogeenisen aivoinfarktin yhteyteen nuorilla ja vanhoilla potilailla (305, 306). Kaksi väestötutkimusta antoi samansuuntaisia viitteitä, mutta eivät vahvistaneet merkittävää yhteyttä (307, 308). Potilailla, joilla on pelkkä PFO, uusimisen riski on pieni. Kuitenkin, jos PFO:hon liittyy eteisväliseinän aneurysma, Eustachin läppä, Chiarin verkosto tai useita toistuvia aivoinfarkteja, uusimisen riski voi olla merkittävä (309). PFO:n sulkku on toteutettavissa suonensisäisesti (310), ja saattaa vähentää uuden aivoinfarktin riskiä verrattuna konservatiiviseen hoitoon (311), mutta satunnaistettu tutkimus aiheesta puuttuu.

Vaihdevuosisoireiden hormonikorvaushoito

Hormonikorvaushoito ei suojaa valtimotapahtumilta ja saattaa johtaa vakavampiin aivohalvauksiin (312).

Antitromboottinen lääkehoito

Suosituks

- Potilaille suositellaan antitromboottista lääkehoitoa (**Luokka I, Taso A**)
- On suositeltavaa, että potilaat, jotka eivät tarvitse AK-hoitoa, saavat antitromboottista hoitoa (**Luokka I, Taso A**). Jos mahdollista, tulisi käyttää aspiriinin ja dipyridamolin yhdistelmää tai klopidogreelilääkitystä. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää yksinomaan aspiriinia tai triflusaalia (**Luokka I, Taso A**)
- Aspiriinin ja klopidogreelin yhdistämistä ei suositella akuutissa aivoinfarktissa, ellei ole erityisindikaatiota, kuten epästabili angina tai ei-Q-aaltainfarkti tai äskettäinen stentin asennus. Hoitoa tulisi jatkaa 9 kuukauden ajan tapahtuman jälkeen (**Luokka I, Taso A**)
- On suositeltavaa arvioida uudelleen aivoinfarktin aiheuttaja(t) sekä riskitekijät niiltä potilailta, jotka saavat aivoinfarktin antitromboottisen lääkityksen aikana (**Luokka IV, GCP**)
- Oraalista AK-hoitoa (INR 2,0–3,0) suositellaan eteisvärinän aiheuttaman aivoinfarktin jälkeen (**Luokka I, Taso A**). AK-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on esimerkiksi kaatuilutaipumus, puutteellinen komplianssi, hallitsematon epilepsia tai maha-suolikanavan vuoto (**Luokka III, Taso C**). Korkea ikä yksinään ei ole AK-hoidon este (**Luokka I, Taso A**)
- Aivoinfarktipotilaille, joiden kardioembolinen aivoinfarkti ei liity eteisvärinään, suositellaan AK-hoitoa (INR 2,0-3,0), jos uusimisriski on korkea (**Luokka III, Taso C**)

- AK-hoitoa ei ole suositeltavaa käyttää ei-kardioembolisen aivoinfarktin jälkeen muutoin kuin erityistilanteissa, kuten aortan aterooman, fusiformisen basilaarivaltimon aneurysman, kervikaalisen dissekaation tai avoimen foramen ovalen ja samanaikaisen syvän laskimotrombin tai eteisväliseinän aneurysman yhteydessä (**Luokka IV, GCP**)
- On suositeltavaa käyttää matala-annos aspiriinin ja dipyridamolin yhdistelmää, jos AK-hoidon käytölle on vasta-aihe (**Luokka IV, GCP**)

Antitromboottiset lääkkeet

Antitromboottinen lääkehoito pienentää vaskulaaritapahtumia mukaan lukien ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin ja vaskulaarisen kuoleman riskiä potilailla, joilla on ollut edeltävä aivoinfarkti tai TIA (RR 0,78; 95% LV 0,76-0,80) (313).

Aspiriini

Aspiriini pienentää uusimisriskiä annoksesta riippumatta (50-1300 mg/vrk) (314-317), vaikkakin suuret annokset (>150mg/vrk) lisäävät sivuvaikutuksia. Aspiriini on yhtä tehokas kuin oraalinen antikoagulaatiohoito potilailla, joilla on oireinen kallonsisäisten valtimoiden ateroskleroosi. Hoitoon liittyy vähemmän komplikaatioita (318).

Klopidogreeli

Klopidogreeli on lievästi tehokkaampi kuin aspiriini estämään vaskulaarisia tapahtumia (RR 0,91; 95% LV 0,84-0,97) (319). Se saattaa olla tehokkaampi korkean riskin potilailla, joilla on ollut edeltävä aivoinfarkti, perifeerinen valtimotauti, oireinen sepelvaltimotauti tai diabetes (269).

Dipyridamoli

Dipyridamoli pienentää aivoinfarktin uusimisriskiä aspiriinin veroisesti (320).

Triflusaali

Triflusaali pienentää aivoinfarktin uusimisriskiä aspiriinin veroisesti, mutta sillä on vähemmän sivuvaikutuksia (321).

Dipyridamolin ja aspiriinin yhdistelmä

Aspiriinin (38-300 mg/vrk) ja dipyridamolin (200 mg depot-valmisteena, kaksi kertaa päivässä) yhdistelmä pienentää vaskulaarisen kuoleman, aivoinfarktin tai sydäninfarktin riskiä verrattuna aspiriiniin yksinään (RR 0,82; 95 % LV 0,74-0,91) (320, 322). Dipyridamoli voi aiheuttaa päänsärkyä, jonka esiintyminen saattaa estyä asteittaisella annosnostolla (323, 324).

Klopidogreeli ja aspiriini

Aspiriinin ja klopidogreelin yhdistäminen ei pienentänyt iskeemisen aivohalvauksen, sydäninfarktin, vaskulaarisen kuoleman tai uusiutuneen sairaalahoidon tarvetta verrattuna klopidogreeliin yksinään käytettynä (325). Sen sijaan henkeä uhkaavat tai merkittävät vuodot lisääntyivät yhdistelmäkäytössä. Vastaavasti CHARISMA-tutkimuksessa aspiriinin ja klopidogreelin yhdistelmäkäyttö ei pienentänyt sydäninfarktin, aivoinfarktin tai kardiovaskulaarikuoleman riskiä verrattuna aspiriinin käyttöön yksinään (269). Aspiriinin ja klopidogreelin yhdistelmäkäyttö pienentää uuden vaskulaaritapahtuman riskiä potilailla, joilla on ollut akuutti sydäntapahtuma tai joille on asennettu sepelvaltimostentti viimeisen 12 kuukauden aikana (326).

Oraalinen AK-hoito

Oraalinen AK-hoito ei ole aspiriinia tehokkaampaa ei-sydänperäisen iskeemisen aivoinfarktin jälkeen, mutta lisää vuotoriskiä (327-329). Oraalinen antikoagulaatiohoito (INR 2,0–3,0) pienentää aivoinfarktin uusiutumisen riskiä potilailla, joiden eteisvärinä (joko pysyvä, kroonistunut tai kohtauksittainen) ei liity läppävikaan (330) sekä muiden sydänperäisten syiden yhteydessä. AK-hoidon tulee olla pitkäkestoista (vähintään 3 kk) sydäninfarktiin liittyvän aivoinfarktin jälkeen (331). Oraalisen AK-hoidon ihanteellisen aloittamisajankohdan suhteen on erimielisyyttä. TIA:n tai lievän aivoinfarktin jälkeen hoidon voi aloittaa välittömästi, mutta kliinisesti vaikean tai radiologisesti laajan (yli kolmannes MCA-alueesta) aivoinfarktin jälkeen tulee odottaa viikkoja (esim. 4 viikkoa) aivoinfarktin jälkeen. Tässä tulee kuitenkin noudattaa yksilöllistä harkintaa.

Aspiriinia ei tule lisätä oraalisen AK-hoidon rinnalle potilailla, joilla on eteisvärinä ja stabiili sepelvaltimotauti (332). AK-hoidosta voi olla hyötyä potilaille, joilla on aortan aterooma (333), basilaarivaltimon fusiforminen aneurysma (334) tai kervikaalinen dissekaatio (335). Meneillään oleva ARCH-tutkimus vertaa sekundaaripreventiossa klopidogreelin ja aspiriinin yhdistelmää oraaliseen AK-hoitoon potilailla, joilla on ateroskleroottisia aortan kaaren plakkeja.

Antitromboottisen hoidon aikana uusiutunut vaskulaaritapahtuma

On epäselvää, miten potilaita, joilla vaskulaaritapahtuma uusiutuu antitromboottisen lääkityksen aikana, tulee hoitaa. Erityisesti näiltä potilailta on etsittävä muita aivoinfarktin aiheuttajia ja heidän riskitekijöitään on hoidettava johdonmukaisesti. Vaihtoehtoisia hoitotapoja tulee harkita: joko jättää hoito ennalleen, vaihtaa toiseen antitromboottiseen lääkevalmisteeseen, yhdistää hoitoon toinen antitromboottinen lääke tai aloittaa oraalinen AK-hoito.

Kaulavaltimokirurgia ja suonensisäiset toimenpiteet

Suosituksukset

- Kaulavaltimon endarterektomiaa (CEA) suositellaan potilaille, joilla on 70 - 99 % ahtauma (**Luokka I, Taso A**). CEA tulisi tehdä ainoastaan keskuksissa, joissa perioperatiiviset riskit ovat alle 6 % (kaikki aivohalvaukset ja kuolema) (**Luokka I, Taso A**)
- CEA tulisi tehdä mahdollisimman pian viimeisen iskeemisen tapahtuman jälkeen, ihanteellisesti 2 viikon kuluessa (**Luokka II, Taso B**)
- Potilaille, joilla on 50 - 69 % ahtauma, on suositeltavaa harkita CEA:ta. Miehet, joilla on ollut äskettäinen hemisfääritasoinen oire, hyötyvät parhaiten (**Luokka III, Taso C**). 50 - 69 % ahtaumassa CEA tulisi tehdä ainoastaan keskuksissa, joissa perioperatiivinen riski (kaikki aivohalvaukset ja kuolema) on alle 3 % (**Luokka I, Taso A**)
- CEA:ta ei suositella alle 50 % ahtauman hoitoon (**Luokka I, Taso A**)
- Antitromboottista lääkitystä suositellaan ennen leikkausta ja sen jälkeen (**Luokka I, Taso A**)
- Kaulavaltimoahtauman pallolaajennus ja/tai stenttaus on suositeltava hoito vain valituille potilaille (**Luokka I, Taso A**). Hoito tulisi rajoittaa seuraaville erityispotilaille, joilla on tiukka oireinen kaulavaltimoahtauma: CEA:lle on kontraindikaatio, ahtauma ei ole kirurgisesti saavutettavissa, uusiutunut ahtauma aiemman CEA:n jälkeen tai sädehoidon jälkeisessä ahtaumassa (**Luokka IV, GCP**). Potilaiden tulisi saada klopidogreelin ja aspiriinin yhdistelmähoitoa välittömästi ennen ja ainakin 1 kk ajan toimenpiteen jälkeen (**Luokka IV, GCP**)
- Suonensisäistä toimenpidettä suositellaan harkittavaksi potilaille, joilla on oireinen tiukka kallonsisäinen ahtauma (**Luokka IV, GCP**)

Kaulavaltimon endarterektomia

Ahtauma-aste tulee määrittää NASCET-kriteerien mukaisesti. Vaikkakin ECST- ja NASCET-tutkimuksissa käytettiin eri mittaustekniikkaa, ahtauma-aste voidaan muuttaa yhdestä tekniikasta toiseen (336). CEA pienentää vakavan uusintainfarktin tai kuoleman riskiä (RR 0,52) vahva-asteisessa (70 - 99 %) samanpuolisessa karotisahtaumassa (280, 337, 338). Potilaat, joilla on matalampiasteinen samanpuolinen karotisahtauma (50 - 69 %) voivat myös hyötyä (338). Kirurginen hoito voi olla haitallista lieväasteisessa ahtaumassa (<50 %) (338).

CEA tulee tehdä mahdollisemman pian (ihanteellisesti 2 viikon sisällä) viimeisen aivovaltimotaapahtuman jälkeen (339). Toimenpiteen tyyppi on tärkeä aivoinfarktin estämiseksi; nk. patch angioplastia saattaa pienentää perioperatiivisen valtimotukoksen ja uusinta-ahtauman riskiä (340).

lääkkäämmät potilaat (>75 v), joilla ei ole elinvaurioita tai vakavaa sydämen vajaatoimintaa hyötyvät CEA:sta (339). Naiset, joilla on tiukka (>70 %) oireinen kaulavaltimoahtauma tulee leikata, kun taas naiset, joilla on lievempiasteinen ahtauma, hoidetaan lääkkein (341). Amaurosis fugax -oirepotilaille, joilla on tiukka ahtauma ja korkea riskiprofiili, tulisi harkita CEA:ta. Amaurosis fugax -potilaat, joilla on vähemmän riskitekijöitä, tulee hoitaa lääkkein. Potilaille, joilla on lievä – keskivaikea intrakraniaalinen ahtauma ja vahva-asteinen ekstrakraniaalinen ahtauma tulisi harkita leikkaushoitoa.

Lakunaarisen infarktin sairastaneet potilaat hyötyvät vähemmän CEA:sta (342). Leukoarioosipotilailla on lisääntynyt perioperatiivinen riski (343). Vastakkaisen puolen karotistukos ei ole CEA:n kontraindikaatio, mutta siihen liittyy korkeampi perioperatiivinen riski. CEA:n hyöty on marginaalinen potilailla, joilla karotisahtauma on lähes täydellinen.

Kaulavaltimoahtauman pallolaajennus ja stenttaus

Useissa tutkimuksissa on verrattu kaulavaltimon pallolaajennusta (angioplastiaa) / stenttausta ja CEA:ta aivoinfarktin sekundaaripreventiossa (Taulukko 9) (344-347). SAPPHIRE-tutkimuksessa yli 70 %:lla potilaista oli oireeton ahtauma, eikä sen tuloksia tulisi käyttää päätöksenteossa sekundaariprevention suhteen (346). CAVATAS-tutkimuksessa suurimmalle osalle suonensisäisen toimenpideryhmän potilaista tehtiin pallolaajennus ja vain 26 %:lle asennettiin stentti (347). Kahdessa tuoreimmassa tutkimuksessa tulokset olivat erilaiset. SPACE-tutkimus epäonnistui niukasti pyrkimyksessään todistaa pallolaajennuksen+stenttauksen yhdenvertaisuus CEA:han verrattuna; 1200 potilaan joukossa 30 vrk päätetapahtumia (samanpuoleinen aivohalvaus tai kuolema) esiintyi 6,8 % pallolaajennus+stenttaus-ryhmässä ja 6,3 % CEA-ryhmässä (absoluuttinen ero 0,5 %; 95 % LV -1,9 % - +2,9 %; P = 0,09) (345). Ranskalaistutkimus EVA3S lopetettiin ennenaikaisesti 527 potilaan jälkeen turvallisuusnäkökohtien ja puutteellisen tehon vuoksi. Aivohalvauksen ja kuoleman suhteellinen riski (RR) stenttauksen jälkeen oli 2,5 (95 % LV 1,2 - 5,1) verrattuna endarterektomiaan (344). Näiden tutkimusten päivitetty meta-analyysi paljasti merkittävästi suuremman aivohalvauksen ja kuoleman riskin 30 vrk:n sisällä angioplastian/stenttauksen jälkeen verrattuna endarterektomiaan (OR 1,41; 95 % LV 1,07 - 1,87; P = 0,016). Analyysissa oli kuitenkin merkittävää heterogeenisyyttä (P = 0,035) (348). Perioperatiivisen vaiheen jälkeen ilmaantui ainoastaan harvoja samanpuolisia aivohalvauksia kummankaan toimenpiteen jälkeen (Taulukko 9).

Kallonsisäiset ja nikamavaltimoiden ahtaumat

Ekstrakraniaali – intrakraniaalinen anastomoosi

Keskimmäisen aivovaltimon ja pinnallisen ohimovaltimon välinen anastomoosileikkaus ei ole hyödyksi aivoinfarktin estossa potilailla, joilla on keskimmäisen aivovaltimon (MCA) tai sisemmän kaulavaltimon (ICA) ahtauma tai tukos (349).

Kallonsisäisen tai nikamavaltimon ahtauman stenttaus

Potilailla, joilla on oireinen kallonsisäinen $\geq 50\%$ ahtauma, on suuri uuden aivohalvauksen riski, sekä etuverenkierron että takaverenkierron osalta (ahtautuneen valtimon alueella 12% 1 v jälkeen ja 15% 2 v jälkeen) (318, 350). Tiukassa ahtaumassa ($\geq 70\%$) riski on suurempi kuin kohtalaisessa ahtaumassa (50% to $< 70\%$) (350). Stentin asennuksen jälkeen potilailla, joilla on kohtalainen tai tiukka ahtauma, infarkti uusii $5-7\%$:lla 1 v seurannassa ja 8% :lla 2 v seurannassa (351, 352). Toisaalta komplikaatioiden ilmaantuminen joko pallolaajennuksen tai stentin jälkeen saattaa olla jopa 6% (353-355). Angioplastiaa ja/tai stenttausta ei ole verrattu satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa intrakraniaalisen ahtauman hoidossa. Usea ei-satunnaistettu tutkimus on osoittanut kallonsisäisen ahtauman stenttaushoidon olevan turvallista, mutta ahtauman uusiutumisen riski on korkea (355, 356). Myös vertebraalisen ekstrakraniaalisen osan stenttaus on teknisesti toteutettavissa kohtuullisella perioperatiivisella riskillä, kuten esim. SSYLVA-tutkimus osoitti; mutta erityisesti valtimon lähtökohdassa ahtauman uusiutumisen riski on korkea (356).

Aivohalvauksen hoidon yleiset periaatteet

Suosituks

- Potilailla, joilla on merkittävä jatkuva neurologinen puutosoire, suositellaan toistuvaa neurologisen statuksen, sykkeen, verenpaineen, lämpötilan ja veren happikyllästeisyyden seurantaa 72 tunnin ajan **(Luokka IV, GCP)**
- Happilisiä suositellaan, jos veren happikyllästeisyys laskee alle 95% **(Luokka IV, GCP)**
- Säännöllistä nestetasapainon ja elektrolyyttien seurantaa suositellaan potilaille, joilla on vaikea aivohalvaus tai nielemisvaikeuksia **(Luokka IV, GCP)**
- Nestekorvauksena suositellaan fysiologista keittosuolaliuosta ($0,9\%$) 24 ensimmäisen tunnin aikana **(Luokka IV, GCP)**
- Rutiinomaista verenpaineen laskemista ei suositella akuutin aivohalvauksen yhteydessä **(Luokka IV, GCP)**
- Varovaista verenpaineen laskemista suositellaan potilaille, joilla on erittäin korkea verenpaine toistuvissa mittauksissa ($>220/120$ mmHg), vaikea sydämen vajaatoiminta, aorttadissekaatio tai hypertensiivinen enkefalopatia **(Luokka IV, GCP)**
- Äkillistä verenpaineen laskemista suositellaan välttämään **(Luokka II, Taso C)**
- On suositeltavaa hoitaa sellainen verenpaineen lasku plasmatilavuuden lisääjillä, joka johtuu hypovolemiasta tai joka aiheuttaa neurologisten oireiden vaikeutumisen akuutissa aivohalvauksessa, **(Luokka IV, GCP)**
- Verensokerin seuranta on suositeltavaa **(Luokka IV, GCP)**
- Korkeiden verensokeripitoisuuksien (>10 mmol/l) hoitoa insuliinilla titratun suositellaan **(Luokka IV, GCP)**
- Vakavaa hypoglykemiaa ($<2,8$ mmol/l) tulee hoitaa suonensisäisellä dekstraanilla tai $10 - 20\%$ glukoosi-infuusiolla **(Luokka IV, GCP)**
- Kuumeen ($>37,5$ °C) taustalta tulee etsiä sitä aiheuttavaa infektiota **(Luokka IV, GCP)**
- Kuumetta ($>37,5$ °C) tulee hoitaa parasetamolilla ja tuulettimilla **(Luokka III, Taso C)**
- Antibioottiprofylaksiaa ei suositella immunokompetenteille potilaille **(Luokka II, Taso B)**

Yleisillä hoitoperiaatteilla tarkoitetaan hoitoja, joilla pyritään vakauttamaan kriittisesti sairaan potilaan tila. Tavoitteena on hallita systeemiset ongelmat, jotka voivat heikentää aivoinfarktista toipumista. Tämä on keskeistä aivoinfarktin hoitoa (2,106). Yleiset hoitoperiaatteet sisältävät hengityksen, sydämen, nestetasapainon, aineenvaihdunnan ja verenpaineen hoidon sekä

esimerkiksi kouristusten, laskimotromboosien, dysfagian, aspiraatiopneumonian, muiden infektioiden, painehaavaumien ja toisinaan kohonneen kallonsisäisen paineen ennaltaehkäisy ja hoidon. Monia näistä hoidoista ei ole tutkittu riittävästi satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Yleiseen hyvään hoitokäytäntöön kuuluu aktiivisesti hoitaa elintärkeät fysiologiset toiminnot kuten verenpaine, syke, veren happikyllästeisyys, verensokeri ja kehon lämpö. Neurologista tilaa voidaan seurata käyttäen validoituja neurologisia asteikkoja, kuten National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (104) tai Scandinavian Stroke Scale (357). Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on vain vähän tietoa siitä, kuinka tiiviisti seuranta pitäisi tehdä, mutta AVH-yksiköitä käsittelevissä tutkimuksissa (119) oli yleisenä käytäntönä toistaa arviointi vähintään 4 tunnin välein aivoinfarktia seuraavien 72 tunnin aikana. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty jatkuvaa telemetriaseuranta (358, 359) on vaikuttanut siltä, että jatkuvasta seurannasta voi olla hyötyä parempana komplikaatioiden toteamisena sekä lyhentyneenä hoidon kestona, mutta tulokset ovat ristiriitaisia kliinisen lopputuloksen suhteen. Käytännössä tiiviimpää seuranta toteutetaan tiettyjen potilasryhmien osalta, kuten tajunnantason aleneman, etenevän neurologisen oireiston tai ennestään sydän-/keuhkosairaana potilaan yhteydessä. Tiivis seuranta on tarpeen 24 tuntia liuotushoidon jälkeen. Kajoavampia seurannan keinoja, kuten keskuslaskimokatetria tai kallonsisäisen paineen mittausta, käytetään vain valikoiduille potilailla.

Hengitystoiminta ja ilmatien turvaaminen

Normaalin hengitysfunktion ja riittävän veren happikyllästeisyyden uskotaan olevan tärkeää akuutissa aivoinfarktissa iskeemisen aivokudoksen suojelemiseksi. Kuitenkaan ei ole vakuuttavaa näyttöä siitä, että rutiininomainen happilisan käyttö pienellä virtauksella olisi kaikille aivoinfarktipotilaille hyödyllistä (360). Hypoksian tunnistamisen ja hoidon uskotaan olevan tärkeää niillä potilailla, joilla on laaja aivorunko- tai hemisfääritason infarkti, kouristuksia tai komplikaatioita kuten pneumonia, sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia tai COPD:n paheneminen. Veren happikyllästeisyys nousee yleensä happiviiksillä 2-4 litran virtauksella. Potilaat, joilla on vahvasti heikentynyt hengitystoiminta, saattavat tarvita hengityskonehoitoa. Ennen tällaisen hoidon aloittamista tulee arvioida kokonaisennuste, muut samanaikaiset sairaudet ja potilaan tahto hoidon suhteen.

Sydänsairauksien hoito

Sydämen rytmihäiriöt, erityisesti eteisvärinä, ovat suhteellisen yleisiä aivohalvauksen jälkeen. Myös sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti ja äkkikuolema ovat tunnettuja komplikaatioita (361, 362). Pienellä osalla aivohalvauspotilaista veren troponiinitasot nousevat merkinä sydänvauriosta (363). Jokaiselta aivoinfarktipotilaalta tulee ottaa alkuvaiheessa EKG. Sydänmonitoroinnilla tulee etsiä eteisvärinää. Hyvän aivohalvauksen hoidon ruutineihin kuuluu sydämen funktion optimointi, eli korkean normaalin verenpaineen ja normaalin sykkeen ylläpito. Inotrooppisten aineiden käyttö ei ole rutiinihoitoa, mutta nestekorvaushoitoa käytetään yleisesti hypovolemian korjaamiseen. Sydämen funktion parantaminen saattaa parantaa aivoperfuusiota. Normaalin rytmin palauttaminen lääkkeillä, kardioversiolla tai tahdistimen avulla voi toisinaan olla tarpeen.

Nestehoito

Useat aivohalvauspotilaat ovat kuivumistilassa sairaalaan tullessaan. Tällä on yhteys huonoon ennusteeseen (364). Vaikka näyttö kliinisissä tutkimuksissa on vähäistä, yleiset hoitoperiaatteet suosittelevat suonensisäistä nestekorvaushoitoa erityisesti niille potilaille, jotka ovat kuivumisvaarassa alentuneen tajunnantason tai heikentyneen nielemisen vuoksi. Kohonneen verensokerin hoidosta saatujen kokemusten mukaan dekstraanin antamista tulee välttää varhaisessa vaiheessa aivoinfarktin jälkeen (365). Monimutkaisemmilla hemodiluutiohoidoilla ei ole kyetty parantamaan aivoinfarktin ennustetta (366).

Verenpaineen hoito

Verenpaineen seuranta ja hoito ovat kiistanalainen aihealue akuutin aivohalvauksen hoidossa. Potilailla, joiden verenpaine on erityisen korkea tai matala ensimmäisten 24 tunnin aikana, esiintyy todennäköisemmin varhaista tilan heikkenemistä ja heidän ennusteensa on huonompi (367). On epätavallista, että verenpaine on matala tai matalahko aivoinfarktiin sairastuttaessa (368) ja se voi olla laajan aivoinfarktin, sydämen vajaatoiminnan tai iskemian, hypovolemian tai sepsiksen seurausta. Verenpaine nousee yleensä riittävällä keittosuolanesteytyksellä. Potilaat, joiden sydämen ulosvirtaus on matala, saattavat tarvita inotrooppitukea. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa akuutissa aivoinfarktissa on aktiivisesti nostettu matalaa verenpainetta, tulokset ovat ristiriitaisia.

Systemaattisessa katsauksessa, joka käsitteli verenpaineeseen vaikuttavien lääkkeiden käyttöä, ei saatu näyttöä siitä, että aktiivisella verenpaineen hoidolla olisi vaikutusta aivoinfarktin ennusteeseen (369). Pienissä, aivoverenkierron sijaismittareita, kuten SPECT:iä, käyttäneissä tutkimuksissa, verenpaine ei laskenut losartaanilla tai perindopriilillä, jota annettiin 2-7 vuorokauden kuluessa aivoinfarktin alusta (370). Useissa meneillään olevissa tutkimuksissa tutkitaan, pitäisikö verenpainetta laskea akuutin aivoinfarktin jälkeen tai pitäisikö verenpainelääkitystä jatkaa tai tauottaa halvausta seuraavina päivinä (371, 372). Koska luotettava näyttö kliinisistä lääketutkimuksista ei ole käytettävissä, monet klinikot ovat kehittäneet ohjeita erittäin korkeiden verenpaine arvojen hoitoa varten. Eräissä keskuksissa on yleinen käytäntö laskea verenpainetta varovasti, jos systolinen paine ylittää 220 mmHg ja diastolinen paine ylittää 120 mmHg. Toisaalta joissakin keskuksissa verenpaineen laskua harkitaan vain vakavan sydämen vajaatoiminnan, akuutin munuaisten vajaatoiminnan, aorttadissekaation tai malignin hypertension yhteydessä. Liuotushoitopotilailla vältetään yleisesti yli 185 mmHg systolista painetta.

Kielenalusnifedipiinin käyttöä tulee välttää äkillisen verenpaineen laskun riskin vuoksi (373). Suonensisäistä labetalolia tai urapadiiliä käytetään usein Pohjois-Amerikassa. Natriumnitroprussidia suositellaan toisinaan.

Verensokerin hoito

Hyperglykemiaa esiintyy jopa 60 %:lla aivoinfarktipotilaista ilman aiemmin tunnettua diabetesta (374, 375). Aivoinfarktin jälkeiseen hyperglykemiaan liittyy suurempi infarktinkoko ja infarktin ulottuminen korteksille sekä huonompi toiminnallinen ennuste (376-378). Verensokerin laskun suotuisasta vaikutuksesta ennusteeseen on vain vähän näyttöä. Laajimmassa satunnaistetussa tutkimuksessa (365), jossa verensokeria laskettiin glukoosi-insuliini-kalium -infuusiolla (GIK) tai tavanomaisesti suonensisäisellä keittosuolaliuoksella, ei todettu eroa kuolleisuudessa tai toiminnallisessa ennusteessa potilailla, joiden verensokeri oli lievästi tai kohtalaisesti koholla (mediaani 7,6 mmol/l). Hoito oli henkilökuntaa sitovaa ja siihen liittyi hypoglykemiajaksoja. Nykyisellään ei voida suositella rutiinomaista insuliini-infuusion antamista potilaille, joiden verensokeri on kohtalaisesti koholla. Aivohalvauksivalvontayksiköissä on kuitenkin yleinen hoitokäytäntö laskea verensokeriarvoja, jotka ylittävät 10 mmol/l (119). On yleistä käyttää suonensisäistä keittosuolaliuosta ja välttää glukoosiliuoksia 24 tuntia aivoinfarktin jälkeen. Tämä käytäntö vaikuttaa laskevan verensokeripitoisuutta (365).

Hypoglykemia (<2,8 mmol/l) voi jäljitellä akuuttia iskeemistä aivoinfarktia ja se pitäisi hoitaa suonensisäisellä dekstraanilla tai 10 - 20 % glukoosi-infuusiolla (379).

Kuume

Kokeellisessa aivoinfarktissa kohonnut kehonlämpö liittyy laajempaan infarktinkokoon ja huonompaan ennusteeseen (380). Kohonnut kehonlämpö voi olla seurausta sentraalisesta syystä

tai yhtäaikaisesta infektiosta ja siihen liittyy huonompi ennuste (381-383). Kohonneen kehonlämmön taustalta tulee etsiä infektiota, jonka hoito tulee tarvittaessa aloittaa. Kuumelääketutkimuksissa ei ole saatu yhtenäisiä tuloksia, mutta kuumeen (>37,5 °C) hoito parasetamolilla on yleinen hoitokäytäntö aivoinfarktipotilailla.

Erityiset hoidot

Suositukseset

- Laskimonsisäistä kudospasminogeenin aktivaattoria (rtPA) suositellaan kolmen tunnin kuluessa iskeemisen aivoinfarktin alusta annoksella 0,9 mg/kg (max. 90 mg), josta 10 % annetaan boluksena ja loput 60 minuutin infuusiona (**Luokka I, Taso A**)
- Laskimonsisäinen rtPA voi olla hyödyllinen myös yli kolmen tunnin kuluttua aivoinfarktin alusta (**Luokka I, Taso B**), mutta sitä ei suositella rutiinikäyttöön.
- Useiden kuvantamismodaliteettien käyttö voi auttaa liuotushoidon potilasvalinnassa, mutta näitä ei suositella rutiinikäyttöön (**Luokka III, Taso C**)
- On suositeltavaa laskea verenpaine alle 185/110 mmHg ennen liuotushoitoa (**Luokka IV, GCP**)
- On suositeltavaa käyttää laskimonsisäistä rtPA:ta potilailla huolimatta kouristuksista oireiden alussa, mikäli ne liittyvät akuuttiin aivoiskemiaan (**Luokka IV, GCP**)
- On suositeltavaa käyttää laskimonsisäistä rtPA:ta myös valikoiden alle 18-vuotilailla sekä yli 80-vuotilailla potilailla, joskin nämä potilasryhmät eivät kuulu eurooppalaiseen viralliseen hoidon indikaatioihin (**Luokka III, Taso C**)
- Valtimonsisäistä hoitoa keskimmäisen aivovaltimon tukoksessa kuuden tunnin kuluessa oireiden alusta suositellaan mahdollisuutena (**Luokka II, Taso B**)
- Valtimonsisäistä liuotushoitoa suositellaan akuutin basilaarivaltimon tukoksen hoitoon valikoiduilla potilailla (**Luokka III, Taso B**). Laskimonsisäinen basilaarivaltimon tukoksen liuotushoito on hyväksyttävä vaihtoehto kolmen tunnin jälkeenkin (**Luokka III, Taso B**)
- On suositeltavaa antaa aspiriinia (160–325 mg aloitusannos) 48 tunnin kuluessa aivoinfarktin alusta (**Luokka I, Taso A**)
- On suositeltavaa, että aspiriinia tai muuta antitromboottista lääkitystä ei aloiteta, jos potilaalle suunnitellaan tai hän on saanut liuotushoidon edellisen 24 tunnin sisällä (**Luokka IV, GCP**)
- Muiden antitromboottisten lääkkeiden (yksinään tai yhdistelminä) käyttöä ei suositella akuutissa aivoinfarktissa (**Luokka III, Taso C**)
- Glykoproteiini-IIb-IIIa inhibiittoreiden antoa ei suositella (**Luokka I, Taso A**)
- Varhaista fraktioimattoman hepariinin, pienimolekyylisen hepariinin tai heparinoidin antoa ei suositella akuutin aivoinfarktipotilaan hoidoksi (**Luokka I, Taso A**)
- Nykyisellään ei ole suositusta akuutin aivoinfarktipotilaan hoidosta neuroprotektiivisilla aineilla (**Luokka I, Taso A**)

Liuotushoito

Laskimonsisäinen (i.v.) kudospasminogeenin aktivaattori (tissue plasminogen activator; rtPA)

Liuotushoito rtPA:lla (0,9 mg/kg, max. 90 mg) kolmen tunnin sisällä aivoinfarktin alusta parantaa merkittävästi akuutin aivoinfarktipotilaan ennustetta (126). NNT-luku 3 kk suotuisan klinisen ennusteen suhteen on 7. Tästä poiketen, ECASS- ja ECASS II- tutkimuksissa ei pystytty osoittamaan tilastollisesti merkitsevää paremmuutta rtPA-hoidolla ensisijaisten päätetapahtumien suhteen kuuden tunnin sisällä annetulla hoidolla (384, 385). Kokonaisuudessaan 2 889 rtPA:lla

hoidetun potilaan joukossa on osoitettu merkittävä vähenemä menehtyvien tai toisen avusta riippuvaisten potilaiden määrässä (OR 0,83; 95 % LV 0,73-0,94) (386). rtPA-tutkimusten meta-analyysissä todettiin, että kolmen tunnin hoitoikkunassa mahdollisimman aikaisella hoidolla saavutetaan parempi toipuminen (0-90 min: OR 2,11; 95 % LV 1,33 - 3,55; 90-180 min: OR 1,69; 95 % LV 1,09 – 2,62) (387). Tämän analyysin perusteella hyödyn ehdotettiin ulottuvan 4,5 tuntiin saakka. Meneillään olevat tutkimukset (ECASS III, IST-3) selvittävät hyötyä kolmen tunnin jälkeen.

NINDS-tutkimuksessa näytettiin, että varhaisen iskemian laajuus (käyttäen ASPECT pisteytystä) ei vaikuttanut liuotushoidon hyötyyn 3 tunnin aikaikkunassa (388). Eurooppalaiset viranomaiset eivät kuitenkaan puolla rtPA-hoitoa potilaille, joilla on vakava halvaus (NIHSS >25), laajat varhaisen iskemian löydökset TT-kuvassa tai yli 80 vuoden ikä (toisin kuin USA:n käyttöaiheissa). Takautuvat tutkimukset kuitenkin tukevat kolmen tunnin aikana annetun rtPA-hoidon turvallisuutta ja hyötyä yli 80-vuotiailla potilailla (389-391). Satunnaistettuja lisätutkimuksia on tekeillä. Sukupuolen vaikutus rtPA-vasteeseen on epävarma (392).

Liuotushoito vaikuttaa olevan turvallista ja tehokasta monen tyyppisissä sairaaloissa annettuna, jos diagnoosin tekemällä lääkärillä on kokemusta aivohalvauksen hoidosta ja TT-kuvan tulkitsee kokenut lääkäri (393-395). Jos mahdollista, liuotushoidon riskeistä ja hyödystä tulisi keskustella potilaan ja omaisten kanssa ennen hoidon aloitusta.

Verenpaineen tulee olla alle 185/110 mmHg ennen liuotushoitoa ja 24 tuntia sen aloittamisen jälkeen. Korkeaa verenpainetta pitää hoitaa (126). Tästä poikkeamiseen liittyy korkeampi kuolleisuus (396, 397).

Yhdessä pienessä tutkimuksessa jatkuvaan transkraniaalisen ultraäänien (TCD) käyttöön liittyi lisääntynyt varhaisen rekanalisaation todennäköisyys rtPA-hoidon jälkeen (398). Mikroklipien käyttö saattaa tehostaa tätä vaikutusta (399). Satunnaistettu kliininen tutkimus jouduttiin kuitenkin äskettäin lopettamaan tuntemattomasta syystä.

Laskimonsisäinen rtPA-hoito voi olla hyödyksi myös kolmen tunnin jälkeen akuutissa aivoinfarktissa, mutta sitä ei suositella rutiinisti. Useiden kuvantamismodaliteettien käyttö voi auttaa potilasvalinnassa. Useiden suurten havainnoivien tutkimusten perusteella on ehdotettu, että yli kolmen tunnin jälkeen annetun laskimonsisäisen rtPA-hoidon turvallisuus ja mahdollisesti teho paranee käyttämällä edistynyttä kuvantamista (131, 160, 400, 401). Tutkimustietoa nk. mismatch-löydöksestä joko multimodaalisessa TT- tai MRI-kuvannassa on liian vähän, jotta sen perusteella voitaisiin ohjata liuotuspäätöksiä rutiininomaisesti (katso myös kuvantamis-osio) (153).

Potilaat, joilla oli kouristuksia aivoinfarktin alussa, on suljettu pois liuotushoitotutkimuksista, koska post-iktaalinen Toddin ilmiö voisi sekoittaa tulkintaa. Tapausselostuksiin perustuen on ehdotettu, että liuotushoitoa voi käyttää tällaiselle potilaalle, jos on näyttöä tuoreesta aivoinfarktista (389).

Post hoc – analyysissä on tunnistettu seuraavat riskitekijät rtPA-liuotushoitoon liittyvän kohonneen vuotokomplikaation suhteen (402):

- kohonnut verensokeri
- aiempi diabetes
- tulovaiheen oireiden vaikeusaste
- korkea ikä
- pidentynyt hoitoviive
- aiempi aspiriinin käyttö
- aiempi sydämen vajaatoiminta
- matala plasminogeenin aktivaattorin estäjän pitoisuus
- NINDS-ohjeesta poikkeaminen.

Kuitenkaan mikään näistä tekijöistä ei poistanut rtPA-hoidon kokonaishyötyä.

Muut laskimonsisäiset trombolyyttiset aineet

Laskimonsisäisen streptokinaasin käyttöön liittyi liian korkea verenvuodon ja kuoleman riski (403, 404). Kahdessa pienessä satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa laskimonsisäisen desmoteplaasin antoon 3 ja 9 tunnin välillä akuutin aivoinfarktin jälkeen potilailla, jotka valikoitiin nk. perfuusio/diffuusio mismatch:in perusteella, liittyi korkeampi reperfuusion todennäköisyys ja parempi kliininen toipuminen verrattuna plaseboon (405, 406). Näitä tuloksia ei kyetty toistamaan faasi III:n DIAS-II-tutkimuksessa, mutta tätä lääkettä tullaan arvioimaan edelleen.

Valtimonsisäinen (i.a.) ja yhdistetty laskimon- ja valtimonsisäinen trombolyyttinen (i.v.+i.a.) hoito

Proksimaalisen MCA:n tukoksen hoitoon i.a. pro-urokinaasilla 6 tunnin sisällä oireiden alusta liittyi PROACT II-tutkimuksessa merkittävästi placeboa parempi toipuminen (154). Muutamissa pienemmissä satunnaistetuissa tutkimuksissa, joissa käytettiin pro-urokinaasia (PROACT I) tai urokinaasia (MELT) sekä PROACT I-, PROACT II- ja MELT-tutkimusten meta-analyyseissä todettiin i.a. trombolyyysin hyöty proksimaalisen MCA:n tukoksen hoidossa (407). Pro-urokinaasia ei ole saatavilla, eikä i.a. hoitoa tPA:lla ole tutkittu kontrolloiduissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa, mutta havainnoivia ja ei-satunnaistettuja vertailututkimuksia on julkaistu (155, 408).

Satunnaistettu tutkimus, jossa verrataan tavanomaista laskimonsisäistä rtPA-hoitoa yhdistettyyn i.v.+i.a. -hoitoon (IMS3) on alkanut (409).

Akuutin basilaarivaltimon tukoksen i.a.-hoito urokinaasilla tai tPA:lla on ollut mahdollista yli 20 vuoden ajan, mutta hoitoa ei ole tutkittu riittävän suurissa kontrolloiduissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa (410), vaikka havainnoivien tutkimusten tulokset ovat olleet lupaavia (411, 412). Systemaattisessa analyysissä ei todettu merkittävää eroa basilaarivaltimon tukoksen i.v. ja i.a.-trombolyyysin välillä (413).

Valtimonsisäiset rekanalisaatiolaitteet

MERCI-tutkimuksessa arvioitiin laitetta, jolla poistetaan trombi kallonsisäisestä valtimosta. Rekanalisaatio saavutettiin 48 %:lla (68/141) potilaista, joilla laitetta käytettiin 8 tunnin kuluessa aivoinfarktin alusta (414). Kontrolloituja, satunnaistettuja tutkimuksia ei ole käytettävissä minkään rekanalisaatiolaitteen käytön vaikutuksesta toipumisen suhteen.

Antitromboottinen lääkehoito

Kahden laajan satunnaistetun, sokkouttamattoman interventiotutkimuksen tulokset osoittavat aspiriinin olevan turvallinen ja tehokas lääke 48 tunnin kuluessa aivoinfarktin alusta (415, 416). Tarkkaan ottaen 13 potilasta enemmän pysyi hengissä ja omatoimisina seuranta-ajan kuluessa jokaista 1 000 hoidettua potilasta kohden. Lisäksi hoito lisäsi täydellisen toipumisen todennäköisyyttä (OR 1,06; 95 % LV 1,01 – 1,11); 10 potilasta enemmän 1 000:sta hoidetusta potilaasta toipui täysin. Antitromboottiseen hoitoon liittyi pieni, mutta selvä oireisen aivoverenvuodon ylimäärä 2:lla jokaista hoidettua 1 000 potilasta kohden, mutta tämän vaikutus mitätöityi 7 iskeemisen aivoinfarktin ja noin yhden keuhkoembolian estymisellä 1 000 hoidetun potilaan joukossa.

Satunnaistetussa, kaksois-sokkoutetussa, plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa ei todettu kerran vuorokaudessa annetun aspiriinin (325 mg, 5:n päivän ajan) 48 tunnin kuluessa aloitettuna estävän halvauksen etenemistä (RR 0,95; 95 % LV 0,62 – 1,45) potilailla, joilla oli osittainen halvaus (417). Klopidoogreelin, dipyridamolin ja antitromboottisten lääkkeiden yhdistelmien käyttöä akuutissa aivoinfarktissa ei ole tutkittu.

Kaksois-sokkoutetussa faasi II tutkimuksessa glykoproteiini-IIb-IIIa estäjä absiksimabilla saavutettiin viitteellinen siirtymä suotuisamman toipumisen suuntaan kolmen kuukauden kohdalla mitattuna muokatulla Rankin asteikolla (mRS) plaseboon verrattuna (OR 1,20; 95 % LV 0,84 - 1,70) (418). Faasi III tutkimus, jossa arvioitiin absiksimabin turvallisuutta ja tehokkuutta, lopetettiin ennenaikaisesti 808 potilaan jälkeen, koska oireiset tai fataalit kallonsisäiset vuodot lisääntyivät verrattuna plasebohoitoon (5,5 % vs. 0,5 %; $P = 0,002$). Tämä tutkimus ei myöskään osoittanut parempaa toipumista absiksimabi-hoidolla (419).

Varhainen antikoagulaatiohoito

Ihonalainen fraktioimaton hepariini (UFH) matalina tai kohtalaisina annoksina (415), nadropariini (420, 421), sertopariini (422), tinzapariini (423), daltepariini (424) ja laskimonsisäinen danaparoidi (425) eivät ole hyödyllisiä 24-48 tunnin kuluessa aivoinfarktin alusta annettuna. Parempaan toipumiseen tai vähäisemmän aivoinfarktin uusimisen riskin tuoma hyöty hävisi pääasiassa lisääntyneiden verenvuotokomplikaatioiden vuoksi. 22:n tutkimuksen meta-analyysissä AK-hoitoon liittyi noin 9 uusiutunutta aivoinfarktia vähemmän 1 000 hoidettua potilasta kohden (OR 0,76; 95 % LV 0,65 – 0,88) ja noin 9 oireista kallonsisäistä verenvuotoa enemmän 1 000 hoidettua potilasta kohden (OR 2,52; 95 % LV 1,92 – 3,30) (426). Toisaalta tutkimusten laatu vaihteli merkittävästi. AK-hoidot, joita tutkittiin, olivat fraktioimatonta hepariinia, pienimolekyylisiä hepariineja, heparinoideja, oraalisia antikoagulantteja ja trombiinin estäjiä.

Vain harvoissa tutkimuksissa on arvioitu varhaisen fraktioimattoman hepariinin riski-hyöty-suhdetta akuutin aivoinfarktin jälkeen. Yhdessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli muu kuin lakunaarinen infarkti ja joille aloitettiin AK-hoito 3 tunnin kuluessa, potilaat olivat todennäköisemmin omatoimisia (38,9 % vs. 28,6 %; $P = 0,025$), kuolivat harvemmin (16,8 % vs. 21,9 %; $P = 0,189$) ja saivat useammin oireisen kallonsisäisen vuodon (6,2 % vs. 1,4 %; $P = 0,008$) (427). RAPID-tutkimuksessa potilailla, jotka saivat UFH-hoitoa, esiintyi vähemmän aivoinfarktin uusimisia ja saman verran vakavia verenvuototapahtumia verrattuna aspiriinihoitoon (428). UFH-hoitoryhmässä iskemiasta tai verenvuodosta johtuva heikkeneminen liittyi liian mataliin plasman UFH-pitoisuuksiin. Näiden tulosten valossa varhain aloitetun UFH-hoidon arvoa pohditaan edelleen (429, 430).

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole osoitettu kokonaisyötyä hepariinihoidosta minkään aivoinfarktin alatyypin suhteen. Meta-analyysissä, joka rajattiin kardioembolisen aivoinfarktin sairastaneisiin potilaisiin, todettiin ei-merkityksellinen väheneminen iskeemisen aivoinfarktin uusimisessa 48 tunnin kuluessa aloitetulla AK-hoidolla, mutta ei olennaista vähenemistä kuolleisuuden tai vammautumisen suhteen (431). Näytön puuttumisesta huolimatta eräät asiantuntijat suosittavat hepariinia hoitoannoksin valikoiduille potilaille, kuten potilaille, joilla on korkean riskin sydänperäinen embolialähde tai kaulavaltimodissekatio, tai ennen tiukan valtimoahtauman kirurgista hoitoa. Hepariinihoidon kontraindikaatioina pidetään laajaa aivoinfarktia (esim. yli 50 % MCA alueesta), hallitsematonta hypertensiota ja vaikeita mikrovaskulaarisia aivovaltimomuutoksia.

Neuroprotektio

Millään neuroprotektiivisellä hoidolla ei ole osoitettu olevan hyötyä etukäteen määritellyn ensisijaisen lopputuleman suhteen. Äskettäinen satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus vapaiden radikaalien kaappari NXY-059:llä (432) ja magnesiumsulfaatilla (433) olivat negatiivisia. Satunnaistettu, plasebo-kontrolloitu faasi III tutkimus laskimonsisäisellä rtPA:lla yhdistettynä antioksidanttihoitoon virtsahapolla (uric acid) on meneillään faasi II:n turvallisuusnäytön jälkeen (434). Meta-analyysi tukee sitikoliinin (citicoline) lievää hyötyä (435); kliininen tutkimus tällä lääkkeellä on meneillään.

Aivoödeema ja kohonnut kallonsisäinen paine

Suositukset

- Dekompressiivinen kirurgia 48 tunnin kuluessa oireiden alusta on suositeltavaa alle 60-vuotiaille potilaille, joille kehittyy nk. maligni MCA infarkti (**Luokka I, Taso A**)
- Osmoterapiaa voi käyttää kohonneen aivopaineen hoitona ennen kirurgista hoitoa (**Luokka III, Taso C**)
- Hypotermian suhteen ei voi antaa suositusta hoidon suhteen potilailla, joilla on tilaavievä infarkti (**Luokka IV, GCP**)
- On suositeltavaa harkita ventrikulostomiaa tai kirurgista dekompressiota laajassa pikkuaivoinfarktissa, joka painaa aivorunkoa (**Luokka III, Taso C**)

Tilaa vievä aivoödeema on pääasiallinen syy varhaiseen heikkenemiseen ja kuolemaan potilailla, joilla on laaja supratentoriaalinen infarkti. Henkeäuhkaava aivoödeema kehittyy yleensä 2 - 5 päivän välillä aivoinfarktin alusta, mutta kolmanneksella potilaista neurologinen tila voi heikentyä 24 ensimmäisen tunnin aikana (436, 437).

Lääkehoito

Laajan tilaa vievän aivoinfarktin ja aivoödeeman hoito perustuu pääasiassa havainnoivaan tutkimustietoon. Perushoitoon kuuluu pään kohottaminen 30 asteen kulmaan, kivuliaiden ärsykkeiden välttäminen, kivunlievitys, riittävä hapetus ja kehon lämmön normalisointi. Jos on mahdollista seurata kallonsisäistä painetta (ICP), aivoperfuusiopaine tulisi pitää yli 70 mmHg:ssä (438). Jos potilaalle ilmaantuu kliinisesti tai radiologisesti tilaavievän aivoödeeman merkkejä, laskimonsisäinen glyseroli (4 x 250 ml 10 % glyserolia 30–60 min infuusiona) tai mannitoli (25–50 g, 3–6 tunnin välein) ovat ensilinjan lääkehoitoja (439, 440). Laskimonsisäinen hypertoninen keittosuolaliuos on todennäköisesti yhtä tehokas (441). Hypotonisia ja glukosipitosia liuoksia tulisi välttää. Dexametasonista ja kortikosteroideista ei ole hyötyä (442). Tiopentaalibolus laskee nopeasti ja merkittävästi kallonsisäistä painetta, joten sitä voi käyttää akuutissa hätätilanteessa. Barbituraattihoito edellyttää kallonsisäisen paineen ja EEG:n seurantaa sekä huolellista hemodynaamisen tilan seurantaa, koska verenpaine voi laskea merkittävästi.

Hypotermia

Lievä hypothermia (aivojen lämpötila 32-33°C) vähentää kuolleisuutta potilailla, joilla on vaikea MCA-infarkti, mutta siihen voi liittyä vakavia sivuvaikutuksia, kuten uusiutuva kallonsisäisen paineen nousu lämmityksen aikana (443, 444). Yhdessä pienessä satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa lievä hypotermia (35°C) liitettynä dekompressiiviseen kirurgiaan johti viitteellisesti parempaan kliiniseen toipumiseen kuin dekompressiivinen kirurgia yksinään (P=0,08) (445).

Dekompressiivinen kirurgia

Nk. maligni MCA-infarkti: Meta-analysissä, johon sisältyi DECIMAL-, DESTINY- ja HAMLET-tutkimusten 93 potilasta, osoitti, että vuoden kuluttua dekompressiivisen kirurgian ryhmän potilailla oli kontrolliryhmään verrattuna useammin mRS <4 tai mRS <3 ja useammat selvisivät hengissä (NNT 2, 4 ja 2, vastaavasti) (446, 447). Leikkaus ei johtanut vegetatiivisen tilan (mRS 5) lisääntymiseen. Inklusiokriteereinä tähän yhdistettyyn analyysiin pidettiin 18-60 vuoden ikää, NIHSS >15, tajunnan tason alenemaa mitattuna NIHSS-testillä 1a, MCA:n alueella TT:ssä ≥ 50 % infarktaation merkit tai >145 cm³ DWI-kuvannassa ja randomointi < 45 tuntia oireiden alusta

(leikkaus 48 h sisällä oireiden alusta). Yli vuoden seurantatulokset selviytymisen ja toiminnallisen tilan suhteen ovat työn alla DECIMAL- ja DESTINY- tutkimuksista (447).

Systemaattisessa katsauksessa, perustuen 12 havainnoivan tutkimuksen tuloksiin, todettiin, että yli 50 vuoden ikä oli huonon ennusteen merkki. Leikkauksen ajoituksella, infarktin puolella, kliinisillä herniaation merkeillä ennen leikkausta ja muiden suonitusalueiden mukanaololla ei ollut vaikutusta lopputulokseen (448).

Pikkuaivoinfarkti: Ventrikulostomia ja dekompressiivinen kirurgia ovat hoitovaihtoehtoja tilaa vievän pikkuaivoinfarktin hoidossa, vaikkakin näyttö satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista puuttuu. Kuten tilaa vievässä supratentoriaalisessa infarktissa, leikkaus tulee tehdä ennen herniaation merkkejä. Eloönjääneiden ennuste voi olla erittäin hyvä, jopa potilailla, jotka ovat tajuttomia ennen leikkausta .

Komplikaatioiden esto ja hoito

Suosituks

- On suositeltavaa hoitaa aivoinfarktin jälkeiset infektiot sopivalla antibiootilla (**Luokka IV, GCP**)
- Profylaktista antibioottihoitoa ei suositella ja levofloksasiini voi olla haitallista akuutille aivohalvauspotilaalle (**Luokka II, Taso B**)
- Varhainen nesteytys ja antiemboliasukat ovat suositeltavia vähentämään syviä laskimotrombooseja (SLT) (**Luokka IV, GCP**)
- Varhainen mobilisaatio on suositeltavaa mm. aspiraatiopneumonian, SLT:n ja painehaavaumien estämiseksi (**Luokka IV, GCP**)
- On suositeltavaa harkita ihonalaista matala-annos hepariinia tai pienimolekyyläarista hepariinia potilaille, joilla on korkea SLT- tai keuhkoemboliariski (**Luokka I, Taso A**)
- Antikonvulsivista lääkitystä suositellaan estämään aivoinfarktin jälkeisten kouristusten uusiminen (**Luokka I, Taso A**). Profylaktista antikonvulsivisten lääkkeiden antoa ei suositella äskettäin sairastuneille, joilla ei ole kouristuksia (**Luokka IV, GCP**)
- Kaatumistaipumuksen selvittämistä suositellaan jokaiselle aivoinfarktipotilaalle (**Luokka IV, GCP**)
- Kalsium/D-vitamiinilisää suositellaan kaatumisalttiille aivoinfarktipotilaille (**Luokka II, Taso B**)
- Bisfosfonaatteja (alendronaatti, etidronaatti ja risedronaatti) suositellaan naispotilaille, joilla on aiemmin ollut luunmurtumia (**Luokka II, Taso B**)
- Aivoinfarktipotilaille, joilla on inkontinenssia, suositellaan erikoislääkärin konsultaatiota ja -hoitoa (**Luokka III, Taso C**)
- Nielemisen testaamista suositellaan, mutta erityistä hoito-ohjetta ei voida antaa puuttuvan tutkimustiedon vuoksi (**Luokka III, GCP**)
- Ravintolisiä suositellaan vain aliravituille potilaille, joilla ei ole nielemisvaikeuksia (**Luokka II, Taso B**)
- Varhainen (48 tunnin sisällä) nenä-mahaletkun (NML) asettaminen on suositeltavaa aivoinfarktipotilaille, joilla on nielemisvaikeuksia (**Luokka II, Taso B**)
- Perkutaanisen enteraalisen gastrostomian (PEG) laittoa ei tule harkita, ennen kuin aivoinfarktista on kulunut kaksi viikkoa (**Luokka II, Taso B**)

Aspiraatiopneumonia

Bakteeriperäinen pneumonia on aivoinfarktipotilaan tavallisimpia komplikaatioita (449). Se aiheutuu useimmiten aspiraatiosta (450). Aspiraatiota tapahtuu usein potilaille, joiden tajunnantaso

on alentunut tai potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia. Suun kautta ruokailusta tulee pidättäytyä, kunnes on todettu, että potilaalla ei ole nielemisvaikeuksia pienellä vesimäärällä testaten ja että hän pystyy yskimään pyynnöstä. NML:n tai PEG:n asettamisella voidaan estää aspiraatiopneumoniaa, vaikka nesteiden takaisinvirtaus (reflux), hypostaasi, heikentynyt yskeminen ja immobilisaatio lisäävät riskiä. Tiheillä asennonvaihoilla ja keuhkojen fysikaalisella hoidolla voidaan estää aspiraatiopneumoniaa. Aivoperäinen immuunipuolustuksen heikkeneminen altistaa aivoinfarktin jälkeiselle infektiolle (451, 452). Profylaktinen levofloksasiinin anto (500 mg/100 ml/vrk, 3 vrk:n ajan) ei ole tehokkaampaa kuin muu hyvä infektiota estävä hoito potilailla, joilla ei ole septistä tilaa. Levofloksasiinihoitoon liittyi huonompi ennuste 90 vrk:n kohdalla (OR 0,19; 95 % LV 0,04 – 0,87; P = 0,03) (453).

Syvä laskimotromboosi (SLT) ja keuhkoembolia

On yleisesti hyväksyttyä, että SLT:n ja keuhkoembolian riskiä voidaan vähentää varhaisella nesteytyksellä ja mobilisaatiolla. Vaikka antiemboliasukkien käytön tiedetään estävän SLT:ia leikkauspotilailla, niiden tehoa ei ole todistettu aivoinfarktin jälkeen (454). Aivoinfarktipotilailla matala-annos LMWH-hoito vähensi sekä SLT:n (OR 0,34; 95 % LV 0,19 – 0,59) että keuhkoembolian riskiä (OR 0,36; 95 % LV 0,15 – 0,87) lisäämättä aivoverenvuodon (OR 1,39; 95 % LV 0,53 – 3,67) tai aivojen ulkopuolisen vuodon riskiä (OR 1,44; 95 % LV 0,13 - 16). NNT: 7 SLT:n ja 38 keuhkoembolian estossa. Matala-annos fraktioimatonta hepariinia pienensi tromboosiriskiä (OR 0,17; 95 % LV 0,11 – 0,26), mutta sillä ei ollut vaikutusta keuhkoembolian esiintymiseen (OR 0,83, 95 % LV 0,53 – 1,31). Aivoverenvuodon (ICH) riski ei lisääntynyt merkittävästi (OR 1,67; 95 % LV 0,97 – 2,87) (455).

Profylaktista ihonalaista matala-annos hepariinia (5 000 IU kahdesti päivässä) tai LMWH-hoitoa suositellaan potilaille, joilla on korkea riski saada SLT tai keuhkoembolia (esim. immobilisaation, obesiteetin, diabeteksen tai aiemman halvauksen vuoksi) (456, 457).

Painehaavaumat

Painetta jakavat alustat, tiheät asennonvaihdot, riittävä ravitsemus sekä häntäluun alueen rasvaus ovat asiaankuuluvia estotapoja potilailla, joilla on korkea riski makuuhaavaumien syntyyn (458). Inkontinentin potilaan iho tulee pitää kuivana. Erityisen korkean riskin potilailla tulee käyttää ilmatäytteisiä tai nestetäytteisiä erikoispatjoja.

Kouristukset

Partiaalisia tai sekundaarisesti yleistäviä kohtauksia voi esiintyä aivoinfarktin akuutissa vaiheessa. Tavanomaisia antiepileptisiä lääkkeitä tulee käyttää kohtausoireiden yleisten hoitoperiaatteiden mukaisesti. Ei ole näyttöä siitä, että profylaktisesti annetuista antiepileptisistä lääkkeistä olisi hyötyä.

Agitaatio

Agitaatio ja sekavuus voivat aiheutua akuutista aivoinfarktista, mutta ne voivat johtua myös komplikaatioista kuten kuumeesta, nestehukasta tai infektiosta. Aiheuttavan tekijän asianmukaisen hoidon tulee edeltää sedatoivien tai antipsykoottisten lääkkeiden antamista.

Kaatumiset

Kaatumiset ovat yleisiä (jopa 25 %) akuutissa vaiheessa aivoinfarktin jälkeen (459), kuntoutusaikana (460) sekä pitkäkestoisemmin (461). Todennäköisiä syitä aivoinfarktista selviytyneiden kaatumisissa ovat (462) kognitiivinen heikkeneminen, depressio, polyfarmasia ja

sensoriikan heikkeneminen (463, 464). Monialainen ehkäisyohjelma, joka keskittyy henkilökohtaisiin sekä ympäristötekijöihin, on todettu menestyksekkääksi kuntoutuksessa (465, 466). Noin 5 %:lla esiintyy vakavia loukkaantumisia, mukaan lukien (459) lonkkamurtumat (joita esiintyy nelinkertaisesti ikäverrokkeihin nähden (467)). Nämä liittyvät huonoon ennusteeseen (468). Liikunta (469), kalsiumlisä (470) ja bisfosfonaatit (471) parantavat luuntiheyttä ja vähentävät murtumia aivoinfarktipotilailla. Lonkkasuojahousut voivat vähentää korkean riskin potilaiden murtumia laitoshoidossa, mutta näyttö niiden tehosta avohoitopotilailla on vähemmän vakuuttavaa (472).

Virtsatieulehdukset ja inkontinenssi

Suurin osa sairaalassa saaduista virtsatieinfektioista (VTI) liittyy rakkokatetrin käyttöön (473, 474). Toistuvien kertakatetrointien ei ole osoitettu vähentävän infektioriskiä. VTI tulee hoitaa asianmukaisella antibiootilla diagnoosin varmennuttua: bakteeriresistenssin välttämiseksi profylaktista antibioottilääkitystä tulee välttää.

Virtsainkontinenssi on yleistä aivoinfarktin jälkeen, erityisesti iäkkäillä, enemmän vammautuneilla ja kognitiivisesti heikommilla potilailla (475). Viimeaikaiset arviot tukevat 40-60 %:n esiintymistiheyttä akuutissa aivoinfarktipotilasjoukossa, joista 25 %:lla on virtsainkontinenssi vielä kotiutuessakin ja 15 % on inkontinenteja vielä vuoden kuluttua (476). Virtsainkontinenssi on vahva huonon toiminnallisen toipumisen merkki, jopa iän ja toiminnallisen tilan vaikutuksen huomioimisen jälkeen (477). Aikuispotilaiden aivoinfarktin jälkeisen inkontinenssihoidon tueksi ei ole riittävää tutkimusnäyttöä (474, 478). Tutkimustulokset viittaavat siihen, että ammattimaisella hoidontarpeen arviolla ja hoidolla, sekä kontinenssiasioihin perehtyneellä sairaanhoitotavalla aivoinfarktin jälkeiset inkontinenssioireet saattavat vähentyä. Strukturoidun arvioinnin ja fysikaalisen hoidon on todettu pienentävän inkontinenssin esiintymistä sekä sairaala- että avohoitopotilailla (474, 476). Tutkimusten pienen määrän ja heikon laadun vuoksi ei kuitenkaan voida antaa hoitosuosituksia (478).

Dysfagia ja ravitsemus

Suun- ja nielunseudun dysfagiaa esiintyy jopa 50 %:lla potilaista, joilla on toispuolihalvaus (479). Dysfagian esiintyminen on yleisintä aivoinfarktin akuutissa vaiheessa ja esiintyminen vähenee n. 15 %:iin 3 kuukauden kuluttua (480). Dysfagiaan liittyy suurempi lääketieteellisten komplikaatioiden ilmaantuminen ja kokonaiskuolleisuus (479).

Suun kautta ruokailusta pidättäytyminen tai ruokailun rajoittaminen voivat pahentaa katabolista tilaa, joka voi liittyä akuuttiin sairauteen, kuten aivohalvaukseen. Arviot aliravitsemuksen ilmaantumisesta vaihtelevat 7-15 % välillä sairaalaan tultaessa (481, 482) ja 22-35 % välillä kahden viikon kuluttua (483). Pitkittänyttä kuntoutusta tarvitsevilla potilailla aliravitsemuksen esiintyminen voi olla jopa 50 % (484). Aliravitsemus ennustaa huonoa toiminnallista toipumista (485) sekä lisääntyneitä kuolleisuutta (486, 487). Kaikille akuuteille aivohalvauspotilaille annettu rutiininomainen ravintolisä ei kuitenkaan parantanut toipumista tai vähentänyt komplikaatiota (488). Ravintolisän käytöstä korkean aliravitsemusriskin aivohalvauspotilailla ei ole riittävän vahvaa tutkimusnäyttöä.

Niille potilaille, joilla dysfagia pitkittyy, enteraalisen ravitsemuksen vaihtoehtoja ovat NML tai PEG:n kautta ruokinta. Eräissä tutkimuksissa varhaisen (keskimäärin 48 tunnin kuluessa) ja viivästetyn (1 viikko) NML-ruokinnan välillä ei ollut eroa varhaisen aloituksen eduksi, mutta NML-ryhmässä oli trendi vähäisemmän kuolleisuuden suuntaan (488). Samankaltaisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin PEG ja NML-ruokintaa 30 vrk:n kuluessa, PEG-ruokinta ei ollut NML-ruokintaa parempaa, vaan se oli jopa potentiaalisesti haitallista (488). PEG-ruokintaa on tutkittu myös pitkäaikaisen dysfagian hoitona. Kahdessa tutkimuksessa, joissa verrattiin PEG ja NML-ruokintaa, todettiin PEG-

ruokintaan liittyvän paremman ravitsemustilan trendi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (489, 490). Elämänlaatututkimuksissa PEG-ruokinta ei parantanut elämänlaatua (491, 492).

Kuntoutus

Huolimatta parhaasta mahdollisesta hoidosta AVH-yksikössä, mukaan lukien liuotushoito, alle kolmannes aivoinfarktipotilaista toipuu täydellisesti (387). Kuntoutuksella pyritään mahdollistamaan vammautuneiden henkilöiden paras saavutettavissa olevan fyysisen, älyllisen ja psykologisen ja/tai sosiaalisen toiminnan taso sekä ylläpito (493). Kuntoutustavoitteet voivat vaihdella alkuvaiheen puutoksen tukemisesta aina monimutkaisiin toimenpiteisiin, joilla pyritään rohkaisemaan kuntoutujan aktiivista osallistumista.

Kuntoutusympäristö

Suosituksukset

- Akuutin aivoinfarktipotilaan hoitamista AVH-yksikössä suositellaan, jotta hän saisi koordinoitua, moniammatillista kuntoutusta (**Luokka I, Taso A**)
- Kuntoutus on suositeltavaa aloittaa varhain (**Luokka III, Taso C**)
- Varhainen siirtyminen AVH-yksiköstä on mahdollista lääketieteellisesti vakailla potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen oireisto, edellyttäen, että avohoidon kuntoutuksen antaa aivoinfarktin hoitoon perehtynyt moniammatillinen tiimi (**Luokka I, Taso A**)
- On suositeltavaa jatkaa kuntoutusta ensimmäisen vuoden ajan aivoinfarktin jälkeen (**Luokka II, Taso A**)
- On suositeltavaa lisätä kuntoutuksen kestoa ja intensiteettiä (**Luokka II, Taso B**)

Kuntoutus, jota tarjoaa siihen erikoistunut moniammatillinen tiimi, on AVH-yksiköiden erityispiirre (494). Stroke Unit Trialists' Collaboration- tutkimuksessa (61) aivoverenkiertohäiriöihin erikoistuneella osastolla hoidetuilla potilailla todettiin suurempi todennäköisyys jäädä eloon ja parempi toiminnallinen tila. AVH-yksikön hoidolla saavutetaan lisäksi pitkäaikaista toiminnallista hyötyä; 5 ja 10 vuoden seurannassa on todettu jatkuva hyöty verrattuna kontroleihin (495) (496). Pitkittyneen sairaalahoidon taloudelliset ja sosiaaliset seuraukset ovat lisänneet mielenkiintoa palveluja kohtaan, jotka tukevat varhaista paluuta yhteiskuntaan. Moniammatillinen varhaisen tuetun kotiuttamisen tiimi, joka on perehtynyt aivohalvaukseen ja joka tarjoaa (vähintään) sairaanhoidollista, fysioterapeuttista ja toimintaterapeuttista hoitoa, voi merkittävästi vähentää sairaalahoitopäivien tarvetta valikoiduilla potilailla (497), joilla on sairastuessaan lievä tai kohtalainen puutosoire (498). Varhainen kotiutus vaatii moniammatillista tukea: kuolleisuus kasvoi merkittävästi, jos potilaat kotiutuivat varhain vain tavanomaisen avohoidon tuella (499).

Meta-analyysissä todettiin, että ensimmäisen vuoden ajan kotiutumisen jälkeen jatkunut kuntoutus vähensi toimintakyvyn heikkenemisen riskiä sekä paransi päivittäistä toimintakykyä (500). Analyysin interventiot vaihtelivat (toimintaterapia, fysioterapia, tai moniammatillinen tiimi), eikä selkeää ohjetta optimaalisesta kuntoutustavasta voida siksi antaa.

Kuntoutuksen ajoitus, kesto ja intensiteetti

Kuntoutuksen optimaalista ajankohtaa ei tiedetä. Varhaisen kuntoutuksen tukijat siteeraavat toiminnallisen aivokuvantamisen tutkimustuloksia (501) sekä eläinmallien tuloksia (502, 503), jotka määrittelevät välittömästi sairastumista seuraavan ajan kuntoutuksen kannalta keskeiseksi. Varhainen kuntoutuksen aloittaminen on tärkeä osa AVH-yksiköissä annettua hoitoa (61), mutta

siitä ei ole konsensusta, mikä on varhaista hoitoa. Tutkimuksissa, joissa verrattiin ”varhaista” ja ”myöhäistä” kuntoutuksen aloittamista, todettiin ennusteen paranevan, jos kuntoutus aloitetaan 20-30 vrk:n aikana (504, 505). Monet välittömät aivoinfarktin komplikaatiot (kuten SLT, ihorikot, kontraktuurat, ummetus ja hypostaattinen pneumonia) liittyvät immobiliteettiin (506), ja täten mobilisaatio on tärkeä varhaisen kuntoutuksen osa. Optimaalinen ensimmäisen mobilisaatioluvan ajankohta on epäselvä, mutta mobilisointi ensimmäisten päivien aikana vaikuttaa hyvin siedetyltä (507). Meneillään olevassa AVERT-tutkimuksessa tutkitaan kuntoutusta 24 ensimmäisen tunnin aikana ja alustavien tulosten perusteella välitön fysioterapian aloitus on hyvin siedettyä, eikä lisää haittatapahtumia (508).

Vain harvoissa tutkimuksissa on tutkittu kuntoutusta yhden vuoden jälkeen akuuttitapahtumasta, mutta tulokset ovat ristiriitaisia, joten tämän vaiheen kuntoutuksesta ei voida antaa suosituksia (509). Kuntoutuksen lisättyyn intensiteettiin, erityisesti päivittäisiin toimintoihin (ADL) keskittyvään, liittyy parempi toiminnallinen lopputulos (510, 511). Systemaattisessa katsauksessa, jossa arvioitiin käden kuntoutusmenetelmiä, vaikutti, että hoidoissa on annos-vasteriippuvuutta, joskin tutkimusten välinen heterogeenisyys esti vasteen täsmällisen suuruuden arvioimisen (512). Suurimmat hyödyt todettiin ADL-toimintojen tai alaraajojen harjoitusten osalta tehdyissä tutkimuksissa.

Hoidon organisointi ja hoidon ”laatu” saattavat olla tärkeämpiä kuin terapiaan käytettyjen tuntien määrä (513). Verrattaessa aivoinfarktiin erikoistunutta moniammatillista tiimiä ja tavanomaista vuodeosastokuntoutusta, erikoistunut tiimi saavutti paremman toipumisen vähemmällä terapiatunneilla (514).

Kuntoutusmuodot

Suositukseset

- Fysioterapiaa suositellaan, mutta optimaalinen hoitotapa on epäselvä (**Luokka I, Taso A**)
- Toimintaterapiaa suositellaan, mutta optimaalinen hoitotapa on epäselvä (**Luokka I, Taso A**)
- Vaikkakin kommunikaatio-ongelmien arvioimista suositellaan, ei ole riittävää näyttöä suosittaa tiettyjä puheterapian hoitomuotoja (**Luokka III, GCP**)
- On suositeltavaa informoida potilasta ja huoltajaa, mutta tutkimusnäyttö ei tue aivoinfarktivertautuen tarvetta kaikille potilaille (**Luokka II, Taso B**)
- On suositeltavaa harkita kuntoutusta jokaiselle aivoinfarktipotilaalle, mutta on vain vähän tietoa, jonka perusteella voisi antaa ohjeita kaikkein vaikeimmin vammautuneiden hoidosta (**Luokka II, Taso B**)
- Vaikka kognitiivisten puutosten arvioiminen on toivottavaa, on liian vähän näyttöä, jotta erityistä hoitomuotoa voitaisiin suosittaa (**Luokka I, Taso A**)
- On suositeltavaa arvioida potilaat depression suhteen sekä sairaalahoidon aikana että seurannan ajan (**Luokka IV, Taso B**)
- Sekä lääkehoitoa että ei-lääkkeellistä hoitoa suositellaan mielialan nostamiseksi (**Luokka I, Taso A**)
- Lääkehoitoa tulee harkita aivoinfarktin jälkeisen herkistymisen (emotionalism) hoitona (**Luokka II, Taso B**)
- Trisyklisiä tai antikongvulsiivisia lääkkeitä suositellaan aivoinfarktin jälkeisen neuropaattisen kivun hoitona valikoiduille potilaille (**Luokka III, Taso B**)
- On suositeltavaa harkita botulinumtoksiinihoitoa aivoinfarktin jälkeisen spastisiteetin hoitona, mutta hoidon toiminnallinen hyöty on epävarmaa (**Luokka III, Taso B**)

AVH-yksikkötutkimukset puoltavat koordinoitua, moniammatillisen, aivoinfarktin hoitoon perehtyneen tiimin antamaa hoitoa (515). Tiimin kokoonpanoa ei ole muodollisesti määritelty,

mutta siihen kuuluu yleensä aivohalvaukseen perehtyneitä lääkäreitä, hoitohenkilökuntaa, fysioterapeutteja, toiminta- ja puheterapeutteja.

Fysioterapia

Ei ole olemassa selvästi parasta fysioterapiamuotoa aivohalvauksen kuntoutukseen (516, 517), mutta eräiden kuntoutusmuotojen suhteen on vähäistä näyttöä. Useat ryhmät ovat todenneet, että voimaa voidaan parantaa annosriippuvaisesti ilman, että spastisiteetti lisääntyy (512). Toiminnallinen sähköstimulaatio (FES) voi lisätä voimaa, mutta hoidon vaikutus kliinisesti merkitykselliseen lopputulokseen on epävarma (518).

Systemaattinen katsaus ei todennut juoksumattoharjoitusten parantavan kävelyä (519). Elektromekaaninen kävelyharjoittelu yhdistettynä fysioterapiaan saattaa olla pelkkää fysioterapiaa tehokkaampaa (520). Tutkimusnäyttö on vähäistä laajasta ortoosien ja apuvälineiden käytöstä (521).

Kardiovaskulaarinen kunto voi heikentyä aivohalvauksen toipumisvaiheessa. Tämä fyysinen heikkeneminen heikentää aktiivisen kuntoutuksen tehoa ja on merkki uusien tapahtumien riskistä (522). Meta-analyysissä todettiin, että aerobinen harjoittelu voi parantaa harjoituskapasiteettia aivohalvauspotilailla, joilla on lievä-kohtalainen motorinen puutos (469).

Pakotettu raajankäyttö sisältää intensiivistä pareettisen raajan harjoitusta, jossa ei-pareettisen raajan käyttö on estetty. EXCITE- tutkimuksessa raportoitiin tämän menetelmän positiivisista vaikutuksista 3-9 kuukautta aivohalvauksen jälkeen potilailla, jotka olivat lääketieteellisesti vakaita. Lievä hyöty käden liikkeessä säilyi 1 vuoden ajan (523).

Toimintaterapia

Systemaattisessa 9 tutkimuksen katsauksessa verrattiin toimintaterapia-pohjaista ADL-terapiaa tavanomaiseen hoitoon. Aktiivisen intervention ryhmässä todettiin parantunut toiminnallinen lopputulos (524). Tuloksista ei voi päätellä optimaalista toimintaterapiamuotoa.

Avohoitopohjaista toimintaterapiaa käsittelevässä meta-analyysissä todettiin parantunut suoriutuminen ADL-toimissa. Paras hyöty todettiin iäkkäimmillä ihmisillä, joilla käytettiin kohdennettua interventiota (525). Tietyillä vapaa-aikaan pohjautuvilla toimintaterapiamuodoilla ei saavutettu paranemista ADL-toimissa. Tutkimuksessa, jossa tarjottiin toimintaterapiaa kotona oleville aivohalvauspotilaille, ei todettu vähäisempää heikkenemistä aktiivisen intervention ryhmässä (526). Yhdenkään kontrolloidun tutkimuksen ei ole voitu osoittaa potilaan hyötävän toimintaterapiasta, kun aivohalvaukseen sairastumisesta on kulunut yli 1 vuosi.

Puheterapia

Puheterapia saattaa tukea turvallista nielemistä sekä auttaa kommunikoinnissa. Kahdessa tutkimuksessa ei todettu eroa muodollisen puheterapian ja tavanomaisen hoidon välillä dysfagian suhteen (527). Tutkimuksessa, jossa verrattiin yksinkertaisia kirjallisia ohjeita asteittaiseen puheterapiaan, ei todettu eroja ryhmien välillä dysfagian suhteen (528).

Afasia ja dysatria ovat yleisiä oireita aivoinfarktin jälkeen ja niillä on vaikutusta elämänlaatuun (529). Systemaattisessa katsauksessa ei todettu korkealaatuista näyttöä puheterapian hyödystä dysartrian suhteen ei-etenevässä aivovauriossa (aivohalvaus ja aivovamma) (530). Samoin systemaattisessa katsauksessa puheterapiasta raportoitiin olevan liian vähän hyvänlaatuista näyttöä afasiassa, jotta eri hoitomuotoja voitaisiin suosittaa virallisesti tai epävirallisesti (531). Tähän katsauksen mukaan otetut tutkimukset olivat avohoitopohjaisia ja keskimääräinen viive terapiaan oli 3 kk: tulokset eivät anna vastauksia koskien akuuttia, osastolla annettavaa terapiaa.

Kaksi samankaltaista meta-analyysiä, jotka käsittelivät tutkimuksia, joiden suunnittelu katsottiin heikkolaatuisiksi, päätyivät siihen, että puheen koheneminen on parempaa, jos puheterapia aloitetaan varhain (532, 533). On vähäistä näyttöä siitä, että puheen pakotettua käyttöä (modified constraint-induced therapy) voisi hyödyntää afasiapotilailla (534, 535).

Aivohalvaustukihenkilöt ja informaation jako

Tuoreessa systemaatisessa katsauksessa verrattiin aivohalvaustukihenkilöistä saatavaa hyötyä tavanomaiseen hoitoon, eikä sen todettu parantavan potilaan ADL-toimintoja, hänen subjektiivista terveydentilaansa tai hänen omaisensa terveydentilaa (536). Alaryhmäanalyysissä tukihenkilöpalvelun menestystä ennusti nuorempi ikä, vähäisempi puutosoire sekä ohjelman antaman koulutuksen painottaminen.

Riittämätön informaation tarjonta ennustaa huonoa elämänlaatua sekä aivohalvauspotilaalle että hänen perheelleen (537). On olemassa hieman näyttöä siitä, että informaation yhdistäminen koulutustilaisuuksiin lisää tietämystä ja on tehokkaampaa kuin pelkän informaation tarjoaminen (538). Potilaan siirtyessä sairaalasta avohoitoon omaisten osallistuminen kuntoutukseen on entistä tärkeämpää. Omaisten muodollinen kouluttaminen hoitotoimiin vähentää henkilöstökuluja ja parantaa elämänlaatua (539).

Muut ryhmät

Potilaasta riippuvaisten tavoitteiden mukaisesti voi muiden terapeuttien konsultaatio olla tarpeen. Näihin kuuluvat ravitsemusterapeutit, jalkojenhoitajat ja sosiaalityöntekijät. Vaikkakin muodollisesti hyvä tutkimus näiden aihepiirien suhteen on ollut vähäistä, eräät asiantuntijat ovat perustelleet omistautuneen henkilöstön luovan nk. ”rikastetun ympäristön” (”enriched environment”), joka rohkaisee hyvään kuntoutuskäytäntöön myös muodollisten terapiakäyntien ulkopuolella (540).

Kognitiiviset vaikeudet

Kognitiiviset puutokset ovat yleisiä aivoinfarktin jälkeen ja niillä on vaikutusta elämänlaatuun. Nykyisellään ei ole näyttöä minkään erityisen muistikuntoutuksen hyödystä (541). Kognitiivinen harjoittelu huomioonpuutteiden (attention) suhteen ei ole johtanut mielekkääseen kliiniseen paranemiseen ADL-toimissa (542). Huomiotta jättämisen (spatial neglect) harjoitteet vähensivät haitta-arvoja, mutta hyötyä ADL-toimien suhteen ei ole osoitettu (543). Muutamissa tutkimuksissa on arvioitu kuntoutuksen menetelmiä heikentyneen näönvaraisen huomioonpuutteen (inattention) ja apraksian suhteen: tuloksista ei voi tehdä selkeitä johtopäätelmiä (544).

Seksuaalisuus

Seksuaalisuus voi kärsiä aivoinfarktin jälkeen. Taustalla olevat rajoitteet ja samanaikaiset verenkiertosairaudet voivat mutkistaa lääkesivuvaikutusten myötä (545). Voi olla toivottavaa keskustella seksuaalisuuteen ja intimitettiin liittyvistä asioista potilaiden kanssa (546). Tuen tarjoaminen sekä informointi ovat tärkeitä: monet potilaat pelkäävät väärin perustein, että aktiivisen seksuaalisen elämän jatkaminen saattaa aiheuttaa uuden aivoinfarktin (547).

Kuntoutukseen vaikuttavat komplikaatiot

Komplikaatiot, jotka ovat vahvoja huonon toiminnallisen ennusteen ja kuolleisuuden merkkejä, voivat vaikeuttaa kuntoutusta. Yleisiä komplikaatioita kuntoutuksen aikana ovat depressio, olkakipu, kaatumiset, virtsaushäiriöt ja aspiraatiopneumonia (548). Eräitä näistä käsitellään kohdassa Komplikaatioiden estäminen.

Aivoinfarktin jälkeinen masennus

Aivoinfarktin jälkeiseen depression liittyy huono kuntoutustulos ja lopullinen kuntoutuminen (549, 550). Kliinisessä työssä vain murto-osa masentuneista potilaista diagnosoidaan ja vielä pienempi osa saa hoitoa masennukseensa (551). Depressiota raportoidaan jopa 33 %:lla aivoinfarktipotilaista verrattuna 13 % ikä- ja sukupuolivakioituihin kontrollihenkilöihin (552), mutta luotettavia arvioita aivoinfarktin jälkeisen depression ilmaantumisen ja esiintymisen suhteen on vain vähän (550). Aivoinfarktin jälkeisen depression ennustetekijöitä kuntoutusolosuhteissa ovat lisääntyvä fyysinen rajoittuneisuus, kognitiivinen heikkeneminen ja aivoinfarktin vakavuus (550). Ei ole olemassa konsensusta siitä, kuinka aivoinfarktin jälkeistä depressiota tulisi seuloa tai diagnosoida. Tavanomaiset depressioseulonnat saattavat olla sopimattomia potilaille, joilla on afasia tai kognitiivinen heikkeneminen (553, 554).

Antidepressiiviset lääkkeet, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) sekä heterosykliset lääkkeet, voivat parantaa mielialaa aivoinfarktin jälkeen (555, 556), mutta siitä on vähemmän näyttöä, että nämä lääkkeet voisivat estää depressiota tai johtaa täyteen remissioon vakavassa masennuksessa. SSRI-lääkkeet ovat heterosyklisiä lääkkeitä paremmin siedettyjä (557). Siitä, että psykoterapiaa tulisi suosittaa aivoinfarktin jälkeisen depression hoidoksi tai estämiseksi ei ole näyttöä (558), vaikka tällä hoidolla voi olla mielialaa nostava vaikutus. Kova näyttö puuttuu sen suhteen, mikä on aivoinfarktin jälkeisen depression hoidon vaikutus kuntoutukseen tai toiminnalliseen lopputulokseen.

Herkistyminen (emotionalism) on häiritsevä oire sekä potilaille että omaisille. SSRI-lääkkeet voivat vähentää tunnepurkauksia, mutta vaikutukset elämänlaatuun ovat epäselvät (559).

Kipu ja spastisiteetti

Aivohalvauksen jälkeinen olkakipu on yleistä (560) erityisesti potilailla, joilla on heikentynyt käden toiminta ja huono toiminnallinen tila, ja kipuun liittyy huonompi lopputulos. Pareettisen käden passiiviset liikkeet saattavat estää kipua (561). Sähköistä stimulaatiota käytetään usein, mutta sen tehoa ei ole todistettu (562). Systemaattisessa Cochrane-katsauksessa näytön todettiin olevan riittämätöntä, jotta ortoottisten tukien käyttöä olan subluksaatioon voitaisiin suosittaa huolimatta viitteellisestä näytöstä, että halvaantuneen käden sitominen (strapping) parantaisi tilannetta (563). Lamotrigiiniä ja gabapentiiniä voi harkita neuropaattisen kivun hoidoksi (564). Ne vaikuttavat hyvin siedetyiltä, mutta kognitiiviset sivuvaikutukset pitää ottaa huomioon. Kroonisen vaiheen spastisiteetti saattaa vaikuttaa negatiivisesti ADL-toimintaan ja elämänlaatuun (565). Asento- ja liiketerapiaa, rentoutusterapiaa, lastoja ja tukia käytetään yleisesti, mutta hyvä näyttö näiden tehosta puuttuu (566). Farmakoterapia botulinumtoksiinilla vaikuttaa lihastonukseen sekä kädessä että jalassa, mutta toiminnallista hyötyä on tutkittu vain vähän (567-569). Suun kautta otettavien lääkkeiden käyttöä rajoittavat niiden sivuvaikutukset (570).

Kuntoutuskelpoisuus

Aivohalvauksen alkuvaiheen vaikeusaste on merkittävä kuntoutustuloksen ennustetekijä (549). Aivohalvausta edeltänyt vammaisuus on samoin vahva ennustetekijä (571). Muita tekijöitä, kuten sukupuoli (572), aivohalvauksen etiologia (573), ikä (574) ja leesio sijainti (575), on tutkittu paljon toipumisennusteen suhteen. Näiden ei-muokattavissa olevien tekijöiden perusteella ei tulisi tehdä kuntoutuspäätöksiä (576). Hoito AVH-yksikössä parantaa kaikkien aivohalvauspotilaiden ennustetta riippumatta potilaan iästä, sukupuolesta tai aivohalvauksen vaikeudesta (61).

Kuntoutuksen evääminen aiemman avuntarpeen perusteella on jatkuvasti keskustelua herättävä asia (577, 578). Potilaat, joilla on kaikkein vakavimmat kognitiivisten ja fyysisten toimintojen heikkenemät, on suljettu pois useimmista kuntoutustutkimuksista ja siksi varovaisuutta täytyy noudattaa laajennettaessa tutkimustulosten tulkintaa näiden ryhmien suuntaan (579). Siitä, että

aktiivisen kuntoutuksen avulla vakavasti vammautuneet potilaat kykenevät palaamaan kotiin, on jonkin verran näyttöä (580, 581). Niille potilaille, jotka eivät itse pysty liikkumaan, passiiviset liikkeet ovat suositeltavia kontraktuurien ja painehaavaumien estämiseksi (2).

Liite

Suomeksi kääntäneet ja editoineet

Atte Meretoja
LL, neurologian sairaalalääkäri
HYKS neurologian klinikka
atte.meretoja@fimnet.fi

Tiina Sairanen
LT, neurologian erikoislääkäri
HYKS neurologian klinikka

Turgut Tatlisumak
neurologian dosentti, osaston ylilääkäri, FESO, FAHA
HYKS neurologian klinikka

Markku Kaste
neurologian emeritusprofessori, FESO, FAHA
HYKS neurologian klinikka

ESO (EUSI) Suoritustyöryhmä

Puheenjohtaja: Werner Hacke, Heidelberg, Germany
Varapuheenjohtajat: Marie-Germaine Bousser, Paris, France; Gary Ford, Newcastle, UK

Koulutus, hoitoonohjaus ja ensiapu

Puheenjohtajat: Michael Brainin, Krems, Austria; Jose Ferro, Lisbon, Portugal
Jäsenet: Charlotte Cordonnier, Lille, France; Heinrich P. Mattle, Bern, Switzerland;
Keith Muir, Glasgow, UK; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germany
Merkittävää apua antanut: Isabel Henriques, Lisbon, Portugal

AVH-yksiköt

Puheenjohtajat: Hans-Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK
Jäsenet: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK Veronika
Skvortsova, Moscow, Russia

Kuvantaminen ja diagnostiikka

Puheenjohtajat: Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finland
Jäsenet: Hugh S. Markus, London, UK; E. Bernd Ringelstein, Munster, Germany;
Rudiger von Kummer, Dresden, Germany; Joanna Wardlaw, Edinburgh, UK
Merkittävää apua antanut: Dr. Oliver Muller, Heidelberg, Germany

Preventio

Puheenjohtajat: Philip Bath, Nottingham, UK; Didier Leys, Lille, France
Jäsenet: Alvaro Cervera, Barcelona, Spain; Laszlo Csiba, Debrecen, Hungary; Jan
Lodder, Maastricht, The Netherlands; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Sweden

Yleinen hoito

Puheenjohtajat: Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK
Jäsenet: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK; Veronika
Skvortsova, Moscow, Russia

Akuuttihoito ja komplikaatioiden hoito

Puheenjohtajat: Angel Chamorro, Barcelona, Spain; Bo Norrving, Lund, Sweden

Jäsenet: Valerica Caso, Perugia, Italy; Jean-Louis Mas, Paris, France; Victor Obach, Barcelona, Spain; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Lars Thomassen, Bergen, Norway

Kuntoutus

Puheenjohtajat: Kennedy Lees, Glasgow, UK; Danilo Toni, Rome, Italy

Jäsenet: Stefano Paolucci, Rome, Italy; Juhani Sivenius, Kuopio, Finland; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Goteborg, Sweden; Marion F. Walker, Nottingham, UK
Merkittävää apua antaneet: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Kiitos suosituksen kirjoituksen avustamisesta: Dr Michael Shaw

Kiitos suosituksen suomenkielisen version avustamisesta: Anu Eräkanto.

Alkuperäinen suositus:

The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee:
Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008.
Cerebrovasc Dis 2008 (painossa).

Taulukot

Taulukko 1.

Näytönasteen luokittelu dianostisten ja hoitotoimenpiteiden osalta (viite (582))

	Näytönasteen luokittelu diagnostiselle toimenpiteelle	Näytönasteen luokittelu hoitotoimenpiteelle
Luokka I	Prospektiivinen laajassa tutkittavan sairauden potilasjoukossa tehty tutkimus, joka käyttää ”kultaista standardia” tapausten osoittamiseksi, jossa arvioitava diagnostinen toimenpide on tehty sokkoutetusti ja jossa voidaan arvioida toimenpiteen diagnostista osuvuutta	Riittävän kokoinen prospektiivinen, kontrolloitu hoitotutkimus, joka on lopputulosten arvioinnin suhteen sokkoutettu, ja jonka potilasjoukko on edustava, tai riittävän kokoinen prospektiivisten sokkoutettujen tutkimusten systemaattinen katsaus edustavassa potilasjoukossa. Lisäksi seuraavat: <ol style="list-style-type: none"> a. sokkoutettu randomointi b. selkeästi määritellyt lopputulosmuuttujat c. selkeästi määritellyt mukaanotto- ja poissulkukriteerit d. raportoidut tutkimuksesta jääneet tai hoitoryhmää vaihtaneet potilaat, joita niin vähän, että sillä ei ole tilastollista vaikutusta e. raportoidut potilasryhmien perusmuuttujat, jotka joko merkittävästi samanlaiset, tai tilastollisesti vakioidut
Luokka II	Sairauden suppeassa potilasjoukossa tehty prospektiivinen tutkimus tai hyvin suunniteltu retrospektiivinen tutkimus laajassa potilasjoukossa, joka käyttää ”kultaista standardia” tapausten osoittamiseksi, jossa arvioitava diagnostinen toimenpide on tehty sokkoutetusti ja jossa voidaan arvioida toimenpiteen diagnostista osuvuutta	Prospektiivinen kohorttitutkimus, jossa lopputulos arvioidaan sokkoutetusti ja joka täyttää edellisen kohdan vaatimukset a.-e. tai randomoitu kontrolloitu tutkimus edustavassa populaatiossa, josta puuttuu yksi kriteereistä a.-e.
Luokka III	Retrospektiivinen tutkimus,	Kaikki muut kontrolloidut

	jossa joko potilaat tai kontrollit edustavat suppeaa potilasjoukkoa ja jossa diagnostinen toimenpide on tehty sokkoutetusti.	tutkimukset (mukaanlukien taudin luonnolliseen kulkuun perustuvat kontrollit tai tutkimukset, joissa potilaat toimivat omina kontrolleinaan) edustavassa populaatiossa, jossa lopputuloksen arviointi on erillään potilaan hoidosta.
Luokka IV	Kontrolloimattomat tutkimukset, potilassarjat, tapausselostukset tai asiantuntijamielipiteet.	Kontrolloimattomat tutkimukset, potilassarjat, tapausselostukset tai asiantuntijamielipiteet.

Taulukko 2.

Suosituksen vahvuus (viite (582))

Taso A	Diagnostinen toimenpide osoitettu käyttökelpoiseksi / ennustavaksi tai ei käyttökelpoiseksi / ennustavaksi tai hoitotoimenpide osoitettu hyödylliseksi tai haitalliseksi. Vaatii vähintään yhden vakuuttavan Luokan I tutkimuksen, tai kaksi vakuuttavaa Luokan II tutkimusta.
Taso B	Diagnostinen toimenpide osoitettu käyttökelpoiseksi / ennustavaksi tai ei käyttökelpoiseksi / ennustavaksi tai hoitotoimenpide osoitettu hyödylliseksi tai haitalliseksi. Vaatii vähintään yhden vakuuttavan Luokan II tutkimuksen tai ylivoimaisen Luokan III näytön.
Taso C	Diagnostinen toimenpide osoitettu käyttökelpoiseksi / ennustavaksi tai ei käyttökelpoiseksi / ennustavaksi tai hoitotoimenpide osoitettu hyödylliseksi tai haitalliseksi. Vaatii vähintään kaksi Luokan III tutkimusta.
GCP (Good Clinical Practice)	Asiantuntijoiden kokemukseen perustuva paras käytäntö. Perustuu yleensä Luokan IV näyttöön ja kliiniseen epävarmuuteen.

Taulukko 3.

Akuuteille aivoinfarktipotilaille ensiavussa tehtävät tutkimukset

Kaikille potilaille	
	Aivojen kuvaus: TT tai MRI
	EKG
	Laboratoriokokeita: PVKT, APTT tai INR, TT %. Seerumin elektrolyytit, verensokeri CRP tai lasko Maksan ja munuaisten laboratoriokokeet
Harkinnan mukaan	
	Kaulasuonten ultraäänitutkimus ja TCD
	MRA tai TT-angio
	Diffuusio/perfuusio MRI tai perfuusio TT
	Sydämen ultraäänitutkimus (TTE ja/tai TEE)
	Thorax röntgen
	Pulssioksimetria ja valtimoveren kaasuanalyysi
	Selkäydinnestenäyte
	EEG
	Myrkytystutkimukset

Taulukko 4.

Suositetut vaatimukset keskuksille, jotka hoitavat akuutteja aivohalvauspotilaita

Perustason aivohalvauskeskukset	Kattavat aivohalvauskeskukset
TT-kuvausmahdollisuus 24/7	MRI / MRA / TTA
Kirjalliset aivohalvauksen hoito-ohjeet, mukaanlukien liuotushoito 24/7	TEE
Neurologien, sisätautilääkäreiden ja kuntoutuslääkäreiden läheinen yhteistyö	DSA
Aivohalvauksen hoitoon erikoistunut hoitohenkilökunta	TCD
Varhainen moniammatillinen kuntoutus AVH-yksikössä, mukaanlukien puheterapia, toimintaterapia ja fysioterapia	Kaulasuonten ja kallonsisäisten suonten värikoodattu duplex uä
Kaulasuonten doppler uä 24 tunnin sisällä	Neuroradiologin, -kirurgin ja verisuonikirurgin konsultaatiomahdollisuudet (mukaanlukien telelääketieteelliset mahdollisuudet)
TTE	Karotisendarerektomia
Laboratoriokokeet, mukaanlukien hyytymiskokeet	Angioplastia ja stenttaus
Verenpaineen, EKG:n, veren happikylläisyyden, verensokerin ja lämpötilan seuranta	Automaattinen pulssioksimetria ja verenpaineen seuranta
Automaattinen EKG-monitorointi	Toimiva hoitoketju kuntoutuksen ja ulkopuolisten kuntoutuslaitosten kanssa

Taulukko 5.

Seurannassa tehtävät verikokeet aivohalvauksen tyypin ja epäillyn etiologian mukaan

Kaikille potilaille	Täysi verenkova, elektrolyytit, verensokeri, lipidit, kreatiniini, CRP tai lasko
Sinustromboosi tai hyytymishäiriö	Trombofiliakokeet, AT3, FII ja FV mutaatiot, FVIII, PC, PS, fosfolipidivasta-aineet, D-dimeeri, homokysteiini
Vuotohäiriöt	INR, APTT, fibrinogeeni jne.
Vaskuliitit ja systeemisairaudet	Likvor, autovasta-aineet, seuraavista vasta-aineet tai NhO: HIV, kuppa, borreliosisi, tuberkuloosi, sienet, huumeeseula, veriviljelyt
Epäillyt geneettiset sairaudet, esim.: mitokondriosairaudet (MELAS), CADASIL, sirppisoluasemia, Fabryn tauti, multippelit kavernoomat jne.	Geenitestit

Taulukko 6.

Karotisendarrektomialla hoidettavien potilaiden määrä (NNT), jolla estetään yksi aivohalvaus vuodessa. Prosentit NASCET-menetelmällä (johdettu viitteistä (583) ja (339))

Taudinkuva	NNT yhden vuotuisen halvauksen estämiseksi
Oireeton (60-99 %)	85
Oireinen (70-99 %)	27
Oireinen (50-69 %)	75
Oireinen (>50 %) mies	45
Oireinen (>50 %) nainen	180
Oireinen (>50 %) >75-vuotias	25
Oireinen (>50 %) <65-vuotias	90
Oireinen (>50 %) <2 viikon sisällä oireesta	25
Oireinen (>50 %) >12 viikon sisällä oireesta	625
Oireinen (≤50 %)	Ei hyötyä

Taulukko 7.

Antitromboottinen hoito - suhteellinen riskin vähenemä (RRR), absoluuttinen riskin vähenemä (ARR) ja hoidettavien määrä (NNT) yhden merkittävän vaskulaaritapahtuman estämiseksi vuodessa (johdettu viitteistä (319, 322, 583))

Taudinkuva	Hoito	RRR %	ARR % vuodessa	NNT yhden tapahtuman estämiseksi vuodessa
Ei-sydänperäinen aivoinfarkti tai TIA	ASA / Placebo	13	1,0	100
	ASA + DP / Placebo	28	1,9	53
	ASA + DP / ASA	18	1,0	104
	Klopidogreeli / Placebo	23	1,6	62
	Klopidogreeli / ASA	10	0,6	166
Eteisvärinä (primaaripreventio)	Varfariini / Placebo	62	2,7	37
	ASA / Placebo	22	1,5	67
Eteisvärinä (sekundaaripreventio)	Varfariini / Placebo	67	8,0	13
	ASA / Placebo	21	2,5	40

ASA = aspiriini, DP = dipyridamoli

Taulukko 8.

Riskitekijöiden hoito – suhteellinen riskin vähenemä (RRR), absoluuttinen riskin vähenemä (ARR) ja hoidettavien määrä (NNT) yhden merkittävän vaskulaaritapahtuman estämiseksi vuodessa (johdettu viitteistä (288, 290, 294, 583))

Taudinkuva	Hoito	RRR %	ARR % vuodessa	NNT yhden tapahtuman estämiseksi vuodessa
Väestö, jolla koholla oleva verenpaine	Verenpainelääkitys	42	0,4	250
Väestö, jolla vaskulaaririskitekijöitä	ACE-estäjä	22	0,65	154
Aivohalvaus- ja TIA-potilaat, joilla koholla oleva verenpaine	Verenpainelääkitys	31	2,2	45
Aivohalvaus- ja TIA-potilaat, joilla normaali verenpaine	ACE-estäjä ± diureetti	24	0,85	118
Aivohalvaus- ja TIA-potilaat	Statiini	16	0,44	230
	Tupakoinnin lopetus	33	2,3	43

Taulukko 9.

Aivohalvauksen tai kuoleman riski suurissa randomoiduissa tutkimuksissa, jotka vertasivat merkittävän kaulavaltimoahtauman endovaskulaarista ja kirurgista hoitoa (intention to treat –analyysin mukainen potilaiden lukumäärä, suluissa prosentiosuus)

Lopputulos	Aivohalvaus tai kuolema 30 päivään mennessä	Aivohalvaus tai kuolema 30 päivään mennessä	Vammauttava aivohalvaus tai kuolema 30 päivään mennessä	Vammauttava aivohalvaus tai kuolema 30 päivään mennessä	Aivohalvaus hoidetun suonen alueella 30 päivän jälkeen	Aivohalvaus hoidetun suonen alueella 30 päivän jälkeen
	Stenttaus	CEA	Stenttaus	CEA	Stenttaus	CEA
CAVATAS (347)	25 (10,0)	25 (9,9)	16 (6,4)	15 (5,9)	6#	10#
SAPPHIRE (346)	8 (4,8)	9 (5,4)	N/A	N/A	N/A	N/A
SPACE (345, 584)	46 (7,7)	38 (6,5)	29 (4,8)	23 (3,9)	4 (0,7)*	1 (0,2)*
EVA3S (344)	25 (9,6)	10 (3,9)	9 (3,4)	4 (1,5)	2 (0,6)*	1 (0,3)*

#: Seurannan kesto keskimäärin 1,95 vuotta; *: Seurannan kesto 6 kk

Viitteet

- 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;10:335-51.
- 2 The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-37.
- 3 Steiner T, Kaste M, Forsting M ym. 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 ym. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
- 5 Brainin M, Bornstein N, Boysen G ym. 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 ym. 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;366:1773-83.
- 7 O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B ym. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- 8 Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ ym. 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;38:1655-711.
- 9 Albers GW, Hart RG, Lutsep HL ym. 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;30:2502-11.
- 10 Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE ym. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000;283:3102-9.
- 11 Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR ym. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-616.
- 12 Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE ym. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-62.
- 13 Diener HC, Allenberg JR, Bode C ym. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Kirjassa: Diener HC, toim. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme 2005.
- 14 Fuster V, Ryden LE, Asinger RW ym. 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;104:2118-50.
- 15 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ ym. 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;37:1583-633.
- 16 Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T ym. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-23.
- 17 Sacco RL, Adams R, Albers G ym. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on

- Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
- 18 The National Board of Health and Welfare. Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. 2000:Article number: 2002-102-1.
- 19 Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-41.
- 20 Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-21.
- 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 ym. An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-5.
- 23 Moser D, Kimble L, Alberts M ym. 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;114:168-82.
- 24 Gil Nunez AC, Vivancos Mora J. Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-23.
- 25 Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy R. A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-12.
- 26 Chang K, Tseng M, Tan T. Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-4.
- 27 Yu R, San Jose M, Manzanilla B ym. 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 ym. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-70.
- 29 Wein TH, Staub L, Felberg R ym. Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-8.
- 30 Rosamond W, Evenson K, Schroeder E ym. 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 ym. Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-53.
- 32 Montaner J, Vidal C, Molina C ym. Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-6.
- 33 Porteous GH, Corry MD, Smith WS. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-6.
- 34 DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL ym. 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:e247-9.
- 35 Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M ym. Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-6.
- 36 Harraf F, Sharma AK, Brown MM ym. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
- 37 Schneider A, Pancioli A, Khoury J ym. Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-6.
- 38 Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M ym. Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-84.
- 39 Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rosnagel K ym. Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-50.
- 40 Parahoo K, Thompson K, Cooper M ym. Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors-a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-40.
- 41 Evci E, Memis S, Ergin F ym. A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-22.
- 42 Sug Yoon S, Heller R, Levi C ym. Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-30.
- 43 Pandian J, Jaison A, Deepak S ym. Public awareness of warning symptoms//risk factors//and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-8.
- 44 DuBard C, Garrett J, Gizlice Z. Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S. Hispanics *Am J Prev Med* 2006;30:189-96.
- 45 Luiz T, Moosmann A, Koch C ym. [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-41.

- 46 Schmidt N, Huwel J, Weisner B. [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-5.
- 47 Alberts M, Perry A, Dawson D ym. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-6.
- 48 Barsan W, Brott T, Broderick J ym. Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-7.
- 49 Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-22.
- 50 Morgenstern L, Staub L, Chan W ym. Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-6.
- 51 Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J ym. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-202.
- 52 Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D ym. Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-8.
- 53 Kwan J, Hand P, Sandercock P. Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-9.
- 54 Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C ym. Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-6.
- 55 Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK ym. Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-9.
- 56 Wang M, Lavine S, Soukiasian H ym. Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-15.
- 57 Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N ym. Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-9.
- 58 Barber PA, Zhang J, Demchuk AM ym. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-20.
- 59 Camerlingo M, Casto L, Corsori B ym. Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-61.
- 60 Nor A, Mc Allister C, Louw S ym. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs using the Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-9.
- 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;314:1151-9.
- 63 Barsan W, Brott T, Broderick J ym. Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;22:22.
- 64 Harbison J, Massey A, Barnett L ym. Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
- 65 Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O ym. 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 ym. The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-4.
- 67 Svenson J, O'Connor J, Lindsay M. Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med, J* 2006;25:170-2.
- 68 Silliman S, Quinn B, Huggert V ym. Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-33.
- 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;58:148-53.
- 71 Silbergleit R, Scott P, Lowell M ym. Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-72.
- 72 Shafqat S, Kvedar J, Guanci M ym. Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH Stroke Scale. *Stroke* 1999;30:2141-5.
- 73 Wiborg A, Widder B. Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-6.

- 74 Handschu R, Littmann R, Reulbach U ym. Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-6.
- 75 Wang S, Lee S, Pardue C ym. Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-91.
- 76 Audebert H, Kukla C, Clarmann von Clarana S ym. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-91.
- 77 Audebert H, Kukla C, Vatankhah B ym. 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;37:1822-7.
- 78 Hess DC, Wang S, Hamilton W ym. REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-20.
- 79 Schwab S, Vatankhah B, Kukla C ym. Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
- 80 Audebert H, Schenkel J, Heuschmann P ym. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-8.
- 81 Schwamm L, Rosenthal E, Hirshberg A ym. Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-7.
- 82 B elvis R, Cocho D, Mart i-F abregas ym. 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 ym. Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;70:1238-43.
- 84 Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72.
- 85 Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H ym. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-60.
- 86 Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A ym. 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;370:1432-42.
- 87 Kwan J, Sandercock P. In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-8.
- 88 Suzuki M, Imai A, Honda M ym. 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;53:247-50.
- 89 Mehdiratta M, Woolfenden A, Chapman K ym. Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-6.
- 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;28:1530-40.
- 91 Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ ym. 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;38:3097-115.
- 92 Alberts M, Latchaw R, Selman W ym. Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-616.
- 93 Douglas VC, Tong DC, Gillum LA ym. Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-7.
- 94 Alvarez Sab n J, Molina C, Abilleira S ym. "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-3.
- 95 Lindsberg P, H app l a O, Kallela M ym. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-6.
- 96 Hamidon B, Dewey H. Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-4.
- 97 Goldstein L, Simel D. Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-402.
- 98 Harbison J, Hossain O, Jenkinson D ym. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-6.

- 99 Hand P, Kwan J, Lindley R ym. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke* 2006;37:769-75.
- 100 Nor AM, Davis J, Sen B ym. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-34.
- 101 Mitchell J, Ballard D, Whisnant J ym. What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-43.
- 102 Goldstein L, Matchar D, Hoff-Lindquist J ym. Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-6.
- 103 Tilley B, Lyden P, Brott T ym. Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;30:676-82.
- 104 Lyden P, Brott T, Tilley B ym. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-6.
- 105 Trapl M, Enderle P, Nowotny M ym. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-52.
- 106 Leys D, Ringelstein EB, Kaste M ym. The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-52.
- 107 LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P ym. Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-8.
- 108 Wu O, Langhorne P. The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-7.
- 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;70:631-4.
- 110 Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-92.
- 111 Candelise L, Gattinoni M, Bersano A ym. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
- 112 Walsh T, Cotter S, Boland M ym. Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-2.
- 113 Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC ym. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-5.
- 114 Epifanov Y, Dodel R, Haacke C ym. Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-49.
- 115 Patel A, Knapp M, Perez I ym. 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 ym. Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-5.
- 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;31:365-71.
- 120 Teasell R, Foley N, Bhogal S ym. 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 ym. Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-30.
- 122 Fryback D, Thornbury J. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991:88-94.
- 123 Schramm P, Schellinger P, Klotz E ym. Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-8.
- 124 Barber P, Hill M, Eliasziw M ym. Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-33.
- 125 Hand P, Wardlaw J, Rowat A ym. MR brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-7.
- 126 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581-7.

- 127 Wardlaw J, Keir S, Dennis M. The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
- 128 Kidwell C, Chalela J, Saver J ym. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1923-830.
- 129 Schellinger PD, Fiebich JB. Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
- 130 Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J ym. What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix-x, 1-180.
- 131 Chalela J, Kidwell C, Nentwich L ym. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-8.
- 132 von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S ym. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.
- 133 von Kummer R, Allen K, Holle R ym. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-33.
- 134 Barber P, Demchuk A, Zhang J ym. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000:1670-4.
- 135 Wardlaw J, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and Outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005;235:444-53.
- 136 Wardlaw J, West T, Sandercock P ym. The International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP* 2003;74:452-8.
- 137 von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998:S50-S2.
- 138 Wardlaw J, Farrall A, Perry D ym. Factors influencing detection of early CT signs of cerebral ischaemia – an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke* 2007;38:1250-6.
- 139 von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M ym. Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15.
- 140 Dzialowski I, Weber J, Doerfler A ym. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-8.
- 141 Dzialowski I, Weber J, Klotz E ym. CT Monitoring of Ischemic Brain Tissue Water Content During Middle Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion. *Radiology* 2007;243:720-6.
- 142 Hill M, Rowley H, Adler F ym. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-31.
- 143 Patel S, Levine S, Tilley B ym. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-8.
- 144 Dimigen M, Keir S, Dennis M ym. Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-8.
- 145 Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F ym. "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-86.
- 146 Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T ym. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-9.
- 147 Oppenheim C, Lamy C, Touze E ym. Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-7.
- 148 Wardlaw J, Keir S, Bastin M ym. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-7.
- 149 Hand P, Wardlaw J, Rivers C ym. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-63.
- 150 Kane I, Carpenter T, Chappell F ym. 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;38:3158-64.
- 151 Wintermark M, Reichhart M, Thiran J ym. 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;51:417-32.
- 152 Lev M, Gonzalez R, Schaefer P ym. Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-9.
- 153 Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *JNNP* 2007;78:485-90.

- 154 Furlan A, Higashida R, Wechsler L ym. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. JAMA 1999;282:2003-11.
- 155 Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D ym. Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-83.
- 156 Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R ym. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-5.
- 157 Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K ym. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-5.
- 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;5:835-40.
- 159 Coutts S, Simon J, Tomanek A ym. Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-3.
- 160 Albers GW, Thijs VN, Wechsler L ym. 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;60:508-17.
- 161 Bandera E, Botteri M, Minelli C ym. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-9.
- 162 Carpenter T, Armitage P, Bastin M ym. DSC Perfusion MRI – Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-9.
- 163 Rivers C, Wardlaw J, Armitage P ym. Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;98:104.
- 164 Dávalos A, Blanco M, Pedraza S ym. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-92.
- 165 Kent D, Hill M, Ruthazer R ym. „Clinical-CT mismatch“ and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-9.
- 166 Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
- 167 Fiehler J, Albers G, JM B ym. Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Thrombolysis (BRASIL). Pooled Analysis of T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Data From 570 Patients. *Stroke* 2007;38:2738-44.
- 168 Forsting M, Wanke I. Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-32.
- 169 Willinsky R, Taylor S, TerBrugge K ym. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-8.
- 170 Wardlaw J, Chappell F, Best J ym. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-12.
- 171 Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M ym. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
- 172 Flossmann E, Rothwell P. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-54.
- 173 Khan S, Cloud G, Kerry S ym. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-25.
- 174 Postert T, Federlein J, Przuntek H ym. 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;23:857-62.
- 175 Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM ym. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-902.
- 176 Droste D, Jurgens R, Nabavi D ym. Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-6.
- 177 Droste D, Jurgens R, Weber S ym. Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-3.
- 178 Droste D, Nabavi D, Kemeny V ym. Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-9.
- 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;12:162-8.
- 180 Nederkoorn P, van der Graaf Y, Hunink M. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-32.

- 181 Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-67.
- 182 Blaser T, Hofmann K, Buerger T ym. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-62.
- 183 Ringelstein E, Droste D, Babikian V ym. International Consensus Group on Microembolus Detection. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998;29:725-9.
- 184 Markus H, MacKinnon A. Asymptomatic embolisation, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-5.
- 185 Markus H, Droste D, Kaps M ym. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the CARESS Trial. *Circulation* 2005;111:2233-40.
- 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;44:1603-6.
- 187 Rothwell P, Buchan A, Johnston S. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-31.
- 188 Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A ym. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-8.
- 189 Crisostomo R, Garcia M, Tong D. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-7.
- 190 Coutts S, Simon J, Eliasziw M ym. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-54.
- 191 Redgrave J, Coutts S, Schulz U ym. 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;38:1482-8.
- 192 Douglas V, Johnston C, Elkins J ym. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-8.
- 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;259:592-7.
- 195 Tatschl C, Stollberger C, Matz K ym. 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 ym. Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-60.
- 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;39:480-2.
- 198 Liao J, Khalid Z, Scallan C ym. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-40.
- 199 Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K ym. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-51.
- 200 Lerakis S, Nicholson WJ. Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-6.
- 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;161:989-96.
- 202 de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ ym. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-4.
- 203 Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S ym. Predischarge two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-7.
- 204 Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA ym. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-6.
- 205 Kurth T, Moore S, Gaziano J ym. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-9.
- 206 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N ym. 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;360:1903-13.

- 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;356:1955-64.
- 208 Staessen J, Fagard R, Thijs L ym. 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;350:757-64.
- 209 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP ym. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-6.
- 210 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A ym. 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;28:1462-536.
- 211 Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
- 212 Black H, Elliott W, Grandits G ym. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
- 213 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE ym. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- 214 Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S ym. 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 ym. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-41.
- 217 Turner RC, Cull CA, Frighi V ym. 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;281:2005-12.
- 218 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN ym. 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;364:685-96.
- 219 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B ym. 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;28:1151-7.
- 220 Kearney PM, Blackwell L, Collins R ym. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- 221 Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P ym. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-9.
- 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 ym. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
- 224 Abbott RD, Yin Y, Reed DM ym. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-20.
- 225 Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ ym. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-41.
- 226 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ ym. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-6.
- 227 Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH ym. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-60.
- 228 Iso H, Date C, Yamamoto A ym. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among japanese men and women: The jacc study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-9.
- 229 Qureshi A, Suri M, Kirmani J ym. Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-6.
- 230 Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.

- 231 Ong M, Glantz S. Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-8.
- 232 Reynolds K, Lewis B, Nolen JD ym. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.
- 233 Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M ym. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-9.
- 234 Bazzano LA, Gu D, Reynolds K ym. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-78.
- 235 Lee C, Folsom A, Blair S. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-81.
- 236 Deplanque D, Masse I, Lefebvre C ym. Prior tia, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-10.
- 237 Josophura KJ, Ascherio A, Manson JE ym. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-9.
- 238 He K, Song Y, Daviglius M ym. Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-42.
- 239 Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-502.
- 240 Umesawa M, Iso H, Date C ym. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke* 2006;37:20-6.
- 241 He K, Merchant A, Rimm E ym. Dietary fat intake and risk of stroke in male us healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-82.
- 242 Howard B, Van Horn L, Hsia J ym. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
- 243 Kurth T, Gaziano J, Berger K ym. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-62.
- 244 Kurth T, Gaziano J, Rexrode K ym. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-8.
- 245 Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K ym. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-7.
- 246 Neter J, Stam B, Kok F ym. Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
- 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 ym. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-97.
- 249 Hsia J, Heiss G, Ren H ym. Calcium/vitamin d supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
- 250 Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P ym. 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;35:1908-13.
- 251 Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D ym. 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;288:2015-22.
- 253 Yang Q, Botto LD, Erickson JD ym. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-43.
- 254 Wang X, Qin X, Demirtas H ym. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.
- 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 ym. 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 ym. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002229.
- 258 Brunner R, Gass M, Aragaki A ym. 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;165:1976-86.

- 259 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE ym. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- 260 Peto R, Gray R, Collins R ym. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-6.
- 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;321:129-35.
- 262 ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.
- 263 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG ym. 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;351:1755-62.
- 264 de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
- 265 Iso H, Hennekens C, Stampfer M ym. Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-71.
- 266 Bartolucci A, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-50.
- 267 Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F ym. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
- 268 Ridker PM, Cook NR, Lee IM ym. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
- 269 Bhatt D, Fox K, Hacke W ym. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- 270 Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D. Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. Va cooperative study group on asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-63.
- 271 Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003.
- 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;146:857-67.
- 273 Rash A, Downes T, Portner R ym. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-6.
- 274 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K ym. 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 ym. 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;367:1903-12.
- 276 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR ym. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
- 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;273:1421-8.
- 279 Halliday A, Mansfield A, Marro J ym. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
- 280 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-53.
- 281 Baker WH, Howard VJ, Howard G ym. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-4.
- 282 Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.
- 283 The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-12.

- 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;67:513-8.
- 285 Derdeyn C. Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial, it. *Stroke* 2007;38:715-20.
- 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;34:2741-8.
- 287 Group P. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-7.
- 288 Yusuf S, Sleight P, Pogue J ym. 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;342:145-53.
- 289 Bosch J, Yusuf S, Pogue J ym. 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;358:1033-41.
- 291 Chobanian A, Bakris G, Black H ym. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- 292 Schrader J, Luders S, Kulschewski A ym. Morbidity and mortality after stroke: eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
- 293 Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ ym. 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;38:865-73.
- 294 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A ym. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- 295 Blanco M, Nombela F, Castellanos M ym. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-10.
- 296 Vivekananthan D, Penn M, Sapp S ym. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
- 297 Eidelman R, Hollar D, Hebert P ym. Randomized trials of vitamin e in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-6.
- 298 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L ym. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
- 299 Wald D, Law M, Morris J. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
- 300 Toole J, Malinow M, Chambless L ym. 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;291:565-75.
- 301 Bona K, Njolstad I, Ueland P ym. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
- 302 Bazzano L, Reynolds K, Holder K ym. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-6.
- 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;13:120-6.
- 304 Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
- 305 Handke M, Harloff A, Olschewski M ym. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8.
- 306 Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
- 307 Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR ym. 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 ym. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-5.
- 309 Mas JL, Arquizan C, Lamy C ym. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.

- 310 Wahl A, Krumsdorf U, Meier B ym. 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;45:377-80.
- 311 Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K ym. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-8.
- 312 Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN ym. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
- 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;60:197-9.
- 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;325:1261-6.
- 316 Farrell B, Godwin J, Richards S ym. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
- 317 Campbell C, Smyth S, Montalescot G ym. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.
- 318 Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H ym. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-16.
- 319 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 320 Diener HC, Cunha L, Forbes C ym. 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 ym. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
- 322 Halkes P, van Gijn J, Kappelle L ym. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- 323 Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH. Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-62.
- 324 Diener H, Davidai G. Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-83.
- 325 Diener H, Bogousslavsky J, Brass L ym. 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;364:331-7.
- 326 Yusuf S, Zhao F, Mehta S ym. 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 ym. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
- 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;42:857-65.
- 329 Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-24.
- 330 EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
- 331 Visser CA, Kan G, Meltzer RS ym. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-6.
- 332 Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ ym. 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;152:967-73.
- 333 Dressler FA, Craig WR, Castello R ym. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-8.
- 334 Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR ym. Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-7.
- 335 Engelter ST, Brandt T, DeBette S ym. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-11.
- 336 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA ym. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.

- 337 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-3.
- 338 Cina C, Clase C, Haynes R. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999.
- 339 Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S ym. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
- 340 Bond R, AbuRahma A, Naylor A ym. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004.
- 341 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA ym. 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;35:2855-61.
- 342 Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL ym. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Neurology* 2000;54:660-6.
- 343 Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR ym. Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-5.
- 344 Mas JL, Chatellier G, Beyssen B ym. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1660-71.
- 345 Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J ym. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
- 346 Yadav J, Sholey M, Kuntz R ym. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-501.
- 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;357:1729-37.
- 348 Kastrup A, Groschel K. Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-28.
- 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;313:1191-200.
- 350 Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ ym. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-63.
- 351 Jiang WJ, Xu XT, Du B ym. Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-8.
- 352 Jiang WJ, Xu XT, Du B ym. Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-6.
- 353 Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F ym. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-20.
- 354 Fiorella D, Levy EI, Turk AS ym. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-7.
- 355 Bose A, Hartmann M, Henkes H ym. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-7.
- 356 SSYLVA Study investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-92.
- 357 Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L ym. Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-7.
- 358 Sulter G, Elting JW, Langedijk M ym. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-4.
- 359 Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S ym. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-603.
- 360 Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-7.
- 361 Bamford J, Dennis M, Sandercock P ym. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-9.
- 362 Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM ym. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-6.
- 363 Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW ym. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-6.

- 364 Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R ym. Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-8.
- 365 Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA ym. 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 ym. Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.
- 367 Castillo J, Leira R, Garcia MM ym. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-6.
- 368 Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ ym. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-20.
- 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 ym. 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;23:455-8.
- 372 Thomas GN, Chan P, Tomlinson B. The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-55.
- 373 Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T ym. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-31.
- 374 Kiers L, Davis SM, Larkins R ym. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-70.
- 375 van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P ym. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-32.
- 376 Baird TA, Parsons MW, Phan T ym. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-14.
- 377 Baird TA, Parsons MW, Barber PA ym. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-26.
- 378 Parsons MW, Barber PA, Desmond PM ym. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-8.
- 379 Huff JS. Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-95.
- 380 Fukuda H, Kitani M, Takahashi K. Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-90.
- 381 Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM ym. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-5.
- 382 Castillo J, Davalos A, Noya M. Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-7.
- 383 Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-4.
- 384 Hacke W, Kaste M, Fieschi C ym. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51.
- 385 Hacke W, Kaste M, Fieschi C ym. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-25.
- 386 Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T ym. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
- 387 Hacke W, Donnan G, Fieschi C ym. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
- 388 Demchuk AM, Hill MD, Barber PA ym. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-5.
- 389 Sylaja PN, Cote R, Buchan AM ym. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-9.
- 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;77:375-7.
- 391 Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M ym. 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;78:690-3.

- 392 Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J ym. Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-8.
- 393 Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-12.
- 394 Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B ym. 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;37:440-6.
- 395 Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A ym. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-82.
- 396 Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ ym. 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;34:2847-50.
- 398 Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC ym. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-8.
- 399 Molina CA, Ribo M, Rubiera M ym. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-9.
- 400 Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB ym. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-7.
- 401 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J ym. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-5.
- 402 Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R ym. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-8.
- 403 The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group. Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 1996;335:145-50.
- 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;346:1509-14.
- 405 Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y ym. 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 ym. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-31.
- 407 Ogawa A, Mori E, Minematsu K ym. 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;38:2633-9.
- 408 Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M ym. Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-7.
- 409 IMS investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.
- 410 Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ ym. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-7.
- 411 Brandt T, von Kummer R, Müller Kupperts M ym. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-81.
- 412 Hacke W, Zeumer H, Ferbert A ym. Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-22.
- 413 Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-8.
- 414 Smith WS, Sung G, Starkman S ym. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
- 415 International-Stroke-Trial-Collaborative-Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- 416 CAST-Collaborative-Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
- 417 Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K ym. Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-90.

- 418 AbESST investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-90.
- 419 Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J ym. 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 ym. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-93.
- 421 Wong KS, Chen C, Ng PW ym. 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;6:407-13.
- 422 Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R ym. 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;32:22-9.
- 423 Bath PM, Lindstrom E, Boysen G ym. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-10.
- 424 Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH ym. 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;355:1205-10.
- 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;279:1265-72.
- 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 ym. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-20.
- 428 Chamorro A, Busse O, Obach V ym. The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-4.
- 429 Chamorro A. Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3.
- 430 Sandercock P. Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-5.
- 431 Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S ym. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-30.
- 432 Shuaib A, Lees KR, Lyden P ym. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-71.
- 433 Muir KW, Lees KR, Ford I ym. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-45.
- 434 Amaro S, Soy D, Obach V ym. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-5.
- 435 Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J ym. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-7.
- 436 Hacke W, Schwab S, Horn M ym. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-15.
- 437 Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM ym. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-7.
- 438 Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R ym. Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-7.
- 439 Righetti E, Celani MG, Cantisani TA ym. Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-51.
- 440 Berezcki D, Liu M, do Prado GF ym. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1.
- 441 Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A ym. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-40.
- 442 Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2.
- 443 Schwab S, Schwarz S, Spranger M ym. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-6.
- 444 Steiner T, Ringleb P, Hacke W. Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-8.

- 445 Els T, Oehm E, Voigt S ym. 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 ym. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-22.
- 447 Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P ym. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-25.
- 448 Gupta R, Connolly ES, Mayer S ym. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-43.
- 449 Weimar C, Roth MP, Zillessen G ym. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-40.
- 450 Horner J, Massey EW, Riski JE ym. Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-62.
- 451 Prass K, Meisel C, Höflich C ym. 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;198:725-36.
- 452 Chamorro A, Amaro S, Vargas M ym. Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-81.
- 453 Chamorro A, Horcajada JP, Obach V ym. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-500.
- 454 Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P ym. 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;3:1187-94.
- 456 Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R ym. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-44.
- 457 Sherman DG, Albers GW, Bladin C ym. 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;369:1347-55.
- 458 Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-84.
- 459 Forster A, Young J. Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-6.
- 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 ym. Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-9.
- 462 Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S ym. 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 ym. The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-33.
- 465 Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC ym. The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-9.
- 466 Oliver D, Connelly JB, Victor CR ym. 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 ym. Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-5.
- 468 Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B ym. Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-7.
- 469 Pang MY, Eng JJ, Dawson AS ym. 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 ym. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-92.
- 471 Sato Y, Asoh T, Kaji M ym. Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-94.

- 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;137:665-70.
- 474 Thomas L, Cross S, Barrett J ym. 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;86:416-20.
- 476 Thomas LH, Barrett J, Cross S ym. Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.
- 477 Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ ym. Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-29.
- 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 ym. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-63.
- 480 Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-8.
- 481 Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-63.
- 482 Axelsson K, Asplund K, Norberg A ym. Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-24.
- 483 Axelsson K, Asplund K, Norberg A ym. Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-6.
- 484 Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES ym. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-6.
- 485 Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES ym. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-5.
- 486 Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F ym. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-32.
- 487 Food trial collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-6.
- 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;365:764-72.
- 489 Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT ym. A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-6.
- 490 Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF ym. 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 ym. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-54.
- 492 Rickman J. Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-9.
- 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 ym. 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 ym. Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-6.
- 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 ym. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-6.
- 499 Ronning OM, Guldvog B. Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-84.

- 500 Legg L, Langhorne P. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-6.
- 501 Baron JC, Cohen LG, Cramer SC ym. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-7.
- 502 Barbay S, Plautz E, Friel K ym. Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-4.
- 503 Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-54.
- 504 Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG ym. 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 ym. Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-7.
- 506 Langhorne P, Stott DJ, Robertson L ym. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-9.
- 507 Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J. Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-90.
- 508 Bernhardt J, Dewey H, Thrift A ym. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-9.
- 509 Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M ym. 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 ym. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-39.
- 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 ym. 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 ym. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-92.
- 514 Kalra L, Dale P, Crome P. Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-7.
- 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;28:2139-44.
- 516 van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S ym. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-62.
- 517 Pollock A, Baer G, Langhorne P ym. 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 ym. Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. *Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke* 2006;37:2441 - 2.
- 519 Moseley AM, Stark A, Cameron ID ym. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
- 520 Mehrholz J, Werner C, Kugler J ym. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
- 521 de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM ym. The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-7.
- 522 Gordon NF, Gulanick M, Costa F ym. 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;35:1230-40.
- 523 Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP ym. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-104.
- 524 Legg LA, Drummond AE, Langhorne P. Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
- 525 Walker M, Leonardi-Bee J, Bath P ym. Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-32.
- 526 Sackley C, Wade DT, Mant D ym. Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-41.
- 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 ym. Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-60.
- 529 Engelter ST, Gostynski M, Papa S ym. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-84.
- 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;41:172-87.
- 534 Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T ym. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-6.
- 535 Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-93.
- 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 ym. 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 ym. 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;31:223-30.
- 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 ym. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-92.
- 545 Marinkovic S, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-70.
- 546 Sjogren K, Fugl-Meyer AR. Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-17.
- 547 Muller JE. Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-8F.
- 548 McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-9.
- 549 Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L ym. Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-34.
- 550 Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-301.
- 551 Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L ym. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-62.
- 552 Linden T, Blomstrand C, Skoog I. Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-3.
- 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 ym. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-80.
- 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;36:1098-103.
- 557 Bhogal SK, Teasell R, Foley N ym. Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-7.
- 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 ym. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003690.
- 560 Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B ym. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-8.
- 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 ym. 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;169:1173-9.
- 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;17:807-16.
- 567 Brashear A, Gordon MF, Elovic E ym. 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 ym. 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 ym. 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 ym. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-63.
- 571 Shah S, Vanclay F, Cooper B. Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-6.
- 572 Wyller TB, Sodring KM, Sveen U ym. Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-9.
- 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;75:177-82.
- 574 Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC ym. Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
- 575 Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H ym. Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-84.
- 576 Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M ym. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-92.
- 577 Gladman JR, Sackley CM. The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-4.
- 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 ym. The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-83.
- 580 Kalra L, Eade J. Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-4.
- 581 Schmidt J, Drew-Cates J, Dombovy M. Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
- 582 Brainin M, Barnes M, Baron JC ym. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-81.
- 583 Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-63.
- 584 Ringleb PA, Hacke W. [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-7.