

Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA 2008 der Europäischen Schlaganfall Organisation (ESO)

P. Ringleb, P.D. Schellinger und W. Hacke für das ESO-Writing-Committee*

*Die Mitglieder des ESO-Writing-Committee sind im Anhang gelistet

Korrespondenzanschrift

Prof.Dr.Dr.h.c. W. Hacke

Neurologische Klinik

Im Neuenheimer Feld 400

69120 HEIDELBERG

eMail:Neurologie@med.uni-heidelberg.de

Schlüsselwörter:

Leitlinien, Schlaganfall, Hirninfarkt, Stroke Unit, Bildgebung, Rehabilitation

Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
ADL	activities of daily living
VHF	Vorhofflimmern
AR	Absolutes Risiko
BD	Blutdruck
BW	Körpergewicht
CAS	Carotisarterien-Stenting
CEA	Carotis-Endarteriektomie
CE-MRA	contrast-enhanced MR angiography
CI	confidence interval
CIMT	constraint-induced movement therapy
CPAP	Continuous positive airway pressure
CSC	comprehensive stroke centres
CT	Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
BVT	Beinvenenthrombose
DWI	diffusion-weighted imaging
EKG	Elektrokardiogramm
EEG	Elektroenzephalografie
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMS	emergency medical service
ESD	early supported discharge
ESO	European Stroke Organisation
EUSI	European Stroke Initiative
FAST	face-arm-speech-test
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GCP	good clinical practice
GKI	glucose potassium insulin
GP	Glycoprotein
HR	hazard ratio
ACI	Arteria carotis interna
ICP	Intrakranieller Druck
INR	international normalized ratio
iv	Intravenous
LDL	low density lipoprotein
ACM	Arteria cerebri media
MRA	MR-Angiografie
MRI	Magnetresonanz-Bildgebung
mRS	Modifizierter Rankin Score
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NG	nasogastric
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NNH	numbers needed to harm
NNT	numbers needed to treat
OSA	obstructive sleep apnea
OR	odds ratio
OT	occupational therapy
LE	Lungenembolie
PEG	percutaneous enteral gastrostomy
OFO	Offenes Foramen ovale

PSC	primary stroke centre
PSD	post-stroke depression
pUK	pro-urokinase
QTc	Frequenzkorrigiertes QT Interval
RCT	Randomisierte klinische Studie
RR	Relatives Risiko
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SDB	sleep-disordered breathing
SLT	speech und language therapy
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TCD	Transkranieller Doppler
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TIA	Transiente ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiografie
UFH	Unfraktioniertes Heparin

Vorwort

Dieser Artikel stellt den ersten Teil der Übersetzung der im Jahr 2008 veröffentlichten Leitlinien der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) dar. Diese basieren auf den Empfehlungen der Europäischen Schlaganfallinitiative (European Stroke Initiative; EUSI) zum Schlaganfallmanagement, die erstmal im Jahr 2000 veröffentlicht und 2003 überarbeitet wurden [1, 2]. Ergänzt wird diese Übersetzung durch eine Zusammenfassung der wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerversion.

Im Jahr 2006 hatte die EUSI entschieden, dass eine größere Autorengruppe die nächste Überarbeitung herausgeben sollte. Zwischenzeitlich wurde die ESO (European Stroke Organisation) als neue europäische Schlaganfallorganisation gegründet, die die Verantwortung für diese Überarbeitung übernahm. Die neuen Empfehlungen wurden sowohl von den Mitgliedern des Publikationskomittes der EUSI als auch der ESO erarbeitet (siehe Anhang). Im Dezember traf sich die Arbeitsgruppe für drei Tage in Heidelberg, um die neuen Empfehlungen zu konsensuieren. Die Autorengruppe bildete sechs Arbeitsgruppen, die jeweils einzelne Themen bearbeiteten. Jede Arbeitsgruppe wurde von zwei Mitgliedern geleitet und umfasste mindestens fünf weitere Mitglieder. Um Interessenskonflikte möglichst klein zu halten, wurden die Arbeitsgruppen so zusammengesetzt, dass kein Gruppenleiter in klinische Studien involviert war, die in der jeweiligen Gruppe diskutiert wurden. Eine detaillierte Auflistung möglicher Interessenskonflikte aller Autoren liegt in elektronischer Form vor.

Diese Leitlinie bezieht sich sowohl auf Hirninfarkte als auch auf transiente ischämische Attacken (TIA), die nun als eigenständige Entität behandelt werden.

Wenn sich die Empfehlungen für die beiden Entitäten unterscheiden, wird dies explizit erwähnt, andernfalls gelten die Empfehlungen für beide Krankheitsbilder. Getrennte Leitlinien existieren oder befinden sich in Vorbereitung für intrazerebrale Blutungen [3] und Subarachnoidalblutungen. Die in diesem Artikel verwendeten Evidenzklassen (engl. class of evidence) und Empfehlungsstärken (engl. levels of recommendation) folgen den Kriterien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) (Tabelle 1 und 2).

Aktuelle Änderungen der Leitlinien können auf der ESO-homepage (eso-stroke.org) eingesehen werden. Dem Leser wird das regelmäßige Studium der Online-Version empfohlen.

Einleitung

Der Schlaganfall ist weltweit eine der führenden Mortalitätsgründe und wesentliche Ursache dauerhafter Pflegebedürftigkeit [4]. Zwischen Ost- und Westeuropa sind erhebliche Unterschiede für Inzidenz, Prävalenz und Mortalität zu beobachten. Dies wurde auf unterschiedliche Risikofaktorenverteilungen zurückgeführt, mit einem höheren Anteil von arterieller Hypertonie und anderen Risikofaktoren in Osteuropa [5]. Bemerkenswerte regionale Unterschiede wurden auch innerhalb von Westeuropa beobachtet. Die demografische Entwicklung in Europa wird zu einer Zunahme der Schlaganfallinzidenz und -prävalenz führen. Schlaganfall ist die zweithäufigste Ursache von Demenz, die häufigste Ursache von Altersepilepsie und eine häufige Ursache von Depressionen [6, 7].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Leitlinien und Empfehlungen zum Schlaganfallmanagement oder einzelner Aspekte der Schlaganfallversorgung publiziert [2, 8-18]. Kürzlich konzentrierte sich die aktualisierte Helsingborg-Deklaration auf Versorgungsstandards und Forschungsentwicklungen in Europa [19]. In der Zukunft wird die Harmonisierung der Schlaganfallbehandlungs-Leitlinien im Fokus der World Stroke Organisation liegen, die dabei von der ESO und anderen nationalen und regionalen Schlaganfallorganisationen unterstützt werden wird.

Öffentlichkeitsarbeit und Ausbildung

Empfehlungen

- Aufklärungs- und Bildungsprogramme für die Bevölkerung, um das Bewusstsein für die Erkrankung Schlaganfall zu erhöhen sind empfohlen (**Klasse II, Stärke B**)
- Ausbildungsprogramme für Rettungsdienste und Notärzte zur Steigerung des Bewusstseins für die Erkrankung Schlaganfall sind empfohlen (**Klasse II, Stärke B**)

Das “time is brain” Konzept bedeutet, dass die Behandlung des Schlaganfalls als Notfall erfolgen sollte. Das Vermeiden von Verzögerungen ist somit wesentliches Ziel in der Prähospitalphase. Das hat weitreichende Konsequenzen für das Erkennen der Schlaganfallsymptome durch Patienten, Angehörige oder Passanten, die Art und Weise des ersten medizinischen Kontaktes und den Transportmodus in das Krankenhaus.

Verzögerungen während der Schlaganfallakutbehandlung können an verschiedenen Stellen auftreten [20]:

- Bei den Betroffenen, durch Fehler bei der Wahrnehmung von Schlaganfallsymptomen und ausbleibendem Kontakt der Rettungsdienste
- Bei den Rettungsdiensten und Notärzten wegen falscher Entscheidungen über die Transportpriorität
- Im Krankenhaus, wegen Verzögerung bei der Diagnostik und ineffizienter Handlungsabläufe

Viel Zeit wird außerhalb des Krankenhauses verloren [21]: in einer portugiesischen Population entstanden hier 82% der Verzögerung bis zur Behandlung [22]. Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und der Suche nach medizinischer Hilfe trägt am meisten zum prähospitalen Zeitverlust bei. [23-26]. Wesentliche Gründe für einen verzögerten Kontakt sind fehlendes Erkennen der Symptome oder ihrer Bedeutung, aber auch die Negierung der Erkrankung und die Hoffnung auf rasche Besserung. Das legt nahe, dass Aufklärung und Information der Bevölkerung über Schlaganfallsymptome die Zeit bis zur Alarmierung des Rettungswesens verkürzen

könnte. In den meisten Fällen erfolgt die Alarmierung nicht durch den Patienten selber, sondern durch Familienmitglieder oder Passanten [26-28]. Aufklärungs- und Bildungsprogramme sollten deshalb auch die Umgebung potentieller Risikopatienten einbeziehen.

Das Bewusstsein für den Schlaganfall hängt von demografischen und sozio-kulturellen Faktoren und dem persönlichen medizinischen Wissen ab. Kenntnisse über Warnzeichen variieren deutlich, abhängig von den Symptomen und abhängig von der Frageart (offen vs. geschlossen vs. multiple choice [29, 30]).

Während die meisten Individuen einen Schlaganfall als Notfall bezeichnen und angeben, umgehend Hilfe zu suchen, rufen tatsächlich nur etwa 50% den Rettungsdienst. In vielen Fällen wird erst ein Familienmitglied oder der Hausarzt informiert, in einzelnen Studien wurden zwischen 45% und 48% der Patienten vom Hausarzt eingewiesen [27, 31-34].

Die meisten Studien zeigen, dass nur ca. 33-50% der Patienten ihre eigenen Symptome als Schlaganfall erkennen. Es gibt deutliche Unterschiede zwischen dem theoretischen Kenntnisstand und dem Verhalten im Falle eines akuten Schlaganfalls. Einige Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem höheren Kenntnisstand nicht regelhaft früher das Krankenhaus erreichen.

Die am meisten verwendeten Informationsquellen sind Massenmedien [35-37], Freunde und Angehörige mit Schlaganfallerfahrung; nur selten wird das Wissen von Hausärzten oder aus Büchern bezogen [38-42]. Die Informationsquellen variieren mit dem Alter: Ältere Menschen beziehen ihre Informationen häufig aus Gesundheitskampagnen oder vom Hausarzt, wohingegen Jüngere Fernsehen und Internet bevorzugen [36-38].

Interventionsstudien haben den Effekt von Bildungsmaßnahmen auf das Wissen zum Thema Schlaganfall gemessen. Acht nicht-randomisierte Studien untersuchten den Effekt von Bildungsmaßnahmen auf Prähospitalzeit und Lysequote [43-50]. In sechs Studien handelte es sich um kombinierte Maßnahmen, sowohl für die Bevölkerung als auch die Rettungsdienste, während die anderen beiden Studien nur Öffentlichkeitsarbeit untersuchten. Nur das „TLL-Temple Foundation Stroke Project“ umfasste auch eine Kontrollgruppe [48, 49]. Alle Studien hatten ein Vorher/Nachher-Design. Die Anwendung der Thrombolyse nahm nach der Bildungsmaßnahme in der

Interventionsgruppe der TLL-Studie zu, allerdings nur in den ersten sechs Monaten [49]. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Bildungsmaßnahmen regelmäßig erfolgen sollten. Die Ausbildungsmaßnahmen sollten sich ebenfalls an Rettungsdienste und Mitarbeiter in Notambulanzen richten, um die Präzision bei der Schlaganfallerkennung zu fördern und den Transport ins Krankenhaus zu beschleunigen [51]. Die Ausbildung von Rettungsdienst-Mitarbeitern erhöht das Wissen über den Schlaganfall, verbessert die Kommunikation und verkürzt die Prähospitalphase [52].

Die Behandlung des Themas Schlaganfall in den ersten Jahren des Medizinstudiums führt das zu einer höheren Wissensbewahrung im Verlauf des Studiums [53]. Die Bedeutung von speziellen Ausbildungsprogrammen nach der Approbation ist allgemein anerkannt, diese Programme sind innerhalb Europas aber noch sehr inhomogen. Mit dem Ziel einer Harmonisierung wurde ein europäisches Master-Programm für Schlaganfallmedizin (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>), und jährliche Schlaganfall Sommerschulen sowohl auf nationaler Ebene (www.dsg-info.org) als auch auf europäischer (<http://www.eso-stroke.org>) etabliert.

Zuweisung und Patiententransport

Empfehlungen

- Im Falle eines akuten Schlaganfalls wird die umgehende Information des Rettungsdienstes sowie die vordringliche Behandlung durch den Disponenten empfohlen (**Klasse II, Stärke B**)
- Ein bevorzugter Transport mit Vorankündigung im Zielkrankenhaus wird empfohlen (**Klasse III, Stärke B**)
- Es wird empfohlen, potentielle Schlaganfallpatienten ohne Zeitverlust in das nächste Krankenhaus mit einer Stroke Unit und der Möglichkeit einer Akuttherapie zu transportieren (**Klasse III, Stärke B**)
- Es wird empfohlen, dass Rettungsleitstellenkoordinatoren und Rettungswagenpersonal unter Verwendung standardisierter Instrumente wie z.B. dem Face-Arm-Speech-Test in der Diagnose des Schlaganfalls trainiert werden (**Klasse IV, GCP**)
- Umgehende Notfall-Triage, klinische, labormedizinische und bildgebende Diagnostik, rasche Diagnosestellung und Therapieentscheidungen werden empfohlen (**Klasse III, Stärke B**)
- In entlegenen Regionen sollte die Verwendung eines Rettungshubschraubers erwogen werden, um den Zugang zu rascher Therapie zu ermöglichen (**Klasse III, Stärke C**)
- In entlegenen Regionen wird die Verwendung telemedizinischer Werkzeuge empfohlen, um die Chance auf rasche Therapie zu erhöhen (**Klasse II, Stärke B**)
- Es wird empfohlen, dass Patienten mit einer möglichen TIA ohne Zeitverzug in eine TIA-Klinik oder ein Zentrum mit einer Stroke Unit eingeliefert werden, in der Diagnostik und Therapie umgehend durchgeführt werden können (**Klasse III, Stärke B**)

Die erfolgreiche Behandlung akuter Schlaganfallpatienten beginnt mit der Erkenntnis in der Öffentlichkeit und bei Medizinern, dass Schlaganfälle ähnlich dem akuten Myokardinfarkt oder Trauma Notfälle sind [54]. In der Praxis wird die Mehrzahl der

Hirninfarktpatienten allerdings nicht mit rekombinantem Gewebs-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) behandelt, weil sie nicht rasch genug ein geeignetes Krankenhaus erreichen [22, 34, 55, 56]. Die Notfallbehandlung akuter Schlaganfallpatienten basiert auf einer vierteiligen Rettungskette:

- Rasche Wahrnehmung von und Reaktion auf Schlaganfallsymptome
- Unmittelbarer Kontakt mit dem Rettungswesen
- Bevorzugter Transport mit Vorankündigung im Zielkrankenhaus
- Rasche Notfallbehandlung, klinische, laborchemische und bildgebende Diagnostik, rasche Diagnosestellung und rasche Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen

Sobald schlaganfallverdächtige Symptome auftreten, sollen Betroffene oder Personen aus der Umgebung sofort den Rettungsdienst benachrichtigen. Die Leitstelle sollte einen elektronischen Algorithmus mit validierten Fragen zur Schlaganfallerkennung verwenden [31, 57]. Mitarbeiter der Leitstelle und Rettungssanitäter sollten in der Lage sein, mittels einfacher Werkzeuge wie z.B. dem „Face-Arm-Speech-Test“ Schlaganfälle zu diagnostizieren [58]. Sie sollten außerdem in der Lage sein Patienten zu identifizieren, die wegen früher Komplikationen oder Begleiterkrankungen des Schlaganfalls wie z.B. Vigilanzstörung, Krampfanfällen, Erbrechen oder Kreislaufinstabilität eine Notarztbehandlung benötigen.

Potentielle Schlaganfallpatienten sollten unverzüglich in das nächste Zentrum mit einer Stroke Unit transportiert werden, in dem eine Akuttherapie durchgeführt werden kann. Patienten innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters sollte Priorität bei der Untersuchung und dem Transport eingeräumt werden [20]. In jeder Region sollte ein Netzwerk von Stroke Units, oder wenn solche nicht verfügbar sind, von medizinischen Zentren mit Schlaganfallschwerpunkt, gegründet und der Öffentlichkeit, den Ärzten und den Rettungsdiensten vor Ort angezeigt werden [59, 60]. Wenn ein Arzt von einem potentiellen Schlaganfallpatienten kontaktiert wird, sollte er umgehend einen Transport – bevorzugt mit einem Rettungswagen – in eine geeignete Klinik veranlassen. Angehörige, die Informationen über den Patienten, seine Vorerkrankungen oder Medikation geben können, sollten den Patienten begleiten.

Nur wenige Interventionsstudien haben die Auswirkung einer Verkürzung der Prähospitalphase in einer größeren Population untersucht. Die meisten Studien haben ein Vorher/Nachher-Design verwendet, keine war randomisiert oder verblindet in Bezug auf Intervention oder Endpunkt-Evaluation und keine Studie hatte eine Kontrollgruppe [51, 61]. Untersucht wurden Bildungs- und Trainingsprogramme, Hubschraubertransport, Telemedizin und Reorganisation der prähospitalen und intrahospitalen Abläufe für akute Schlaganfallpatienten.

Die direkte Zuweisung zu einer Notfallambulanz mittels Rettungswagen ist der schnellste Weg [26, 51, 62-64]. Ein Hubschraubertransport kann die Zeit bis zur Krankenseinlieferung verkürzen [65, 66], und ermöglicht den Zugang zur Thrombolysetherapie auch in ländlichen Regionen [67]. Es gibt keine Studie für den direkten Vergleich von Boden- und Lufttransporten bei Schlaganfallpatienten. In einer überwiegend bei Traumapatienten durchgeführten Studie in den USA war der bodengebundene Transport bei Strecken bis 16km schneller, der Hubschraubertransport war schneller ab einer Distanz von etwa 70km [68]. Eine ökonomische Studie zeigte, dass der Hubschraubertransport von akuten Schlaganfallpatienten zur Durchführung einer Thrombolysetherapie kosten-effektiv ist [69].

Telemedizin ist eine geeignete und zuverlässige Methode, den Zugang zur Thrombolysetherapie für Patienten in entlegenen Krankenhäusern zu verbessern, wenn ein rascher Boden- oder Lufttransport nicht möglich ist. Die Qualität der Behandlung, Komplikationsraten, sowie Kurzzeit- und Langzeitoutcome sind vergleichbar für auf Basis eines Telekonsils mit rt-PA behandelte Patienten und solchen, die in einem Schlaganfall-Zentrum behandelt wurden [70-79]. Die Einrichtung und Aktivierung eines Schlaganfall-Codes erhöht die Rate an Patienten, die mit einer Thrombolyse behandelt werden und verkürzt die Prähospitalzeit [80].

Neuere Studien weisen auf ein hohes Schlaganfallrisiko unmittelbar nach einer TIA hin [6, 81]. Beobachtungsstudien zeigen, dass die umgehende Differenzialdiagnostik in einer TIA-Klinik und die umgehende Einleitung von Behandlungsmaßnahmen das Schlaganfallrisiko nach TIA reduzieren [82, 83]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der umgehenden Zuweisung von TIA-Patienten in ein Schlaganfallzentrum.

Notfallmanagement

Empfehlungen

- Die Organisation von prä- und intra-hospitalen Abläufen für akute Schlaganfallpatienten wird empfohlen (**Klasse III, Stärke C**)
- Zusätzliche Untersuchungen, wie in Tabelle 3 dargestellt, werden empfohlen (**Klasse IV, GCP**)

Verzögerungen in der frühen Hospitalphase sind für 16% des Zeitverlustes zwischen Schlaganfall-Beginn und Bildgebung verantwortlich [22]: Gründe für eine Verzögerung in der Frühphase der Krankenhausbehandlung sind:

- Nichterkennen des Schlaganfalls als Notfall
- Ineffizienter Patiententransport im Krankenhaus
- Verzögerung der medizinischen Untersuchung
- Verzögerung bei der bildgebenden Diagnostik
- Unsicherheit bei der Indikationsstellung zur Thrombolyse [20, 21, 84].

Prädefinierte Handlungsabläufe erlauben die Schlaganfallbehandlung effektiver zu strukturieren, auch wenn eine Metaanalyse keinen Vorteil für ihre routinemäßige Anwendung feststellte [85]. Solche Algorithmen können die Zeit zwischen Einlieferung und Bildgebung [86, 87], Einlieferung und Behandlung [87] und, wo angebracht, zwischen Einlieferung und Angiografie reduzieren.

Die akute Schlaganfallversorgung muss Rettungsdienste, Notfallambulanzen und Schlaganfallspezialisten vernetzen. Kommunikation und Kooperation zwischen Rettungsdienst, Ambulanzpersonal, Radiologen, Labor und Neurologen sind wichtig für die rasche Einleitung einer Therapie [11, 88, 89]. Die Integration von Rettungsdiensten und Ambulanzpersonal erhöht die Thrombolyserate [90].

Krankenhäuser, in denen die Patienten nicht direkt auf die Stroke Unit aufgenommen werden, sollten die Notambulanz so organisieren, dass ein akutes Schlaganfallteam so rasch wie möglich informiert wird. Eine routinemäßige Vorabinformation der Notambulanz- oder Schlaganfallärzte führt zu einer Beschleunigung der frühen

Krankenhausabläufe [80, 91-93], erhöhter Thrombolyserate [90, 91], Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes [93] und Reduktion der Krankenhausmortalität [90].

Ein Werkzeug zur Schlaganfallerkennung mit hoher diagnostischer Sicherheit ist notwendig für eine rasche Triage [94]. Werkzeuge wie der Face-Arm-Speech-Test und „Recognition of Stroke in the Emergency Room“ (ROSIER) können die korrekte Diagnose von Schlaganfällen durch das Notambulanzpersonal unterstützen. [58, 95, 96].

Ein Neurologe oder ein Schlaganfallarzt sollen in die Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten einbezogen werden und in der Notambulanz verfügbar sein [97]. Ein Vergleich zwischen der Behandlung durch Neurologen und Nicht-Neurologen im Rahmen von zwei Studien in den USA zeigte, dass Neurologen umfangreichere und kostenintensivere Untersuchungen veranlassten, aber dass ihre Patienten eine niedrigere Krankenhausmortalität und 90-Tages-Mortalität aufwiesen und seltener pflegeabhängig waren [98, 99]. Dies kann allerdings in verschiedenen Ländern anders sein.

Die Reorganisation von Schlaganfallversorgungsstrukturen kann Engpässe und unnötige Transporte im Krankenhaus vermeiden. CT oder MRT sollten in der Nähe der Notfallambulanz verfügbar sein und Schlaganfallpatienten sollten bevorzugt untersucht werden [88]. Neuroradiologen sollten so früh wie möglich involviert werden [88]. In einer finnischen Studie, konnte die Zeit zwischen Einlieferung und Thrombolyse durch Integration des CT-Scanners in die Notfallambulanz anhaltend reduziert werden [92]. Die Thrombolyse sollte im CT-Raum oder in der Nähe zum Scanner gestartet werden. Schließlich sollte die Möglichkeit zu einer Angiografie bestehen.

Schriftlich festgelegte Behandlungsleitfäden sollten vorhanden sein; Zentren die solche Leitfäden verwenden haben höhere Thrombolyseraten [90].

Qualitätssicherungsmaßnahmen können ebenfalls die Zeitverzögerung bei der Akutbehandlung verringern [79, 100]. Zielvorgaben sollten formuliert und überprüft werden, Vorschläge für regionale und nationale Netzwerke wurden kürzlich erarbeitet. Zumindestens die Zeit zwischen Einlieferung und Bildgebung bzw. Behandlung sollte dokumentiert und kontrolliert werden.

Während nur eine Minderheit der Schlaganfallpatienten akut lebensbedrohlich erkrankt ist, haben die meisten Patienten deutliche Normabweichungen physiologischer Parameter oder Begleiterkrankungen. Hinweise auf spätere Komplikationen wie raumfordernde Infarkte, Blutungen, Rezidivinfarkte und medizinische Umstände wie hypertensive Krisen, begleitender Herzinfarkt, Aspirationspneumonie oder kardiale und renale Insuffizienz müssen frühzeitig erkannt werden. Die Schlaganfallschwere sollte durch trainiertes Personal anhand der Schlaganfallskala der National Institutes of Health (NIHSS) erfasst werden [101].

Die Erstuntersuchung sollte umfassen:

- Überwachung von Atmung und Lungenfunktion
- Frühe Zeichen einer Dysphagie, bevorzugt mit einer validierten Erhebungsform [102]
- Abschätzung begleitender Herzerkrankungen
- Bestimmung von Blutdruck (BD) und Herzfrequenz
- Bestimmung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie.

Gleichzeitig sollte Blut für Laboruntersuchungen für klinische Chemie, Glukose, Blutgerinnung und Hämatologie abgenommen und eine venöse Infusionsleitung gelegt werden. Der Anamnese-Schwerpunkt sollte auf Risikofaktoren, kardiale Begleiterkrankungen, Medikamente, Umstände mit einem erhöhten Blutungsrisiko und Hinweise auf schlaganfall-imitierende Erkrankungen gelegt werden. Ergänzende Informationen über Drogenabusus, orale Kontrazeptiva, Infektionen, Verletzungen oder Migräne sind vor allem bei jungen Patienten wichtig.

Stroke Units

Empfehlungen

- Alle Schlaganfallpatienten sollten auf einer Stroke Unit behandelt werden (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, dass Gesundheitssysteme dafür Sorge tragen, dass akute Schlaganfallpatienten bei Notwendigkeit die Möglichkeit einer hochwertigen medizinischen und chirurgischen Versorgung haben (**Klasse III, Stärke B**)
- Die Entwicklung klinischer Netzwerke unter Verwendung von Telemedizin wird empfohlen, um den Zugang zu Schlaganfallexperten zu verbessern (**Klasse II, Stärke B**)

Alle akuten Schlaganfallpatienten benötigen eine spezialisierte, multidisziplinäre Versorgung, wie sie auf einer Stroke Unit angeboten werden kann. Einzelne Patienten benötigen darüber hinaus speziellere Behandlungsverfahren. Gesundheitssysteme müssen durch Investitionen in Infrastrukturen dafür sorgen, dass alle Patienten in den Genuss der Vorteile einer Stroke Unit Behandlung kommen können. Kürzlich publizierte Konsensuspapiere haben die Rolle von primären und übergeordneten Stroke Units definiert [11, 103] (Tabelle 4).

Primäre Schlaganfallzentren sind Zentren mit dem notwendigen Personal, Infrastruktur, Erfahrung und Möglichkeiten zur geeigneten Diagnostik und Therapie der meisten Schlaganfallpatienten. Einige Patienten mit seltenen Krankheiten, komplexen Schlaganfällen oder Beteiligung mehrerer Organsysteme benötigen unter Umständen eine spezialisierte Versorgung und Ressourcen, die an solchen Zentren nicht vorgehalten werden können.

Übergeordnete Schlaganfallzentren sind Zentren, die sowohl die geeignete Diagnostik und Therapie für die meisten Schlaganfallpatienten anbieten, als auch Hochtechnologie-Medizin und chirurgische Versorgung (neue diagnostische und rehabilitative Methoden, spezialisierte Tests, automatisches Monitoring physiologischer Parameter, interventionelle Radiologie, Gefäßchirurgie und Neurochirurgie).

Die Organisation klinischer Netzwerke unter Verwendung von Telemedizin wird empfohlen, um Behandlungsoptionen zu geben, die am Aufnahmekrankenhaus nicht zur Verfügung stehen. Die Gabe von rt-PA auf der Basis telemedizinischer Konsile ist sicher und effektiv [104]. Klinische Netzwerke unter Verwendung von Telemedizin können die Lysequote erhöhen [78, 105] und ein besseres klinisches Outcome erreichen [78].

Stroke Unit Behandlung

Eine aktualisierte systematische Übersicht konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität (ARR 3%), Abhängigkeit (5% Steigerung unabhängig Überlebender) und der Notwendigkeit institutionalisierter Pflege (ARR 2%) für auf Stroke Units behandelten Patienten im Vergleich zu auf Normalstationen behandelten Patienten bestätigen. Alle Arten von Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Schlaganfallätiologie und -schweregrad profitieren von der Stroke Unit Behandlung [59, 106]. Diese Ergebnisse wurden auch in großen Beobachtungsstudien bestätigt [107-109]. Obwohl die Behandlung auf der Stroke Unit kostenintensiver ist als die Behandlung auf einer Normalstation, reduziert sie die stationären Behandlungskosten [110, 111] und ist insgesamt kosteneffektiv [112-115].

Eine Stroke Unit ist ein räumlich abgegrenzter Teil einer Station auf der ausschließlich oder nahezu ausschließlich Schlaganfallpatienten von einem spezialisierten multidisziplinären Team behandelt werden [59]. Die Kerndisziplinen dieses Teams sind Ärzte, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopädie und Sozialarbeiter [116]. Auf regelmäßigen Teamsitzungen sollten für jeden Patienten die individuellen Behandlungspläne festgelegt werden. Aus- und Weiterbildungsprogramme sollten angeboten werden [116]. Typische Bestandteile von Stroke Units sind [116]:

- Medizinische Untersuchung und Diagnostik, inklusive Bildgebung (CT, Magnetresonanztomografie [MRT]), und frühzeitige Erfassung von Pflege- und Rehabilitationsbedarf
- Frühzeitige Behandlung inkl. baldige Mobilisation, Vorbeugung von Komplikationen, Behandlung von Hypoxie, Hyperglykämie, Fieber und Dehydratation

- Frühzeitige und kontinuierliche Rehabilitation durch das multidisziplinäre Therapeutenteam und frühzeitige Bestimmung des Unterstützungsbedarfs nach der Entlassung

Akute Stroke Units nehmen Patienten in der Schlaganfallakutphase auf und behandeln sie für wenige Tage. Rehabilitations-Stroke Units nehmen die Patienten 1-2 Wochen nach dem Akutereignis auf und führen die Rehabilitation falls notwendig für mehrere Wochen durch. Die meiste Evidenz für die Wirksamkeit der Stroke Units bezieht sich auf übergeordnete und Rehabilitations-Stroke Units [59, 117]. Mobile Stroke Teams, die die Schlaganfallbehandlung und –rehabilitation auf verschiedenen Stationen anbieten, beeinflussen vermutlich nicht das Outcome und können nicht empfohlen werden [118]. Solche Teams wurden gewöhnlich in Krankenhäusern ohne Stroke Unit eingerichtet.

Die Stroke Unit sollte groß genug sein, um die spezialisierte multidisziplinäre Behandlung während der gesamten Krankenhausphase anbieten zu können. Kleinere Krankenhäuser können dies mit einer Station erreichen, größere Häuser benötigen unter Umständen getrennte Einheiten für Akut- und Rehabilitationsbehandlung.

Diagnostik

Bildgebung

Empfehlungen

- Bei Patienten mit Verdacht auf eine TIA oder einen Schlaganfall wird ein dringliches CT (**Klasse I**) oder alternativ ein MRT (**Klasse II**) empfohlen (**Stärke A**)
- Wenn eine MRT durchgeführt wird, sollten diffusionsgewichtete Sequenzen und eine T2*-gewichtete Sequenz Bestandteil des Protokolls sein (**Klasse II, Stärke A**)
- Bei Patienten mit TIA, leichtem Schlaganfall oder rascher Symptombesserung wird eine umgehende Diagnostik inklusive Gefäßdiagnostik (Ultraschall, CTA oder MRA) empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)

Die Bildgebung des Gehirns und der hirnversorgenden Gefäße ist entscheidend für die Behandlung von TIA und Schlaganfallpatienten. Nur mittels Bildgebung kann zwischen Hirninfarkt und Hirnblutung differenziert werden, auch liefert sie häufig Informationen über die Schlaganfallätiologie. Sie ermöglicht die Differenzierung zwischen irreversibel geschädigtem und potentiell rettbarem Hirngewebe, beeinflusst so direkt die Notfallbehandlung und ermöglicht die frühzeitige Abschätzung des Endergebnisses. Mittels Gefäßdiagnostik können Lokalisation, Ursache und Ausmaß von Gefäßveränderungen bestimmt werden und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko identifiziert werden.

Allgemeine Behandlungsprinzipien

Schlaganfallpatienten sollten bevorzugt vor anderen Patienten bildgebend untersucht werden, da Zeit entscheidend ist. Bei Patienten mit vermuteter TIA oder Schlaganfall, muss direkt nach der Aufnahme eine medizinische und neurologische Untersuchung gefolgt von der zerebralen Bildgebung erfolgen. Die Untersuchung von TIA-Patienten ist ebenfalls dringlich, da bis zu 10% dieser Patienten in den folgenden 48 Stunden einen Schlaganfall erleiden. Der unmittelbare Zugang zur Bildgebung wird durch eine Vorankündigung des Schlaganfallpatienten durch die Leitstelle und durch eine gute

Zusammenarbeit zwischen Schlaganfallzentren und (Neuro)radiologie erleichtert. Die Bildgebungsmodalität muss sensitiv und spezifisch bei der Diagnose von Schlaganfallzeichen sein, insbesondere in der Akutphase. Sie sollte zuverlässige Bilder liefern, und sollte bei akuten Schlaganfallpatienten durchführbar sein. Eine rasche, fokussierte neurologische Untersuchung ist aus differentialdiagnostischen Erwägungen, zur Abschätzung des Risikos einer raschen Verschlechterung und zur Koordination von Diagnostik und Therapie unumgänglich. Anamnese und klinische Untersuchung sind wichtig für die Entscheidung über die Art der Bildgebung. Außerdem muss der Zustand des Patienten bei dieser Entscheidung berücksichtigt werden [119]; beispielsweise sind bis zu 45% mit schwerem Schlaganfall nicht für eine akute MRT-Untersuchung geeignet [120, 121].

Bildgebung bei Patienten mit akutem Schlaganfall

Patienten, die innerhalb von drei Stunden nach Schlaganfallbeginn aufgenommen werden, sind Kandidaten für eine intravenöse Thrombolysetherapie [122]; Eine CT vor einer Routine-Thrombolyse ist zumeist ausreichend. Patienten, die in einem späteren Zeitfenster eintreffen, können für klinische Studien in Frage kommen, die Reperusionsstrategien in erweiterten Zeitfenstern oder andere experimentelle Therapieansätze untersuchen. Die Standard-CT ist verbreitet verfügbar, identifiziert viele Schlaganfall-Differentialdiagnosen und differenziert sicher zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall innerhalb der ersten 5-7 Tage [123-125]. Das unmittelbar durchgeführte CT ist die bei weitem kosteneffektivste Bildgebungsstrategie beim akuten Schlaganfall [126], allerdings ist sie nicht sensitiv für alte Blutungen. Insgesamt ist die CT weniger sensitiv aber vergleichbar spezifisch wie die MRT für frühzeitige ischämische Veränderungen. Zwei Drittel der Patienten mit schwerem Schlaganfall haben sichtbare ischämische Gewebsveränderungen innerhalb der ersten Stunden [127-131], aber weniger als 50% der Patienten mit leichtem Schlaganfall haben frühe CT-Veränderungen, insbesondere nicht in den ersten Stunden [132]. Ein systematisches Training bei der Identifizierung von Infarktfrühzeichen [130, 133, 134], und die Verwendung von Scoringsystemen [129] verbessern die Erkennung von Infarktfrühzeichen im CT.

Infarktfrühzeichen im CT bei Hirninfarkten umfassen eine Abschwächung der Röntgenstrahlabsorption mit geringer Hypodensität, Gewebeschwellung mit

Verkleinerung der Sulci und hyperdense Gefäßzeichen, die mit hoher Sensitivität das Vorhandensein von intraluminalen Thromben anzeigen [135]. Die CT ist hochspezifisch bei der Identifizierung von Infarktfrühzeichen [127, 136, 137]. Das Vorhandensein von Infarktfrühzeichen sollte nicht zum Ausschluss von Patienten von einer Thrombolysetherapie führen, auch wenn Patienten mit Frühzeichen in mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums weniger von der Thrombolyse profitieren [122, 129, 130, 138, 139].

Einige Zentren ziehen die MRT für die Primäruntersuchung akuter Schlaganfallpatienten vor. Die MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) hat den Vorteil der höheren Sensitivität bei der Diagnostik früher Gewebeischämie als die CT. Diese höhere Sensitivität ist vor allem hilfreich bei der Diagnostik von Infarkten in der hinteren Zirkulation, von Lakunen oder kleinen kortikalen Infarkten. Die MRT kann auch kleine und alte Blutungen mit T2* (Gradientenecho) Sequenzen nachweisen [140]. Allerdings kann die DWI auch bei Patienten mit definitivem Schlaganfall negativ sein [141]. Die eingeschränkte Wasserdiffusion in der DWI, gemessen mit dem „apparenten Diffusionskoeffizienten“ (ADC), ist nicht 100%ig spezifisch für einen ischämischen Gewebeschaden. Obwohl Hirnanteile mit einem pathologischen Signal auf DWI-Sequenzen häufig einen definitiven Infarkt entwickeln, können sich solche Areale auch erholen. Das weist darauf hin, dass eine DWI-Läsion nicht sicher einen irreversiblen Gewebeschaden anzeigen muss [142, 143]. Krampfanfälle können klinisch ein Schlaganfallsyndrom imitieren und können sich im MRT mit ähnlichen DWI-Veränderungen wie ein Schlaganfall zeigen. Gewebe mit erniedrigten ADC-Werten kann irreversibel geschädigt sein, allerdings konnte bisher kein Schwellenwert identifiziert werden, der sicher zwischen abgestorbenem und noch lebensfähigem Gewebe trennt [144, 145]. Andere MRT-Sequenzen (T2, FLAIR, T1) sind weniger sensitiv bei der Frühdiagnostik des akuten Hirninfarktes.

Die MRT ist insbesondere wichtig bei akuten Schlaganfallpatienten mit ungewöhnlichen Symptomkonstellationen, seltenen Ätiologien und bei denen die CT den sicheren Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen nicht sicher ermöglicht. Wenn eine arterielle Dissektion vermutet wird, ist eine MRT mit fettunterdrückten T1-gewichteten Sequenzen notwendig, um das Gefäßwandhämatom nachzuweisen.

Die MRT ist weniger geeignet für unruhige Patienten, oder für Patienten die erbrechen oder aspirationsgefährdet sind. Das Aspirationsrisiko ist erhöht bei einer Vielzahl von Patienten mit verringerten Schutzreflexen.

Perfusionsbildgebung mit CT oder MRT und Angiografien können bei einzelnen Patienten mit Schlaganfall (z.B. unklarem oder erweitertem Zeitfenster) bei der Entscheidung zur Thrombolyse helfen, auch wenn bisher unklar ist, welches Perfusionsmuster mehr oder weniger für eine Thrombolysetherapie geeignet ist [146-149]. Selektierte Patienten mit einem intrakraniellen Arterienverschluss können Kandidaten für eine lokale Lysetherapie sein, allerdings wird dies nur von geringer Evidenz gestützt [150, 151]. Patienten mit einem kombinierten Verschluss von A. carotis interna (ACI) und A. cerebri media (ACM) haben eine geringere Chancen von der systemischen Thrombolysetherapie zu profitieren als Patienten mit einem isolierten ACM-Verschluss [152]. Bei Patienten mit einem ACM-Hauptstammverschluss finden sich häufig relevante Pathologien im Bereich der extrakraniellen ACI [153, 154].

Ein Mismatch zwischen dem Volumen des Hirngewebes mit kritischer Hypoperfusion (das sich nach einer Rekanalisation erholen kann) und dem Volumen zwischen infarziertem Hirngewebe (das sich nicht mehr erholen kann) kann mit der MRT Diffusion/Perfusion mit mäßiger Reliabilität nachgewiesen werden [155]. Es handelt sich hierbei um eine noch nicht bewiesene Strategie zur Selektion für eine Thrombolysetherapie bis zu 9 Stunden [156]. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen über die optimale Methode zur Festlegung des irreversiblen Hirnschadens und zur Definition der kritischen Hirnperfusion [146, 149, 157]. Die Quantifizierung der MR-Perfusion ist schwierig [158], und es gibt große Schwankungen des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Perfusionsparametern und klinischem oder radiologischem Outcome [146]. Die Verringerung des zerebralen Blutflusses im CT ist verbunden mit einem nachfolgenden Gewebeschaden [147, 148], aber der therapeutische Wert der CT-Perfusionsbildgebung ist noch nicht bewiesen. Auch wenn eine Infarktausdehnung bei der Mehrzahl der Patienten mit Mismatch festzustellen ist, so kommt dies auch in bis zu 50% der Patienten ohne Mismatch vor, die somit ebenfalls von Strategien zur Geweberettung profitieren könnten [149, 159]. Therapieverfahren, die auf dem Mismatch zwischen Bildgebung und klinischem Symptombild basieren, habe

unterschiedliche Resultate gezeigt [160, 161]. Insgesamt können daher weder die Perfusionsbildgebung mit CT oder MRT, noch Mismatch-Konzepte für die Routinebehandlung von Schlaganfallpatienten empfohlen werden.

Mikroblutungen auf T2* Bildern können bei bis zu 60% der Patienten mit intrakraniellen Blutungen gefunden werden. Sie sind häufiger bei älteren Patienten, Hypertonie und Diabetes, Leukoenzephalopathie, Lakunen und Amyloidangiopathie [162]. Die Inzidenz symptomatischer intrakranieller Blutungen nach Thrombolysetherapie war nicht erhöht bei Patienten, die auf initial angefertigten T2*-Bildern Mikroblutungen zeigten [163].

Eine Gefäßbildgebung sollte rasch erfolgen, um Patienten mit hochgradigen Gefäßstenosen zu identifizieren, die von einer Endarteriektomie oder Angioplastie profitieren können. Karotisstenosen können mit nicht invasiver Bildgebung wie farbkodierter Duplexsonografie der extra- und intrakraniellen Arterien, CT-Angiografie (CTA) oder kontrastunterstützter MR-Angiografie (CE-MRA) dargestellt werden. Diese Verfahren sind verbreitet verfügbar und relativ risikoarm, wohingegen die intraarterielle Katheterangiografie bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen mit einem 1-3%igem Schlaganfallrisiko assoziiert ist [164, 165]. Nichts desto trotz kann die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) unter bestimmten Umständen noch indiziert sein, z.B. wenn die anderen Verfahren inkonklusiv waren. Systematische Reviews und Metaanalysen individueller Patientendaten deuten an, dass die CE-MRA das sensitivste und spezifischste nicht-invasive Verfahren zum Nachweis von Karotisstenosen ist, gefolgt von Doppler-Sonografie und CTA, wohingegen die nicht-kontrastangehobene MRA am wenigsten verlässlich scheint [166, 167].

Einige Daten deuten an, dass vertebrobasiläre TIAs und leichte Schlaganfälle mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden sind [168]. Ultraschalluntersuchungen der extrakraniellen Segmente der Arteria vertebralis sind aussagekräftig, die der intrakraniellen Vertebralisabschnitte jedoch nur wenig spezifisch. Einige Studien deuten an, dass CE-MRA und CTA besser zur Diagnostik der intrakraniellen Aa. vertebrales und der A. basilaris geeignet sind [169]. Im Gegensatz zu anderen Modalitäten ist der Ultraschall allerdings schnell, nicht invasiv, ortsungebunden und kann beliebig oft wiederholt werden; er kann daher auch bei Patienten mit

Kontraindikationen für CTA und MRA angewandt werden [154]. Allerdings liefern Ultraschalluntersuchungen häufig nur eingeschränkte Informationen, sind untersucherabhängig und benötigen ein hohes Maß an Erfahrung. Transkranieller Doppler (TCD) ist zwar hilfreich bei der Untersuchung der großen Äste des Circulus arteriosus Willisii, aber 7% bis 20% der akuten Schlaganfallpatienten, insbesondere ältere Patienten, haben kein ausreichendes Schallfenster [170, 171]. Dieses Problem kann durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln erheblich reduziert werden, die zusätzlich die Durchführung von Perfusionsstudien [172-174], sowie ein kontinuierliches Monitoring der zerebrovaskulären Reaktivität ermöglichen [175]. Die Kombination von Ultraschalltechniken und MRA erzielt der DSA vergleichbare Ergebnisse [176]. Die zerebrale Vasoreaktivität ist bei Patienten mit extrakraniellen Gefäßverschlüssen (vor allem der A. carotis) und inadäquatem Kollateralkreislauf verringert; bei diesen Patienten ist das Rezidivrisiko signifikant erhöht [177, 178]. TCD ist die einzige Technik, mit der intravasale Embolien nachgewiesen werden können [179]. Diese treten vor allem bei Patienten mit makroangiopathischen Läsionen auf. Bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen sind sie ein unabhängiger Risikofaktor für frühe Schlaganfall- und TIA-Rezidive [180], und wurden als Surrogat-Parameter für die Evaluation der Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern verwendet [181]. Der Nachweis von Mikrobläschen („Microbubbles“) im TCD kann zur Diagnose eines kardialen Rechts-Links-Shuntes verwendet werden, der meistens auf einem persistierenden offenen Foramen ovale (OFO) beruht [182].

Bildgebung bei Patienten mit TIA, nicht behinderndem Schlaganfall oder spontaner Remission

Patienten nach einer TIA haben ein hohes Risiko eines frühen Schlaganfallrezidivs (bis zu 10% in den ersten 48 Stunden) [183]. Daher müssen sie rasch untersucht werden, um Begleiterkrankungen und aktive Risikofaktoren zu behandeln sowie um behandelbare Ursachen wie z.B. Karotisstenosen oder andere Emboliequellen auszuschalten. Eine vaskuläre Diagnostik ist besonders bei Patienten nach TIA oder leichtem Schlaganfall wichtig. Unmittelbar eingeleitete präventive Maßnahmen reduzieren das Schlaganfallrisiko, Behinderung und Mortalität [83, 184]. Einfache

Scores können verwendet werden, um Patienten mit erhöhtem Risiko zu identifizieren [183]. Patienten mit leichtem Schlaganfall und rascher Symptombesserung haben ebenfalls ein hohes frühes Rezidivrisiko [56].

Viele Krankheitsentitäten können sich in Form eines flüchtigen neurologischen Defizits präsentieren und müssen von einer TIA differenziert werden. Die CCT erkennt zuverlässig einige Differenzialdiagnosen (z.B. intrazerebrale Blutung, Subduralhämatom, Hirntumoren), andere können nur mit MRT diagnostiziert werden (z.B. multiple Sklerose, Enzephalitiden, hypoxischer Hirnschaden), während wieder andere (z.B. metabolische Entgleisungen) gar nicht sichtbar sind. Intrakranielle Blutungen sind selten Ursache eines TIA-Syndroms. 20-50% aller TIA-Patienten haben akute ischämische Läsionen in der DWI-MRT [141, 185, 186]. Diese Patienten haben ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko [186]. Bisher gibt es allerdings keine Hinweise, dass Hochrisiko-Patienten durch solche DWI-Veränderungen besser als durch klinische Risikoscores identifiziert werden können [187]. Das Risiko eines behindernden Schlaganfallrezidivs ist bei TIA-Patienten mit Nachweis eines Infarktes im CT erhöht [188]. Die Fähigkeit der DWI-MRT kleine ischämische Läsionen nachzuweisen, kann besonders bei Patienten hilfreich sein, die sich erst spät oder mit mildem Schlaganfall vorstellen, weil sich hier die Diagnose allein aufgrund klinischer Symptome schwierig darstellen kann [131]. T2*-Sequenzen sind die einzige zuverlässige Methode Blutungsreste zu identifizieren, wenn das Blut auf dem CT nicht mehr sichtbar ist [140].

Weitere Diagnostik

Empfehlungen

- Bei Patienten wird akutem Schlaganfall oder TIA ist die frühzeitige allgemeinmedizinische und neurologische Untersuchung und die Kontrolle physiologischer Parameter, sowie routinemäßige Laboruntersuchungen empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Für alle Schlaganfall- und TIA-Patienten werden Laboruntersuchungen empfohlen, die in Tabelle 3 und 5 aufgeführt sind

- Es wird empfohlen, dass alle Schlaganfall und TIA-Patienten ein 12-Kanal EKG erhalten. Auch wird ein kontinuierliches EKG-Monitoring für Schlaganfall- und TIA Patienten empfohlen **(Klasse I, Stärke A)**
- Bei Schlaganfall- und TIA-Patienten, die sich in der Post-Akutphase vorstellen, ist ein Langzeit-EKG empfohlen, wenn Herzrhythmusstörungen vermutet werden oder keine andere Schlaganfallursache gefunden werden kann **(Klasse I, Stärke A)**
- Eine Echokardiografie ist für selektierte Patienten empfohlen **(Klasse III, Stärke B)**

Kardiale Diagnostik

Kardiale und EKG-Abnormalitäten sind häufig bei akuten Schlaganfallpatienten [189]. Besonders häufig sind QTc-Zeit-Verlängerungen, ST-Senkungen, und T-Negativierungen, vor allem wenn die Inselrinde betroffen ist [190, 191]. Daher sollten alle Schlaganfall und TIA-Patienten ein 12-Kanal-EKG erhalten.

Kardiales Monitoring sollte routinemäßig nach einem akuten zerebrovaskulären Ereignis durchgeführt werden, um nach schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen zu suchen. Es ist unklar, ob ein kontinuierliches EKG-Monitoring gleichwertig mit einem 24-Std-Langzeit-EKG ist, um Vorhofflimmern (VHF) bei akuten Schlaganfallpatienten nachzuweisen. Neue Software erlaubt die Auswertung der Monitordaten analog zum Langzeit-EKG. Das Langzeit-EKG ist dem Routine-EKG zur Detektion von VHF überlegen [192]; allerdings können serielle 12-Kanal-EKGs auf einer Stroke Unit ausreichen, um ein intermittierendes VHF zu dokumentieren [193]. Ein kürzlich publizierter systematischer Review ergab, dass neues VHF mittels Langzeit-EKG bei 4,6% aller Patienten mit kürzlichem Hirninfarkt oder TIA gefunden wurde, unabhängig von Ausgangs-EKG und klinischem Befund [194]. Eine Verlängerung der Monitoringdauer und Beschränkung der Untersuchung auf Patienten mit nicht-lakunärem Schlaganfall, kann die Nachweisrate erhöhen [195].

Mittels Echokardiografie können viele verschiedene Schlaganfallursachen aufgezeigt werden [196]. Kontroversen über die Indikationen und die Methode der Echokardiografie bei Schlaganfall- und TIA-Patienten bestehen nach wie vor. Die transösophageale Echokardiografie (TEE) soll gegenüber der transthorakalen

Echokardiografie (TTE) überlegen sein, potentielle kardial Emboliequellen zu finden [197], unabhängig vom Alter des Patienten [198].

Echokardiografie ist vor allem indiziert bei Patienten mit:

- Hinweisen auf kardiale Erkrankungen in der Anamnese, der klinischen Untersuchung oder im EKG
- Vermutete kardiale Emboliequelle (z.B. Ischämien in verschiedenen zerebralen oder systemischen Territorien)
- Vermutete Aortenerkrankung
- Vermutete paradoxe Embolie
- keine andere Schlaganfallursache erkennbar.

Die TTE ist ausreichend zur Untersuchung wandständiger Thromben, vor allem in der Spitze des linken Ventrikels. Sie hat eine über 90%ige Sensitivität und Spezifität zur Detektion von intraventrikulären Thromben nach Herzinfarkt [199]. Die TEE ist der TTE überlegen bei der Untersuchung des Aortenbogens, des linken Vorhofs und des Vorhofseptums [196]. Sie erlaubt darüber hinaus auch eine Risikostratifizierung künftiger thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF [200].

Die Bedeutung des kardialen CT oder MRT zur Detektion kardialer Emboliequellen wurde noch nicht systematisch untersucht.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen, die während der Akutbehandlung notwendig sind, sind in Tabelle 3 aufgelistet. Folgeuntersuchungen sind von dem Schlaganfalltyp und der vermuteten Ätiologie abhängig und in Tabelle 5 aufgeführt.

Primärprävention

Das Ziel der Primärprävention ist die Reduktion des Schlaganfallrisikos von asymptomatischen Individuen. Relatives Risiko (RR), absolutes Risiko (AR), Odds Ratio (OR), „number needed to treat“ (NNT), um ein schwerwiegendes vaskuläres Ereignis pro Jahr zu verhindern, und „number needed to harm“ (NNH), um eine schwerwiegende Komplikation pro Jahr zu erzeugen, sind für verschiedene klinische Szenarien in den Tabellen 6 bis 8 angegeben.

Management vaskulärer Risikofaktoren

Empfehlungen

- Der arterielle Blutdruck sollte regelmäßig kontrolliert werden. Es wird empfohlen, erhöhte Blutdruckwerte durch Modifikation der Lebensgewohnheiten und eine individualisierte Pharmakotherapie zu reduzieren (**Klasse I, Stärke A**) mit dem Ziel normaler Blutdruckwerte von 120/80 mmHg (**Klasse IV, GCP**). Für Patienten mit grenzwertig hohen Blutdruckwerten (120-139/80-90 mmHg) mit Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz ist eine medikamentöse Therapie indiziert (**Klasse 1, Stärke A**)
- Der Blutzucker sollte regelmäßig kontrolliert werden. Es wird empfohlen einen Diabetes mellitus durch Änderungen der Lebensgewohnheiten und eine individualisierte Pharmakotherapie zu behandeln (**Klasse IV, Stärke C**). Bei Diabetikern sollte ein erhöhter Blutdruck intensiv behandelt werden (**Klasse I, Stärke A**) mit dem Ziel von Werten unter 130/80 mmHg (**Klasse IV, Stärke C**). Wenn möglich, sollte die Behandlung einen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer oder einen Angiotensin Rezeptor Antagonisten umfassen (**Klasse I, Stärke A**)
- Der Cholesterinspiegel sollte regelmäßig kontrolliert werden. Es ist empfohlen erhöhte Cholesterinwerte (z.B. LDL >150mg/dl) durch Änderungen der Lebensgewohnheiten (**Klasse IV, Stärke C**) und ein Statin (**Klasse I, Stärke A**) zu behandeln
- Es wird empfohlen Zigarettenrauchen zu beenden (**Klasse III, Stärke B**)

- Es wird empfohlen, übermäßigen Alkoholgebrauch zu beenden (**Klasse III, Stärke B**)
- Regelmäßige körperliche Aktivität wird empfohlen (**Klasse III, Stärke B**)
- Eine salzarme Diät mit hohem Anteil gesättigter Fettsäuren, viel Obst und Gemüse, und Ballaststoffen wird empfohlen (**Klasse III, Stärke B**)
- Individuen mit einem erhöhten Body-Mass-Index wird eine gewichtsreduzierende Diät empfohlen (**Klasse III, Stärke B**)
- Antioxidierende Vitamine werden nicht empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Eine Hormonersatztherapie wird nicht zur Schlaganfallprimärprävention empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)

Ein gesunder Lebensstil, inkl. Nicht-Rauchen, normalem Körpergewicht, allenfalls mäßigem Alkoholgenuss, regelmäßiger körperlicher Aktivität und einer gesunden Ernährung, ist mit einer Reduktion des Hirninfarkttrisikos verbunden (RR 0,29; 95%CI 0,14-0,63) [201].

Arterielle Hypertonie

Ein erhöhter Blutdruck (> 120/80 mmHg) ist ohne Hinweis auf einen Schwellenwert direkt mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Erkrankungen und Todesfälle assoziiert [202]. Die Reduktion des BD reduziert nachhaltig das Schlaganfall- und Herzinfarkttrisiko, abhängig vom Ausmaß der Reduktion [203-205]. Der Blutdruck sollte auf Werte von 140/85 mmHg oder darunter gesenkt werden [206]; die antihypertensive Therapie bei Diabetikern sollte konsequenter sein (siehe unten) [207]. Eine Kombination von wenigstens zwei Antihypertensiva ist üblicherweise nötig, um dieses Ziel zu erreichen.

Die meisten Vergleichsstudien verschiedener Medikamente deuten keine Überlegenheit einer bestimmten Substanzgruppe an [203, 204, 208]. Allerdings zeigte die LIFE Studie eine Überlegenheit des Angiotensinrezeptorantagonisten Losartan im Vergleich zum Betablocker Atenolol bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie (NNT zur Vermeidung eines Schlaganfalls 270) [209, 210]. Ähnlich fand die ALLHAT studie eine Überlegenheit von Chlorthalidon im Vergleich zu Amlodipin und Lisinopril [211]. Betablocker können nach wie vor zur antihypertensiven Therapie in Erwägung gezogen werden [206]. Die Behandlung der

isolierten systolischen Hypertonie (RR_{sys} >140mmHG und RR_{dias} <90mmHg) bei älteren Patienten ist von Vorteil [204, 212].

Diabetes mellitus

Es gibt keinen wissenschaftlichen Beweis, dass eine verbesserte Blutzuckerkontrolle das Schlaganfallrisiko reduziert [213]. Bei Diabetikern sollte der Blutdruck unter 130/80 mmHg liegen [207]. Die Behandlung mit einem Statin reduziert das vaskuläre Risiko, auch für Schlaganfälle [214-216].

Hyperlipidämie

Ein Review über 26 Statin-Studien mit 95.000 Patienten zeigte, dass die Schlaganfallinzidenz von 3,4% auf 2,7% reduziert wurde [217]. Dieser Effekt beruht hauptsächlich auf der Verringerung nicht-tödlicher Schlaganfälle von 2,7% auf 2,1%. Der Review beinhaltet die 'Heart Protection Study', die z.T. eine Sekundärpräventionsstudie war [218]. In dieser Studie betrug das jährliche Risiko einer statin-induzierten Myopathie 1:10.000 [218]. Es existieren keine Daten, die einen präventiven Effekt einer Statintherapie bei Patienten mit einem Low-Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin von unter 150 mg/dl zeigen.

Zigarettenrauchen

Beobachtungsstudien zeigten, dass Zigarettenrauchen ein unabhängiger Risikofaktor für einen Hirninfarkt ist [219], sowohl bei Männern als auch bei Frauen [220-224]. Auch Passiv-Rauchen ist möglicherweise mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden [225]. Eine Metaanalyse von 22 Studien zeigte, dass Rauchen das Hirninfarktrisiko verdoppelt [226]. Individuen, die das Rauchen beenden reduzieren dieses Risiko um 50% [221]. Das Einrichten von rauchfreien Arbeitsplätzen würde deutliche gesundheitsökonomische Vorteile bringen [227].

Alkoholabusus

Übermäßiger Alkoholgenuss (>60 g/Tag) erhöht das Schlaganfallrisiko (RR 1,69; 95%CI 1,34-2,15) und das Risiko von Hirnblutungen (RR 2,18; 95%CI 1,48-3,20). Im Gegensatz dazu ist geringer Alkoholgenuss (<12 g/Tag) mit einer Reduktion des allgemeinen Schlaganfall- (RR 0,83; 95%CI 0,75-0,91) und ischämischen Infarktrisikos (RR 0,80; 95%CI 0,67-0,96) verbunden. Mäßiger Alkoholgenuss (12–24

g/Tag) reduziert das Hirninfarktrisiko (RR 0,72; 95%CI 0,57-0,91) [228]. Das Trinken von Rotwein ist im Vergleich zu anderen Alkoholika mit dem niedrigsten Risiko verbunden [229]. Eine Erhöhung des Blutdrucks scheint ein wesentlicher kausaler Link zwischen Alkoholgenuss und Schlaganfallrisiko zu sein [230].

Bewegungsmangel

In einer Metaanalyse von Fall- und Fall-Kontrollstudien hatten körperlich aktive Menschen ein geringeres Schlaganfalls- und Sterblichkeitsrisiko als körperlich inaktive (RR 0,73; 95%CI 0,67-0,79). Vergleichbar hatten mäßig aktive Menschen ein geringeres Schlaganfallrisiko als inaktive Menschen (RR 0,80; 95%CI 0,74-0,86) [231]. Dieser Zusammenhang ist zumindest teilweise durch positive Effekte für Körpergewicht, Blutdruck, Cholesterinwerte und Glukosestoffwechsel vermittelt. Freizeitsport (2 bis 5 Stunden pro Woche) ist unabhängig mit einer Verringerung der Schlaganfallschwere und besserem Outcome verbunden [232].

Diät

Obst, Gemüse und fischreiche Kost

In Beobachtungsstudien war eine hoher Obst- und Gemüseanteil an der Ernährung mit einem verringerten Schlaganfallrisiko verbunden (RR 0,96; 95%CI 0,93-1,00) [233]. Das Hirninfarktrisiko war niedriger für Menschen, die wenigstens einmal im Monat Fisch essen (RR 0,69; 95%CI 0,48–0,99) [234]. Ballaststoffreiche Nahrung ist mit einem geringeren Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (OR 0,79; 95%CI 0,73-0,85) aber nicht für Schlaganfälle verbunden [235]. Eine gesteigerte Calciumaufnahme war in einer japanischen Population mit einer niedrigeren Schlaganfallmortalität assoziiert [236]. In einer weiteren Studie konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Fett oder Cholesterin und dem Schlaganfallrisiko von Männern gezeigt werden [237].

In einer randomisierten kontrollierten Studie bei Frauen, reduzierten diätetische Maßnahmen die Inzidenz koronarer Ereignisse und Schlaganfälle nicht, trotz einer 8,2%igen Reduktion der Fettaufnahme und einer Erhöhung des Anteils von Ballaststoffen, Obst und Gemüse [238].

Körpergewicht

Ein hoher Body-Mass-Index (BMI ≥ 25) ist bei Männern [239] und Frauen [240] mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden, hauptsächlich wegen der Komorbidität mit arterieller Hypertonie und Diabetes. Die abdominelle Adipositas ist ein Schlaganfallrisikofaktor bei Männern aber nicht bei Frauen [241]. Obwohl eine Gewichtsreduktion den Blutdruck reduziert [242], ist damit keine Verringerung des Schlaganfallrisikos verbunden [243].

Vitamine

Eine niedrige Vitamin D Zufuhr ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden [244], aber die Nahrungsergänzung mit Calcium und Vitamin D reduziert das Schlaganfallrisiko nicht [245]. Nahrungsergänzungen mit Tocopherol oder Beta-Karotin verringern das Schlaganfallrisiko nicht [246]. Eine Metaanalyse der Studien zur Nahrungsergänzung mit Vitamin E zeigte, dass dies bei höheren Dosen (≥ 400 IU/d) mit einer erhöhten Mortalität verbunden sein kann [247].

Hohe Homocysteinwerte sind mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden (OR 1,19; 95%CI 1,05 – 1,31) [248]. Seit von der US Food and Drug Administration (FDA) eine Anreicherung von Getreideprodukten mit Folsäure empfohlen wird, hat im Vergleich zu Ländern ohne Anreicherung die Schlaganfallmortalität abgenommen [249]. Eine Metaanalyse folgert, dass Folsäure-Zufuhr das Schlaganfallrisiko senken kann (RR 0,82; 95%CI 0,68-1,00) [250]; der Vorteil war am stärksten ausgeprägt bei Studien mit langfristiger Behandlung, größerer Homocystein-Senkung oder in Ländern ohne Anreicherung von Getreideprodukten.

Postmenopausale Östrogensatztherapie

Die Schlaganfallinzidenz bei Frauen steigt nach der Menopause rasch an. Nichts desto trotz fand sich einer 16-jährigen Studie bei 59.337 postmenopausalen Frauen der britischen ‚Nurses‘ Health Study‘ nur ein schwacher Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko und Östrogensatz [251]. Der HERS II Studie zufolge, war eine Hormonersatztherapie bei gesunden Frauen mit einer Erhöhung des Hirninfarkttrisikos verbunden [252]. Auch ein systematischer Cochrane-Review [253] fand eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos durch eine Hormonersatztherapie (RR 1,44; 95%CI 1,10-1,89). Eine Analyse der ‚Women's Health Initiative‘ legt nahe, dass

das Schlaganfallrisiko durch die Hormonersatztherapie nur bei mehrjähriger Anwendung (>5Jahre) erhöht ist (RR 1,32; 95%CI 1,12-1,56) [254, 255].

Antithrombotische Therapie

Empfehlungen

- Niedrig-dosiertes Aspirin ist für über 45jährige Frauen ohne erhöhtes Risiko einer intrazerebralen Blutung und mit guter gastrointestinaler Verträglichkeit empfohlen; allerdings ist der Effekt sehr klein (**Klasse I, Stärke A**)
- Es ist empfohlen, niedrig-dosiertes Aspirin für Männer für die Primärprävention von Herzinfarkten in Erwägung zu ziehen; allerdings wird dadurch das Hirninfarktrisiko nicht verringert (**Klasse I, Stärke A**)
- Andere Thrombozytenaggregationshemmer als Aspirin werden nicht für die Primärprävention des Schlaganfalls empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Aspirin kann empfohlen werden für unter 65jährige Patienten mit nicht-valvulärem VHF ohne vaskuläre Risikofaktoren (**Klasse I, Stärke A**)
- Wenn nicht kontraindiziert, wird entweder Aspirin oder eine orale Antikoagulation (Zielbereich der International normalized Ratio [INR] 2,0-3,0) für Patienten mit nicht-valvulärem VHF zwischen 65-75 Jahren und ohne vaskuläre Risikofaktoren empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Wenn nicht kontraindiziert, wird eine orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0) empfohlen für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern über 75 Jahren, oder für jüngere Patienten mit Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Dysfunktion oder Diabetes mellitus (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, dass Patienten mit VHF die nicht antikoaguliert werden können mit Aspirin behandelt werden (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, dass Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz langfristig antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR in Abhängigkeit vom Klappentyp, aber nicht unter 2,0–3,0 (**Klasse II, Stärke B**)

- **Niedrig-dosiertes Aspirin wird für Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose >50% empfohlen, um das allgemeine vaskuläre Risiko zu reduzieren (Klasse II, Stärke B)**

Individuen mit niedrigem Risiko

Sechs große randomisierte Studien haben den Benefit von Aspirin für die Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen und Männern untersucht (47.293 mit Aspirin, 45.580 Kontrollpatienten) mit einem mittleren Alter von 64,4 Jahren [256-261]. Aspirin reduzierte die Rate kardiovaskulärer Ereignisse, aber nicht das Schlaganfallrisiko oder die Mortalität [262]. Bei Frauen verringert Aspirin das allgemeine Schlaganfallrisiko (OR 0,83; 95%CI 0,0-0,7) und das Risiko ischämischer Schlaganfälle (OR 0,76; 95%CI 0,63-0,93) [263]. In einer anderen Studie bei 39.876 gesunden, wenigstens 45 Jahre alten Frauen reduzierte Aspirin ebenfalls das Schlaganfall- (RR 0,83; 95%CI 0,69-0,99) und Hirninfarktrisiko (RR 0,76; 95%CI 0,63-0,93), bedingte aber einen nicht-signifikanten Anstieg intrazerebraler Blutungen über 10 Jahre. Aspirin reduzierte nicht das Risiko für Herzinfarkte oder kardiovaskuläre Todesfälle [264]. Es gibt bisher keine Daten zur Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer in der Primärprävention von Individuen mit niedrigem vaskulären Risiko.

Individuen mit vaskulären Risikofaktoren

Eine systematische Übersichtsarbeit der randomisierten Studien zum Vergleich antithrombotischer Substanzen mit Placebo bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck ohne vorherige kardiovaskuläre Ereignisse zeigte, dass ASS weder das Schlaganfallrisiko noch das gesamte kardiovaskuläre Risiko senkte [263]. In der CHARISMA Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), war die Kombination von Aspirin und Clopidogrel weniger effektiv als Aspirin alleine in der Primärpräventions-Subgruppe mit multiplen vaskulären Risikofaktoren [265].

Arteriosklerose der großen Gefäße

Patienten mit arteriosklerotischer Makroangiopathie haben ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskuläre Todesfälle. Aspirin reduziert das

Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose [266], und das Schlaganfallrisiko nach Karotisoperationen [267].

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist ein schwerwiegender unabhängiger Schlaganfallrisikofaktor. Eine Metaanalyse der randomisierten Studien mit wenigstens dreimonatiger Nachbeobachtungsphase zeigte, dass Aspirin das Schlaganfallrisiko (RR 0,78; 95%CI 0,65-0,94) bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF reduziert [268]. Warfarin (Ziel-INR 2,0-3,0) ist hierfür effektiver als Aspirin (RR 0,36; 95%CI 0,26-0,51) [268]. Da das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit VHF erheblich variiert, sollte eine Risikostratifizierung erfolgen, um die Differentialtherapie zwischen Antikoagulation, Aspirin und keiner Prophylaxe zu ermöglichen [14]. Die orale Antikoagulation ist bei Patienten mit VHF und wenigstens einem Risikofaktor wie z.B. einer früheren Embolie, Alter über 75 Jahre, arterieller Hypertonie oder reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion effektiv [14]. In der oben beschriebenen Metaanalyse, war die absolute Risikoerhöhung für schwerwiegende extrakranielle Blutungen geringer als die absolute Risikoreduktion für ischämische Schlaganfälle [268]. Die WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) [269] und BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [270] Studien zeigten, dass Warfarin sicher und effektiv bei älteren Patienten ist. Die ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) Studie ergab, dass die Kombination von Aspirin und Clopidogrel bei gleicher Blutungsrate weniger effektiv ist als Warfarin [271].

Patienten mit künstlicher Herzklappe, mit und ohne VHF, sollten langfristig mit einer Ziel-INR in Abhängigkeit von dem Klappentyp (Bioklappe INR 2,0–3,0; mechanische Klappen: INR 3,0-4,0 antikoaguliert werden [272].

Chirurgie und Angioplastie der Karotis

Empfehlungen

- Karotischirurgie für asymptomatische Individuen mit signifikanten Karotisstenosen (NASCET 60-99%) wird nicht empfohlen, außer wenn ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht (**Klasse I, Stärke C**)

- Karotisangioplastie, mit oder ohne Stenting, wird für Individuen mit asymptomatischer Karotisstenose nicht empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Es wird empfohlen, dass Patienten vor und nach einer Karotis-Operation Aspirin einnehmen (**Klasse I, Stärke A**)

Obwohl Studien zu Karotischirurgie für asymptomatische Karotisstenosen eine Verringerung der Inzidenz für ipsilaterale Ischämien (RR 0,47-0,54) und jedweden Schlaganfall zeigten, ist der absolute Benefit nur sehr klein (ca. 1%/Jahr) [273-275], wohingegen das perioperative Risiko für Schlaganfall und Tod etwa 3% beträgt. Ein konservatives Vorgehen mit optimaler Risikofaktorenmodifikation ist für die meisten asymptomatischen Patienten das günstigste Vorgehen; nur Zentren mit perioperativen Komplikationsraten von höchstens 3% sollten die operative Therapie anbieten. Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko (Männer mit Stenosen von 80% und mehr und einer Lebenserwartung von wenigstens 5 Jahren) können einen Vorteil von der chirurgischen Behandlung in geeigneten Zentren haben [273, 275]. Die Karotisendarterektomie (CEA) ist effektiv bei jungen Patienten, und evtl. auch bei älteren, aber scheint keinen Effekt bei Frauen zu haben [273]. Patienten mit kontralateralem Karotisverschluss profitieren nicht von der CEA [276, 277]. Das Risiko ipsilateraler Schlaganfälle steigt mit dem Ausmaß der Stenose [276, 278]; die CEA scheint aber unabhängig vom Stenoseausmaß effektiv zu sein [273]. Eine CEA ist nicht vorteilhaft bei Patienten mit einer Lebenserwartung unter 5 Jahren. Aspirin sollte in der perioperativen Phase nicht abgesetzt werden [279]. Die Patienten sollten sowohl bei dem zuweisenden als auch dem behandelnden Arzt nachuntersucht werden. Es gibt keine Daten aus randomisierten Studien zum Vergleich von Nutzen und Risiken der Angioplastie im Vergleich zur Operation bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen [280].

Sekundärprävention

Optimales Management vaskulärer Riskofaktoren

Empfehlungen

- Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks wird empfohlen. Die Senkung des Blutdrucks wird nach der Akutphase empfohlen, auch bei Patienten mit normalen Blutdruckwerten (**Klasse I, Stärke A**)
- Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers wird empfohlen. Es wird empfohlen, dass ein Diabetes mellitus mit Änderungen der Lebensgewohnheiten und einer individualisierten Pharmakotherapie behandelt wird (**Klasse IV, GCP**)
- Bei Patienten mit einem nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetes wird eine Behandlung mit Pioglitazone nach einem Schlaganfall empfohlen (**Klasse III, Stärke B**)
- Eine Statintherapie ist bei Patienten mit nicht-kardioembolischem Schlaganfall empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Es ist empfohlen Zigarettenrauchen zu beenden (**Klasse III, Stärke C**)
- Es ist empfohlen übermäßigen Alkoholgenuss zu beenden (**Klasse IV, GCP**)
- Regelmäßige körperliche Aktivität ist empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Eine salzarme Diät, reich an gesättigten Fettsäuren, mit hohem Obst- und Gemüseanteil und vielen Ballaststoffen wird empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index wird eine gewichtsreduzierende Diät empfohlen (**Klasse IV, Stärke C**)
- Antioxidative Vitamine werden nicht empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Eine Hormonersatztherapie zur Schlaganfallsekundärprävention wird nicht empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Es ist empfohlen eine Schlafapnoe mit einer CPAP-Beatmung zu behandeln (**Klasse III, Stärke GCP**)

- Der endovaskuläre Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und erhöhtem Rezidivrisiko kann erwogen werden (**Klasse IV, Stärke GCP**)

Arterielle Hypertonie

Eine Metaanalyse von sieben randomisierten kontrollierten Studien zeigte, dass Antihypertensiva das Schlaganfallrezidivrisiko nach Schlaganfall oder TIA reduzieren (RR 0,76; 95%CI 0,63-0,92) [281]. Diese Analyse umfasste PATS (das Diuretikum Indapamid), HOPE (Ramipril) und PROGRESS (Perindopril mit und ohne Indapamid) [282-285]. Die Reduktion des Rezidivrisikos ist unabhängig von Blutdruck und Art des Schlaganfalls [285]. Daher sollte der Blutdruck nach TIA oder Schlaganfall gesenkt werden. Der absolute Blutdruckwert und das Ausmaß der Reduktion sind unklar und sollte individuell entschieden werden, aber der Vorteil wurde mit einer mittleren Senkung um 10/5 mmHg erreicht, und normale Blutdruckwerte wurden als <120/80 mmHg definiert [286]. Allerdings sollte der Blutdruck bei Patienten mit vermutlich hämodynamischem Schlaganfall oder bilateraler hochgradiger Karotisstenose nicht zu intensiv gesenkt werden. Der Angiotensinrezeptorantagonist Eprosartan scheint effektiver zu sein als der Calcium-Kanalblocker Nitrendipin [287].

Diabetes mellitus

Die prospektive, doppelblinde PROactive Studie randomisierte 5.238 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Anamnese makroavaskulärer Erkrankungen zu Pioglitazone oder Plazebo. Bei Patienten mit früherem Schlaganfall (n=486 in der Pioglitazone Gruppe und n=498 in der Plazebo Gruppe), fand sich ein Trend für einen positiven Effekt von Pioglitazone für den kombinierten Endpunkt aus Tod und schwerwiegenden vaskulären Ereignissen (HR 0,78; 95%CI 0,60-1,02; P=0,067). In einer sekundären Analyse reduzierte Pioglitazone die Rate tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfälle (HR 0,53; 95%CI 0,34-0,85; P=0,0085) und die Rate kardiovaskulärer Todesfälle, nicht-tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfall (HR 0,72; 95%CI 0,52-1,00; P=0,0467) [288].

Hyperlipidämie

In der SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) Studie, reduzierte die Statintherapie mit 80mg Atorvastatin das Schlaganfallrezidiv-

risiko (HR 0,84; 95%CI 0,71-0,99) [289], wohingegen in der ‚Heart Protection Study‘ Simvastatin das vaskuläre Risiko bei Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall und das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit anderen vaskulären Erkrankungen reduzierte (RR 0,76) [218]. Keine Studie untersuchte die Statin-Effektivität für spezielle Schlaganfallsubtypen und SPARCL schloss keine Patienten mit vermutlich kardioembolischem Schlaganfall ein [218, 289]. Das Risiko einer Hirnblutung war in beiden Studien gering erhöht [218, 289]. Die absolute Risikoreduktion durch die Statintherapie ist gering (NNT 112-143 für 1 Jahr). Das Absetzen eines Statins in der Schlaganfallakutphase kann mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Abhängigkeit verbunden sein [290].

Zigarettenrauchen

Es gibt keine spezifischen Daten zur Sekundärprävention; verwiesen sei auf das Kapitel zur Primärprävention.

Diät

Übergewicht

Es gibt keine spezifischen Daten zur Sekundärprävention, es wird auf das Kapitel zur Primärprävention verwiesen. Eine Gewichtsabnahme kann nach einem Schlaganfall hilfreich sein, da sie zu einer Blutdrucksenkung führt [242].

Vitamine

Betacarotine erhöhten das Risiko kardiovaskulärer Todesfälle in einer Metaanalyse von Primär- und Sekundärprophylaxestudien (RR 1,10; 95%CI 1,03-1,17) [291].

Vitamin-E Ergänzung verhindert keine vaskulären Ereignisse [292]. Fettlösliche Antioxidantien können die Mortalität erhöhen [293].

Vitamine, die Homocystein reduzieren (Folsäure, Vitamin B12 und B6) scheinen die Schlaganfallrezidivrate nicht zu reduzieren und das vaskuläre Risiko zu erhöhen [294-297], aktuell sind weitere Studien am Rekrutieren [298].

Schlafassoziierte Atemstörungen

Schlafassoziierte Atemstörungen sind sowohl ein Risikofaktor als auch eine Folge

von Schlaganfällen und sind mit einem schlechteren Langzeit-Outcome und einer erhöhten Mortalität verbunden [299]. Über 50% der Schlaganfallpatienten haben schlafassoziierte Atemstörungen, meist in Form einer obstruktiven Schlafapnoe. Schlafassoziierte Atemstörungen nach Schlaganfall können sich spontan bessern, benötigen aber gelegentlich eine aktive Therapie. Eine CPAP-Beatmung ist die Behandlung der Wahl der obstruktiven Schlafapnoe. Sauerstoff und andere Beatmungsformen können bei anderen Formen der schlafassoziierten Atemstörung hilfreich sein.

Offenes Foramen ovale

Fallberichte und Fallkontrollstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen einem persistierenden Foramen ovale (PFO) und kryptogenen Schlaganfällen sowohl bei jüngeren als auch älteren Patienten [300, 301]. Zwei populationsbasierte Studien deuten in die gleiche Richtung, konnten aber keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen [302, 303]. Bei Patienten mit einem isolierten PFO ist das Rezidivrisiko gering. Wenn das PFO mit einem Vorhofseptumaneurysma, einer Eustachischen Klappe oder einem Chiari-Netzwerk kombiniert ist, oder wenn es bereits mehrere Embolien gab, kann das Risiko höher sein [304]. Bei solchen Patienten ist der endovaskuläre Verschluss des PFOs eine mögliche Option [305] und scheint das Risiko von Schlaganfallrezidiven zu reduzieren [306]. Randomisierte Studien stehen aber noch aus.

Postmenopausale Östrogensersatztherapie

Eine Hormonersatztherapie schützt nicht vor vaskulären Ereignissen und kann den Schweregrad von Schlaganfällen erhöhen [307].

Antithrombotische Therapie

Empfehlungen

- Patienten sollen eine antithrombotische Therapie erhalten (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, dass Patienten die keine Antikoagulation benötigen eine plättchenhemmende Therapie erhalten (**Klasse I, Stärke A**). Wo möglich, sollte die Kombination von Aspirin und Dipyridamol oder Clopidogrel alleine gegeben

werden. Alternativ sollte Aspirin oder Triflusal gegeben werden (**Klasse I, Stärke A**)

- Die Kombination von Aspirin und Clopidogrel wird für Patienten mit kürzlichem Schlaganfall nicht empfohlen, außer bei spezieller Indikation (z.B. instabile Angina oder non-Q-wave Herzinfarkt, oder kürzlichem Stenting) (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, Patienten, die einen Schlaganfall unter Plättchenhemmung erleiden, bezüglich Pathophysiologie und Risikofaktoren zu reevaluieren (**Klasse IV, GCP**)
- Eine orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0) wird nach Hirninfarkt bei VHF (**Klasse I, Stärke A**) empfohlen. Die orale Antikoagulation wird nicht empfohlen für Patienten mit Komorbiditäten wie Sturzneigung, schlechter Compliance, unkontrollierbarer Epilepsie oder gastrointestinalen Blutungen (**Klasse III, Stärke C**). Fortgeschrittenes Alter alleine ist keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem kardioembolischem Schlaganfall ohne VHF eine orale Antikoagulation erhalten sollten (INR 2,0-3,0), wenn das Rezidivrisiko hoch ist (**Klasse III, Stärke C**)
- Es wird empfohlen, dass Patienten mit nicht-kardio-embolischem Hirninfarkt nicht antikoaguliert werden, außer unter speziellen Umständen wie Aortenatheromen, fusiformen Basilarisaneurysmen, Halsgefäßdissektionen oder PFOs mit gleichzeitiger Venenthrombose oder Vorhofseptumaneurysma (**Klasse IV, GCP**)
- Es wird empfohlen, dass im Falle einer Kontraindikation für die orale Antikoagulation die Kombination von Aspirin und Dipyridamol gegeben wird (**Klasse IV, GCP**)

Thrombozytenaggregationshemmer

Eine Thrombozytenaggregationshemmung reduziert das Risiko vaskulärer Ereignisse, wie nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder vaskulärer Tod nach TIA oder Schlaganfall (RR 0,78; 95%CI 0,76-0,80) [308].

Aspirin

Aspirin verringert das Rezidivrisiko dosisunabhängig in einem Bereich von 50mg bis 300mg Tagesdosis [309-312], höhere Dosen (>150mg/Tag) sind aber mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko assoziiert. Bei Patienten mit symptomatischer intrakranieller Stenose ist Aspirin bei weniger Nebenwirkungen genauso effektiv wie die orale Antikoagulation [313].

Clopidogrel

Clopidogrel ist etwas effektiver als Aspirin zur Prävention weiterer vaskulärer Ereignisse (RR 0,91; 95%CI 0,84-0,97) [314]. Möglicherweise ist es effektiver bei Hoch-Risikopatienten (z.B. wiederholter Schlaganfall, pAVK, symptomatische KHK, Diabetes mellitus) [265].

Dipyridamol

Dipyridamol reduziert das Schlaganfallrezidivrisiko ähnlich gut wie Aspirin [315].

Triflusal

Triflusal reduziert das Schlaganfall-Rezidivrisiko mit ähnlicher Effektivität aber mit weniger Nebenwirkungen als Aspirin [316].

Dipyridamol plus Aspirin

Die Kombination aus Aspirin (38-300 mg/d) und retardiertem Dipyridamol (200 mg retard zweimal täglich) reduziert das Risiko von vaskulärem Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt deutlicher als Aspirin allein (RR 0,82; 95%CI 0,74-0,91) [315, 317].

Dipyridamol kann Kopfschmerzen verursachen, die Häufigkeit dieser Nebenwirkung kann durch ein einschleichendes Dosierungskonzept reduziert werden [318, 319].

Clopidogrel plus Aspirin

Verglichen mit Clopidogrel alleine, reduziert die duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel nicht das Risiko von Hirninfarkt, Herzinfarkt, vaskulärem Tod oder Rehospitalisierung [320]; lebensbedrohliche oder schwerwiegende Blutungen waren

unter der Kombination häufiger. Auch in der der CHARISMA Studie reduzierte die Kombination von Aspirin und Clopidogrel im Vergleich zu einer Monotherapie mit Aspirin nicht das Risiko von Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod [265]. Bei Patienten mit einem akuten Coronarsyndrom in den letzten 12 Monaten oder nach koronarem Stenting, reduziert die Kombination aus Aspirin und Clopidogrel das Risiko weiterer kardialer Ereignisse [321].

Orale Antikoagulation

Die orale Antikoagulation nach nicht-kardialen Hirninfarkt ist der Gabe von Aspirin nicht überlegen, hat aber ein höheres Blutungsrisiko [322-324]. Die orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0) verringert das Schlaganfall-Rezidivrisiko bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF, egal ob andauernd oder intermittierend [325], und bei den meisten anderen kardialen Emboliequellen. Die Antikoagulation sollte langfristig erfolgen, oder zumindest für drei Monate nach einem Herzinfarkt mit konsekutiver Emboliequelle [326].

Es gibt eine kontroverse Diskussion über den bestmöglichen Zeitpunkt des Beginns der oralen Antikoagulation. Nach einer TIA oder nicht-schwerwiegendem Schlaganfall kann diese unmittelbar begonnen werden. Nach einem schwerwiegenden Schlaganfall mit größerer Infarktzone in der Bildgebung (z.B. mehr als ein Drittel des Mediaterritoriums) sollten einige (z.B. 4) Wochen abgewartet werden. Allerdings muss diese Entscheidung immer individuell getroffen werden. Bei Patienten mit VHF und stabiler KHK, sollte kein Aspirin zusätzlich zur Antikoagulation gegeben werden [327]. Antikoagulation kann auch bei Patienten mit Aortenatheromen [328], fusiformen Basilarisaneurysmen [329] oder Dissektionen der Halsgefäße [330] von Vorteil sein. Es ist unklar, ob Patienten mit einem PFO von einer oralen Antikoagulation profitieren. Die laufende ARCH Studie Vergleicht die Kombination von ASS und Clopidogrel gegen die orale Antikoagulation in der Sekundärprävention von Patienten mit Plaques des Aortenbogens.

Schlaganfallrezidiv unter antithrombotischer Therapie

Die optimale Behandlung bei einem erneuten vaskulären Ereignis unter Thrombozytenaggregationshemmung ist ungeklärt. Es sollte eine Suche nach alternativen Schlaganfallursachen und eine konsequente Risikofaktorenmodifikation

erfolgen. Mögliche Strategien sind: Fortsetzen der derzeitigen Therapie, Wechsel des Thrombozytenaggregationshemmers, duale Plättchenhemmung oder orale Antikoagulation.

Chirurgie und Angioplastie der Karotis

Empfehlungen

- Eine CEA wird für Patienten mit 70–99%^{NASCET} Stenose empfohlen (**Klasse I, Stärke A**). Die CEA sollte nur in Zentren mit einer periprozeduralen Komplikationsrate (jedweder Schlaganfall oder Tod) von unter 6% durchgeführt werden (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, dass die CEA sobald wie möglich nach dem Indexereignis durchgeführt wird, am besten innerhalb von 2 Wochen (**Klasse II, Stärke B**)
- Eine CEA kann bei Patienten mit einer Stenose von 50–69%^{NASCET} indiziert sein; Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphäralen Symptomen profitieren am ehesten (**Klasse III, Stärke C**). Die CEA von Stenosen von 50–69%^{NASCET} sollte nur in Zentren mit einer periprozeduralen Komplikationsrate (jedweder Schlaganfall und Tod) von unter 3% durchgeführt werden (**Klasse I, Stärke A**)
- Eine CEA wird nicht empfohlen für Stenosen unter 50%^{NASCET} (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, Patienten vor, während und nach der CEA mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zu behandeln (**Klasse I, Stärke A**)
- Eine perkutane Angioplastie mit oder ohne Stenting der Karotis (CAS) wird nur für einzelne Patienten empfohlen (**Klasse I, Stärke A**). Sie sollte beschränkt werden auf folgende Patientensubgruppen mit hochgradigen Stenosen: Kontraindikationen für eine CEA, Stenose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, Restenose nach CEA, radiogene Stenose (**Klasse IV, GCP**). Patienten sollten eine duale Plättchenhemmung aus Aspirin und Clopidogrel vor und für mindestens einen Monat nach der Intervention erhalten (**Klasse IV, GCP**)
- Bei Patienten mit symptomatischer intrakranieller Stenose kann eine endovaskuläre Behandlung in Erwägung gezogen werden (**Klasse IV, GPC**)

Karotisendarteriektomie

Die Quantifizierung der Stenosen sollte anhand der Kriterien der NASCET Studie erfolgen. Auch wenn ECST (European Carotid Surgery Trialists) und NASCET unterschiedlichen Messmethoden verwendeten, ist eine Umrechnung von der einen in die andere Methode möglich [331]. Die CEA reduziert das Risiko eines wiederholten behindernden Schlaganfalls oder Todes (RR 0,52) bei Patienten mit hochgradiger (70-99%^{NASCET}) ipsilateraler Karotisstenose [332-334]. Patienten mit mäßiggradiger Stenose (50-69%^{NASCET}) können ebenfalls profitieren [334]. Die Operation ist möglicherweise nachteilig für Patienten mit geringer Stenose (<50%^{NASCET}) [334].

Die CEA sollte so früh wie möglich nach dem zerebrovaskulären Ereignis durchgeführt werden, idealerweise innerhalb von 14 Tagen [335]. Die chirurgische Technik ist wichtig zur Schlaganfallvorbeugung; eine Gefäßerweiterung mittels Patch reduziert das Risiko eines perioperativen Gefäßverschlusses und einer Restenose [336].

Auch ältere Patienten (>75 Jahre) ohne Organversagen oder schwere kardiale Dysfunktionen profitieren von der CEA [335]. Frauen mit einer hochgradigen symptomatischen Stenose (70%) sollten operativ behandelt werden, wohingegen Frauen mit mäßiggradiger Stenose konservativ behandelt werden sollten [337]. Patienten mit einer Amaurosis fugax, hochgradiger Stenose und multiplen Risikofaktoren sollten für eine CEA in Erwägung gezogen werden; Patienten mit einer Amaurosis fugax und wenigen Risikofaktoren sollten eher konservativ behandelt werden. Patienten mit zusätzlichen gering bis mäßiggradigen intrakraniellen Stenosen sollten für eine CEA in Betracht gezogen werden. Der Vorteil der CEA ist geringer bei Patienten mit lakunärer Ischämie [338]. Patienten mit einer Leukenzephalopathie haben ein erhöhtes perioperatives Risiko [339]. Ein Verschluss der kontralateralen ACI ist keine Kontraindikation für die CEA, erhöht aber das operative Risiko. Der Vorteil der CEA ist nur gering bei einer Pseudo-Okklusion.

Angioplastie und Stenting der Karotis

Verschiedene Studien haben das Carotis-Stenting (CAS) und die CEA zur Sekundärprävention symptomatischer Karotisstenosen verglichen (Tabelle 9) [340-

343]. Allerdings betrug in der SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) Studie der Anteil asymptomatischer Patienten 70%, daher sollte diese Studie nicht für sekundärprophylaktische Entscheidungen verwendet werden [341]. In der CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) wurde die Mehrheit der Patienten der endovaskulären Gruppe mit einer alleinigen Angioplastie behandelt, nur 26% wurden mit einem Stent therapiert [340]. Zwei große kürzlich publizierte Studien lieferten unterschiedliche Ergebnisse. SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) konnte die Nicht-Unterlegenheit der CAS im Vergleich zur CEA nicht zeigen, fand aber keine signifikanten Unterschiede. Für den Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen betrug die Ereignisrate nach 1.200 Patienten 6,8% in der CAS und 6,3% in der CEA-Gruppe (absolute Differenz 0,5%; 95%CI -1,9% to +2,9%; P=0,09) [343]. Die französische EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) Studie wurde nach 527 Patienten wegen Sicherheitsproblemen vorzeitig gestoppt. Das RR für jedweden Schlaganfall oder Tod nach CAS im Vergleich zur CEA war 2,5 (95%CI 1,2-5,1) [342]. Eine aktualisierte Metaanalyse dieser Studien ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für jedweden Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung mit CAS im Vergleich zur CEA (OR 1,41; 95%CI 1,07-1,87; P=0,016). Allerdings besteht eine signifikante Heterogenität für diese Analyse (P=0,035) [344]. Nach der periprozeduralen Phase von 30 Tagen kommt es unabhängig von der Behandlungsmodalität nur zu sehr wenigen zerebrovaskulären Ereignissen (Tabelle 9).

Stenosen und Verschlüsse der intrakraniellen Arterien und Vertebralarterien

Extrakranieller-Intrakranieller-Bypass

Anastomosen zwischen der A. temporalis superficialis und der A. cerebri media (ACM) sind nicht vorteilhaft zur Schlaganfallvorbeugung für Patienten mit Stenosen oder Verschlüssen der ACM oder ACI [345].

Stenting intrakranieller Arterien oder der Vertebralarterien

Patienten mit symptomatischen $\geq 50\%$ intrakraniellen Stenosen haben ein hohes Schlaganfallrezidivrisiko, sowohl in der vorderen als der hinteren Zirkulation – 12% nach einem und 15% nach zwei Jahren im Territorium der betroffenen Arterie [313, 346]. Hochgradige Stenosen ($\geq 70\%$) haben ein höheres Risiko als mäßiggradige (50% bis 70%) [346]. Nach einem Stenting beträgt das Schlaganfall-Rezidivrisiko der Patienten mit mäßig- oder hochgradiger Stenose etwa 5-7% innerhalb eines Jahres und ca. 8% innerhalb von zwei Jahren [347, 348]. Allerdings beträgt das Behandlungsrisiko bis zu 6% [349-351]. Außerdem wurde die intrakranielle Angioplastie mit oder ohne Stent bisher noch nicht in randomisierten Studien evaluiert. Einige nicht-randomisierte Studien haben die Machbarkeit bei einem akzeptablen Risiko gezeigt, allerdings gibt es auch ein nicht unerhebliches Restenoserisiko [351, 352]. Auch das Stenting der extrakraniellen Vertebralissegmente ist mit einem tolerablen Behandlungsrisiko durchführbar, aber vor allem am Vertebralisabgang gibt es eine erhebliche Restenoserate [352].

Allgemeine Schlaganfallbehandlung

Empfehlungen

- Die regelmäßige Kontrolle des neurologischen Status, der Herzfrequenz, des Blutdruckes, der Temperatur und der Sauerstoffsättigung über 72 Stunden wird für alle Patienten mit TIA oder Schlaganfall empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Es wird empfohlen, dass Sauerstoff gegeben wird, wenn die Sauerstoffsättigung unter 95% sinkt (**Klasse IV, GCP**)
- Regelmäßiges Monitoring des Flüssigkeitshaushaltes und der Elektrolyte wird für Patienten mit schwerem Schlaganfall oder Schluckstörungen empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Normotone Kochsalzlösung (0,9%) ist empfohlen zum Flüssigkeitsersatz in den ersten 24 Stunden (**Klasse IV, GCP**)
- Eine Blutdrucksenkung wird in der Postakutphase nach einem akuten Schlaganfall empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Eine vorsichtige Blutdrucksenkung auch in der Akutphase ist für Patienten mit deutlich erhöhten (mehrfach kontrollierten) Blutdruckwerten (>220/120 mmHg), Herzversagen, Aortendissektion oder hypertensiver Enzephalopathie empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Eine abrupte Blutdrucksenkung sollte vermieden werden (**Klasse II, Stärke C**)
- Es wird empfohlen, dass niedriger Blutdruck durch Hypovolämie oder in Verbindung mit einer neurologischen Verschlechterung mit Volumenexpandern behandelt wird (**Klasse IV, GCP**)
- Ein Monitoring der Serumglukose wird empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Die Behandlung erhöhter Blutzuckerwerte >180 mg/dl mit Insulin wird empfohlen (**Klasse IV, GCP**)
- Es wird empfohlen, eine ausgeprägte Hypoglycämie (<50 mg/dl) mit intravenöser Dextrose oder 10-20% Glukose zu behandeln (**Klasse IV, GCP**)
- Falls Fieber auftritt (Temperatur >37,5°C) sollte umgehend der Infektfokus gesucht werden (**Klasse IV, GCP**)

- Die Behandlung von Fieber (Temperatur $>37,5^{\circ}\text{C}$) mit Paracetamol und externer Kühlung ist empfohlen (**Klasse III, Stärke C**)
- Eine Antibiotikaphylaxe wird bei immunkompetenten Patienten nicht empfohlen (**Klasse II, Stärke B**)

Unter allgemeiner Schlaganfallbehandlung sind Therapiestrategien zur Stabilisierung des schwer kranken Patienten zu verstehen, um das Schlaganfalloutcome negativ beeinflussende Probleme zu vermeiden. Das Management solcher Probleme ist eine zentrale Aufgabe der Schlaganfallbehandlung [2, 103]. Die allgemeine Behandlung beinhaltet Kontrolle der Atmung und Herzfunktion, den Flüssigkeitshaushalt und Stoffwechsel, Blutdruckkontrolle, Vermeidung und ggf. Kontrolle von Komplikationen wie Krampfanfällen, Venenthrombosen, Dysphagie, Aspiration und anderen Infektionen, Dekubitalgeschwüren und gelegentlich Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Druckes. Allerdings ist zu bedenken, dass viele Aspekte dieser allgemeinen Behandlungsmaßnahmen nicht in randomisierten Studien untersucht wurden.

Es ist übliche Praxis, den neurologischen Status und Vitalparameter wie Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung, Blutglukose und Temperatur aktiv zu überwachen. Der neurologische Status kann mittels validierter Skalen wie der NIH Stroke Scale [101] oder der Scandinavian Stroke Scale [353] kontrolliert werden. Es gibt kaum studienbasierte Evidenz wie oft und intensiv das Monitoring durchgeführt werden soll, aber in den Stroke Unit Studien [116] waren 4-stündige Überwachungsintervalle während der ersten 72 Stunden gebräuchliche Praxis. Klinische Studien unter Verwendung von Telemetrie [354, 355] legen nahe, dass es in Bezug auf das Erkennen von Komplikationen und die Behandlungsdauer einen Vorteil einer intensiveren Überwachung gibt, das klinische Outcome wurde aber nicht eindeutig beeinflusst. In der Praxis wird ein intensiveres Monitoring oft bei Untergruppen von Patienten angewandt, wie solchen mit reduzierter Vigilanz, progredienten neurologischen Defiziten, oder einer Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen. Ein engmaschiges Monitoring ist auch notwendig in den ersten 24 Stunden nach einer Thrombolysetherapie. Invasive Monitoringverfahren, wie zentrale Venenkatheter oder ICP-Messungen sind nur bei wenigen Patienten notwendig.

Respiration

Eine normale Atmung mit adäquater Oxygenierung wird als wichtig zur Aufrechterhaltung der zerebralen Sauerstoffversorgung im akuten Schlaganfall angesehen. Allerdings gibt es keine überzeugende Evidenz, dass die routinemäßige Zufuhr von Sauerstoff bei allen Schlaganfallpatienten von Vorteil ist [356]. Die Identifizierung und Behandlung des Sauerstoffmangels ist vermutlich besonders wichtig bei Patienten mit ausgedehnten Hirnstamm- oder Hemisphäreninfarkten, Krampfanfällen oder Komplikationen wie Pneumonie, Herzinsuffizienz, Lungenembolie oder exazerbierter COPD. Die Sauerstoffsättigung wird üblicherweise durch Zufuhr von 2-4l O₂/Min über eine Nasensonde verbessert. Eine künstliche Beatmung kann bei Patienten mit ausgeprägter Atemstörung notwendig sein. Vor einer künstlichen Beatmung sollte die medizinische Prognose und der mutmaßliche Patientenwillen berücksichtigt werden.

Kardiale Behandlung

Herzrhythmusstörungen, vor allem VHF, sind verhältnismäßig häufig nach einem Schlaganfall, auch Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und plötzlicher Herztod sind bekannte Komplikationen [357, 358]. Ein nicht unerheblicher Teil der Schlaganfallpatienten weisen erhöhte Troponin-T-Werte auf, als Zeichen einer koexistenten kardialen Schädigung [359]. Jeder Schlaganfallpatient sollte ein EKG erhalten, ein kardiales Monitoring sollte durchgeführt werden, um nach VHF zu suchen. Die Optimierung der kardialen Auswurfleistung mit einem hochnormalen Blutdruck und normaler Herzfrequenz ist Basis jedweder Schlaganfallbehandlung. Die Verwendung positiv-inotroper Medikamente ist keine Routinemaßnahme, aber eine Flüssigkeitszufuhr wird häufig zum Ausgleich von Flüssigkeitsdefiziten angewandt. Eine Verbesserung der kardialen Auswurfleistung kann die zerebrale Perfusion verbessern. Die Wiederherstellung eines normalen Sinusrhythmus unter Verwendung von Medikamenten, Kardioversion oder Schrittmachern kann gelegentlich notwendig sein.

Management des Flüssigkeitshaushalts

Viele Schlaganfallpatienten sind bei der Aufnahme ins Krankenhaus dehydriert, und dies ist mit einem schlechten Outcome verbunden [360]. Auch wenn die

studienbasierte Evidenz unzureichend ist, ist die Gabe intravenöser Infusionen als Teil der allgemeinen Schlaganfalltherapie anerkannt, insbesondere bei Patienten, die wegen einer Vigilanzstörung oder Schluckstörung in besonderem Maß von einer Dehydratation bedroht sind. Erfahrungen bei der Hyperglykämiebehandlung deuten darauf hin, dass Dextrose-Lösungen in der Frühphase der Schlaganfallbehandlung vermieden werden sollten [361]. Spezielle Flüssigkeitsregimes wie die Hämodilution verbessern das Schlaganfalloutcome nicht [362].

Blutdruckmanagement

Die Behandlung des Blutdrucks in der Akutphase der Schlaganfalltherapie wird kontrovers diskutiert. Patienten mit besonders hohen oder niedrigen Blutdruckwerten in den ersten 24 Stunden haben das höchste Risiko einer neurologischen Verschlechterung und eines schlechten Outcomes [363]. Ein niedriger oder niedrig-normaler Blutdruck in der Schlaganfallakutphase ist ungewöhnlich [364], und kann Folge eines ausgedehnten Hirninfarktes, einer Herzinsuffizienz, Hypoglykämie oder Sepsis sein. Der Blutdruck kann zumeist durch eine ausreichende Hydratation und Zufuhr kristalloider Flüssigkeit (Kochsalzlösung) erhöht werden; Patienten mit einem niedrigen Herzminutenvolumen können gelegentlich inotrope Substanzen benötigen. Allerdings haben Studien mit aktiver Blutdruckerhöhung unterschiedliche Resultate ergeben.

Ein systematischer Review über verschiedene Antihypertensiva hat keine überzeugende Evidenz erbracht, dass eine aktive Blutdruckbehandlung das Outcome nach einem Schlaganfall positiv beeinflusst [365]. Kleinere Studien mit apparativen Surrogat-Parametern des zerebralen Blutflusses unter Verwendung von SPECT deuten darauf hin, dass weder Perindopril noch Losartan den zerebralen Blutfluss in den ersten 2-7 Tagen nach einem Schlaganfall reduzieren [366]. Verschiedene Studien untersuchen gegenwärtig, ob der Blutdruck nach einem akuten Schlaganfall gesenkt werden soll und ob Antihypertensiva fortgesetzt oder pausiert werden sollten [367, 368]. Wegen des Fehlens belastbarer Evidenz wurden Protokolle zum Management besonders hoher Blutdruckwerte entwickelt. In einigen Zentren ist es üblich, ab Werten von über 220mmHg systolisch oder 120mmHg diastolisch eine vorsichtige Senkung vorzunehmen. In vielen Zentren wird die Blutdrucksenkung nur bei schwerwiegender Herzinsuffizienz, akutem

Nierenversagen, Aortendissektion oder maligner Hypertonie durchgeführt. Bei Thrombolysepatienten ist es übliche Praxis, systolische Blutdruckwerte über 185mmHg zu vermeiden.

Sublinguales Nifedipin sollte wegen der Gefahr einer übermäßigen Blutdrucksenkung nicht gegeben werden [369]. Intravenöses Labetalol oder Urapidil werden in Nordamerika häufig eingesetzt, Labetalol ist in Deutschland nicht erhältlich. Nitroprussidnatrium wird gelegentlich empfohlen.

Blutzuckermanagement

Eine Hyperglykämie tritt bei bis zu 60% der Schlaganfallpatienten ohne vorbekannten Diabetes auf [370, 371]. Hyperglykämie nach einem akuten Schlaganfall ist assoziiert mit größeren Schlaganfällen und kortikaler Beteiligung und mit einem schlechteren klinischen Outcome [372-374]. Es gibt nur wenig Evidenz, ob eine aktive Blutzuckersenkung bei akuten Schlaganfall-Patienten das Outcome verbessert. Die größte randomisierte Studie zur Blutzuckersenkung unter Verwendung von Glukose-Kalium-Insulin Infusionen (engl. GKI) [361] im Vergleich zu einer Kochsalzinfusion konnte keinen Unterschied bezüglich Mortalität und funktionellem Outcome bei Patienten mit milder bis mäßiger Blutzuckererhöhung (Median 137 mg/dl) zeigen. Das GKI-Regime war arbeits-intensiv und assoziiert mit Hypoglykämien und Hypotension. Derzeit wird die routinemäßige Anwendung des GKI-Regimes bei Patienten mit mäßiger Hyperglykämie nicht empfohlen. Andererseits ist es gebräuchliche Praxis, erhöhte Blutzuckwerte (z.B. ab 180mg/dl) zu senken [116]. Auch die Gabe intravenöser Kochsalzlösungen und Vermeidung von Glukose-Infusionen in den ersten 24 Stunden ist gebräuchliche Praxis und scheint mit einer Reduktion von Blutzuckerspiegeln verbunden zu sein [361].

Hypoglykämie (<50mg/dl) kann schlaganfallähnliche Symptome verursachen und sollte mit intravenösen Dextrose-Boli oder Infusionen von 10-20% Glukose behandelt werden [375].

Körpertemperatur

Bei tierexperimentellen Studien ist eine erhöhte Körpertemperatur mit höherer Infarktgröße und schlechterem Outcome verbunden [376]. Die Erhöhung der Körpertemperatur kann zentral bedingt oder durch eine Infektion verursacht sein, und

ist mit einem schlechterem klinischen Outcome verbunden [377-379]. Eine erhöhte Körpertemperatur sollte Anlass für eine Infektfokussuche sein, wenn notwendig sollte diese behandelt werden. Studien mit antipyretischen Medikamenten haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht, aber es ist gebräuchliche Praxis Temperaturen über 37,5°C bei akuten Schlaganfallpatienten mit Paracetamol zu behandeln.

Spezifische Therapiemaßnahmen

Empfehlungen

- Intravenöses rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht, maximal 90 mg), mit 10% der Gesamtdosis als Bolus gefolgt von einer 60-minütigen Infusion, wird innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn eines Hirninfarktes empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Intravenöses rt-PA kann auch nach 3 Stunden vorteilhaft sein (**Klasse I, Stärke B**), dies wird aber für die tägliche Routine nicht empfohlen.
- Multimodale Bildgebung kann bei der Selektion von Thrombolysepatienten helfen, wird aber für die tägliche Routine nicht empfohlen (**Klasse III, Stärke C**)
- Es wird empfohlen, dass Blutdruckwerte von 185/110 mmHg oder mehr vor Thrombolyse gesenkt werden (**Klasse IV, GCP**)
- I.v.-rt-PA kann bei Patienten mit Krampfanfall bei Symptombeginn verwendet werden, wenn das neurologische Defizit durch den Hirninfarkt bedingt ist (**Klasse IV, GCP**)
- Es wird empfohlen, dass i.v.-rt-PA auch bei einzelnen Patienten unter 18 oder über 80 Jahre gegeben wird, auch wenn dies außerhalb der europäischen Zulassung erfolgt (**Klasse III, Stärke C**)
- Die intraarterielle Behandlung akuter ACM-Verschlüsse ist eine empfohlene Behandlungsoption (**Klasse II, Stärke B**)
- Die intraarterielle Thrombolyse ist bei ausgewählten Patienten mit akutem Basilarisverschluss empfohlen (**Klasse III, Stärke B**). Eine intravenöse Thrombolyse von Basilarisverschlüssen ist eine akzeptable Behandlungsalternative innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn (**Klasse III, Stärke B**)
- Es wird empfohlen, Aspirin (160–325 mg Initialdosis) innerhalb von 48 Stunden nach einem Hirninfarkt zu geben (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, dass wenn eine Thrombolyse geplant ist, Aspirin oder andere antithrombotische Substanzen innerhalb von 24 Stunden nicht gegeben werden (**Klasse IV, GCP**)

- Die Gabe anderer Thrombozytenaggregationshemmer (einzeln oder in Kombination) wird im Falle eines akuten Schlaganfalls nicht empfohlen (**Klasse III, Stärke C**)
- Die Gabe von Glycoprotein-IIb-IIIa Antagonisten wird nicht empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Die frühzeitige Gabe von unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin oder Heparinoiden wird zur Behandlung von akuten Schlaganfällen nicht empfohlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Derzeit gibt es keine Empfehlung Hirninfarktpatienten mit Neuroprotektiva zu behandeln (**Klasse I, Stärke A**)

Thrombolysetherapie

Intravenöser Gewebstreptase

Die Thrombolysetherapie mit rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht, maximal 90mg) innerhalb von 3 Stunden nach Schlaganfallbeginn, verbessert eindeutig das Outcome nach akutem Hirninfarkt [122]: die NNT um ein vorteilhaftes klinisches Outcome nach 3 Monaten zu erreichen ist 7. Im Unterschied dazu, zeigten die ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) und ECASS II Studien keinen statistisch signifikanten Vorteil von rt-PA für den primären Studienendpunkt bei Therapie innerhalb von 6 Stunden [380, 381]. Eine Meta-Analyse der Cochrane Gruppe mit insgesamt 2.889 Patienten zeigte im Vergleich zur Placebogabe eine signifikante Reduktion der Anzahl toter oder abhängiger Patienten (OR 0,83; 95%CI 0,73-0,94) [382]. Eine gemeinsame Analyse der individuellen Patientendaten der rt-PA Studien zeigte einen zeitabhängigen Behandlungseffekt, auch innerhalb des 3-Stunden Zeitfensters, eine frühere Behandlung resultiert in einem besseren Outcome (0-90 min: OR 2,11; 95%CI 1,33 to 3,55; 90-180 min: OR 1,69; 95%CI 1,09 to 2,62) [383]. Diese Analyse deutet auch auf einen Behandlungsvorteil bis zu 4,5 Stunden hin. Laufende Studien (ECASS III, IST-3) untersuchen den möglichen Vorteil von rt-PA jenseits des 3-Stunden Zeitfensters.

Eine Analyse der Daten der NINDS Studie zeigte, dass das Ausmaß früher ischämischer Veränderungen auf dem CCT (unter Verwendung des ASPECT Score) keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat [384]. Dennoch empfehlen die

europäischen Zulassungskriterien keine rt-PA-Behandlung bei Patienten mit schwerem Schlaganfall (NIHSS ≥ 25), ausgedehnten Infarktfrühzeichen im CCT, oder mit einem Alter über 80 Jahren (anders als die US-Zulassung). Allerdings deuten Beobachtungsstudien an, dass rt-PA innerhalb des 3 Stunden-Zeitfensters sicher und effektiv ist bei Patienten über 80 Jahren [385-387], aber es stehen noch Daten randomisierter Studien aus. Ob es einen Geschlechtsunterschied in der rt-PA Wirkung gibt, ist noch unklar [388].

Die Thrombolyse-therapie scheint bei verschiedenen Arten von Krankenhäusern sicher und effektiv zu sein, wenn die Diagnose von einem in der Behandlung von Schlaganfallpatienten erfahrenen Arzt gestellt wird und das CT von einem erfahrenen Arzt beurteilt wird [389-391]. Risiken und Vorteile der rt-PA-Behandlung sollten möglichst mit dem Patienten oder der Familie vor der Behandlung besprochen werden.

Der Blutdruck muss vor, während und in den ersten 24 Stunden nach der Thrombolyse unter 185/110mmHg sein. Höhere Blutdruckwerte müssen behandelt werden [122]. Protokollverletzungen sind mit einer höheren Mortalität verbunden [392, 393].

Kontinuierlicher transkranieller Ultraschall erhöhte die Rekanalisationsrate durch rt-PA in einer kleinen randomisierten Studie [170]; dieser Effekt kann durch die Gabe von Mikrobläschen gesteigert werden [394]. Allerdings wurde eine randomisierte Studie zu diesem Thema aus Sicherheitsgründen gestoppt.

Intravenöses rt-PA kann auch nach mehr als 3 Stunden von Vorteil sein, dies wird aber in der täglichen Routine nicht empfohlen. Multimodale Bildgebungsverfahren können bei der Selektion geeigneter Patienten hilfreich sein. Mehrere große Beobachtungsstudien deuten eine höhere Sicherheit und möglicherweise einen gesteigerten Vorteil für Patienten an, die später als 3 Stunden nach Symptombeginn basierend auf modernen Schlaganfall-MRT-Protokollen mit rt-PA behandelt wurden [131, 156, 395, 396]. Die vorhandenen Daten zum Mismatchkonzept, wie es anhand von MRT oder CT definiert wird, reichen nicht aus, um die Thrombolyse-therapie in der täglichen Routine zu leiten (siehe auch Kapitel Bildgebung) [149].

Patienten mit Krampfanfällen bei Schlaganfallbeginn wurden von den rt-PA Studien wegen des Risikos der Behandlung von Todd'schen Paresen ausgeschlossen. Fallserien deuten darauf hin, dass die Thrombolyse-therapie trotzdem angewandt

werden kann, wenn es Hinweise auf das Vorliegen eines akuten Schlaganfalls gibt [385].

Post hoc Auswertungen identifizierten folgende Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko von Hirnblutungen nach rt-PA Gabe verbunden sind [397]:

- Erhöhte Serumglukose
- Diabetes mellitus in der Anamnese
- Schweregrad der Symptome
- Hohes Alter
- Fortgeschrittenes Zeitfenster
- Einnahme von Aspirin
- Anamnese einer Herzinsuffizienz
- Niedrige Spiegel des Plasminogenaktivator-Inhibitors
- NINDS Protokoll-Verletzungen

Keiner dieser Faktoren reduzierte den Gesamtnutzen von rt-PA.

Weitere intravenöse Thrombolytika

Intravenöse Streptokinase war mit einem inakzeptabel hohen Risiko für Blutungen oder Tod verbunden [398, 399]. Intravenöse Desmoteplase gegeben 3 bis 9 Stunden nach akutem Schlaganfall bei Patienten selektiert anhand von Perfusions/Diffusions-Mismatch war in zwei kleinen randomisierten Studien mit einer erhöhten Reperfusionrate und einem besserem klinischen Outcome verbunden [400, 401]. Dies konnte in einer Phase III-Studie (DIAS II) nicht bestätigt werden; Desmoteplase wird aber noch weiter untersucht werden.

Intra-arterielle und kombinierte (IV+IA) Thrombolyse

Die intraarterielle Thrombolyse von Verschlüssen im proximalen Mediahauptstamm (M1-Segment) mit pro-Urokinase (PUK) innerhalb von 6 Stunden führte zu einem signifikant besseren Outcome in der PROACT II (Prourokinase for Acute Ischemic Stroke) Studie [150]. Weitere kleinere randomisierte Studien mit PUK (PROACT I) oder Urokinase (MELT) und die Metaanalyse von PROACT I, PROACT II und MELT deuten einen Benefit der intraarteriellen Thrombolyse bei Patienten mit M1-Verschluss an [402]. Pro-Urokinase ist nicht auf dem Markt erhältlich und zur

intraarteriellen Thrombolyse mit rt-PA gibt es keine randomisierten Studien, aber Beobachtungsstudien und nicht-randomisierte Vergleichsstudien [151, 403]. Derzeit vergleicht eine randomisierte Studie die Standardlyse mit intravenösem rt-PA mit einem kombiniert intravenös / intraarteriellen Vorgehen (Bridging, IMS3) [404]. Die intraarterielle Behandlung akuter Basilarisverschlüsse mit Urokinase oder rt-PA wird seit 20 Jahren angewandt, bisher aber nur in einer sehr kleinen randomisierten Studie untersucht [405], allerdings konnten ermutigende Ergebnisse in Beobachtungsstudien erzielt werden [406, 407]. Eine systematische Analyse fand keinen Unterschied zwischen intravenöser und intraarterieller Thrombolyse bei Patienten mit Basilarisverschluss [408].

Intra-arterielle Rekanalisationswerkzeuge

Die ‚Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism‘ (MERCi) Studie untersuchte ein System zur direkten mechanischen Entfernung eines Thrombus aus einer intrakraniellen Arterie. Eine Rekanalisation konnte bei 48% (68/141) der Patienten erreicht werden, bei denen das Instrument innerhalb von 8 Stunden nach Symptombeginn zum Einsatz kam [409]. Bisher liegen keine randomisierten Studien mit klinischen Endpunkten zum Einsatz irgendeines mechanischen Rekanalisationsinstrumentes vor.

Thrombozytenaggregationshemmung

Die Ergebnisse zweier sehr großer randomisierter, nicht verblindeter Interventionsstudien zeigten, dass Aspirin innerhalb von 48 Stunden nach einem Schlaganfall sicher und effektiv ist [410, 411]. In absoluten Zahlen überlebten 13 Patienten mehr oder waren am Ende des Follow Up unabhängig für jeweils 1000 behandelte Patienten. Außerdem wurde auch die Chance auf eine komplette Erholung erhöht (OR 1,06; 95%CI 1,01-1,11): 10 Patienten erholten sich komplett für jeweils 1000 behandelte Patienten. Die Thrombozytenaggregationshemmung war mit einer kleinen aber eindeutigen Steigerung der Rate symptomatischer Hirnblutungen (zwei pro 1000 behandelten Patienten) verbunden, aber dies wurde deutlich von der Reduktion der Quote von Schlaganfallrezidiven (7 pro 1000) und Lungenembolien (1 pro 1000) aufgehoben.

Eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zeigte, dass Aspirin (325 mg), einmal täglich über fünf Tage begonnen innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn, das Risiko einer Verschlechterung der Schlaganfallsymptome bei Patienten mit inkompletter Parese nicht signifikant reduzierte (RR 0,95; 95%CI 0,62-1,45) [412].

Clopidogrel, Dipyridamol, oder die Kombination oraler Thrombozytenaggregationshemmer ist bei Patienten mit akutem Schlaganfall bisher nicht untersucht.

In einer doppelblinden Phase II Studie, führte der GPIIb-IIIa-Antagonist Abciximab im Vergleich mit Plazebo zu einer nicht signifikanten Erhöhung eines guten Outcomes, gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 3 Monaten (OR 1,20; 95%CI 0,84-1,70) [413]. Eine Phase III Studie mit Abciximab wurde nach 808 Patienten vorzeitig abgebrochen, nachdem in der Verumgruppe vermehrt symptomatische und tödliche Blutungen aufgetreten waren (5,5% vs. 0,5%; P=0,002). Auch konnte in dieser Studie die zuvor beobachtete Verbesserung unter Abciximab nicht bestätigt werden [414].

Frühe Antikoagulation

Unfraktioniertes, subkutan appliziertes Heparin (UFH) in niedriger oder mittlerer Dosis [410], Nadroparin [415, 416]; Certoparin [417], Tinzaparin [418], Dalteparin [419] und intravenöses Danaparoid [420] konnten keinen Vorteil einer frühen (innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Symptombeginn) Antikoagulation zeigen. Eine Verbesserung des Outcome und Reduktion von Rezidivraten wurden zumeist von einer erhöhten Rate hämorrhagischer Komplikationen aufgewogen. In einer Metaanalyse von 22 Studien war eine Antikoagulation mit etwa 9 weniger Hirninfarktrezidiven pro 1000 behandelter Patienten (OR 0,76; 95%CI 0,65-0,88) und etwa 9 mehr symptomatischen Hirnblutungen pro 1000 Patienten (OR 2,52; 95%CI 1,92-3,30) verbunden [421]. Allerdings gab es deutliche Qualitätsunterschiede bei den Studien. Die getesteten Antikoagulantien waren Standard UFH, niedermolekulares Heparin, Heparinoide, orale Antikoagulantien und Thrombinhibitoren.

Nur wenige klinische Studien haben das Nutzen-Risiko-Verhältnis der frühen Gaben von UFH beim akuten Hirninfarkt untersucht. In einer Studien bei Patienten mit nicht-lakunärem Hirninfarkt, die innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn behandelt

wurden, stieg die Rate von Unabhängigkeit (38,9% vs. 28,6%; $P=0,025$), sank die Mortalität (16,8% vs. 21,9%; $P=0,189$) und stieg die Quote symptomatischer Hirnblutungen (6,2% vs. 1,4%; $P=0,008$) [422]. In der RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage) Studie, hatten die Patienten der UFH-Gruppe weniger Schlaganfallrezidive und eine vergleichbare Rate intrazerebraler Blutungen im Vergleich zu den Patienten, die Aspirin erhielten [423]. In der UFH-Gruppe, standen ischämische oder hämorrhagische Verschlechterungen häufig in Zusammenhang mit inadäquaten Plasmaspiegeln des UFH. In Anbetracht solcher Befunde, wird die Bedeutung der frühen Antikoagulation mit UFH nach wie vor kontrovers diskutiert [424, 425].

Randomisierte Studien haben für keine Schlaganfallsgruppe einen Vorteil für Heparin zeigen können. Eine auf Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall beschränkte Metaanalyse ergab, dass die Antikoagulation innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn mit einer nicht-signifikanten Reduktion von Hirninfarktrezidiven, aber nicht mit einer Reduktion der Sterblichkeit oder Behinderung verbunden war [426]. Trotz fehlender Studienevidenz empfehlen einige Experten die PTT-wirksame Heparintherapie bei selektierten Patienten, z.B. kardiale Emboliequelle mit hohem Rezidivrisiko, arterielle Dissektion oder hochgradige Stenosen vor Operation. Kontraindikationen für die hochdosierte Heparintherapie sind große Hirninfarkte (z.B. über 50% des Mediaterritoriums), unkontrollierbare arterielle Hypertonie und fortgeschrittene zerebrale Mikroangiopathie.

Neuroprotektion

Keine Studie zur Anwendung eines Neuroprotektivums konnte in Bezug auf den primären Endpunkt ein verbessertes Outcome zeigen. Kürzliche randomisierte Studien mit dem Radikalfänger NXY-059 [427], und Magnesiumsulfat [428] waren negativ. Nach Beendigung einer Phase II Studie randomisiert gegenwärtig eine plazebokontrollierte Phase-III Studie Patienten zur Gabe von i.v. rt-PA gefolgt von einer antioxidativen Therapie mit Harnsäure [429]. Eine Metaanalyse deutet einen geringen Vorteil von Citicolin an [430]; eine klinische Studie mit dieser Substanz wird aktuell in Europa durchgeführt (ICTUS-Studie).

Hirnödem und erhöhter intrakranieller Druck

Empfehlungen

- Die chirurgische Dekompression innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn wird bei Patienten bis zu 60 Jahren mit malignem Mediainfarkt empfohlen **(Klasse I, Stärke A)**
- Eine Osmotherapie zur Behandlung des erhöhten intrakraniellen Druckes bis zur Entlastungs-Operation, sofern die OP in Erwägung gezogen wird, ist empfohlen **(Klasse III, Stärke C)**
- Eine Empfehlung zur Hypothermietherapie bei raumfordernden Infarkten kann derzeit nicht gegeben werden **(Klasse IV, GCP)**
- Bei Patienten mit raumfordernden Kleinhirninfarkten mit Hirnstammkompression kann eine externe Liquordrainage oder eine chirurgische Dekompression in Erwägung gezogen werden **(Klasse III, Stärke C)**

Ein raumforderndes Hirnödem ist eine wesentliche Ursache für eine frühzeitige klinische Verschlechterung und hohe Mortalität bei Patienten mit großen supratentoriellen Infarkten. Ein lebensbedrohliches Hirnödem tritt gewöhnlich zwischen dem 2. und 5. Tag auf, aber bis zu ein Drittel der Patienten verschlechtert sich auch früher [431, 432].

Konservative Therapie

Die medikamentöse Behandlung von Patienten mit raumforderndem Hirninfarkt und Hirnödem basiert im Wesentlichen auf Daten aus Beobachtungsstudien. Die Basisbehandlung umfasst eine Kopfhochlagerung von ca. 30°, Vermeidung schmerzhafter Reize, Analgesie, ausreichende Oxygenierung und Normalisierung der Körpertemperatur. Wenn eine ICP-Messung möglich ist, sollte der zerebrale Perfusionsdruck über 70mmHg gehalten werden [433]. Intravenöses Glycerol (4 x 250 ml 10%ige Glycerollösung über 30–60 Minuten) oder Mannitol (25–50 g alle 3–6 Stunden) ist die erste Maßnahme, wenn klinische oder radiologische Zeichen eines raumfordernden Ödems auftreten [434, 435]. Intravenöse hypertone Kochsalzlösung weist möglicherweise einen ähnlichen Effekt auf [436]. Hypotone und glukosehaltige Lösungen sollte vermieden werden. Dexamethason und Corticosteroide sind nicht

wirksam [437]. Thiopental als Bolus kann den erhöhten intrakraniellen Druck rasch und deutlich senken, und kann daher zur Behandlung von ICP-Krisen verwendet werden. Die Barbituratnarkose setzt ein ICP- und EEG-Monitoring sowie ein sorgfältiges hämodynamisches Monitoring voraus, da es zu erheblichen Blutdruckabfällen kommen kann.

Hypothermie

Eine milde Hypothermie (z.B. Hirntemperatur zwischen 32 und 33°C) reduziert die Mortalität von Patienten mit schwerem Mediaterritorialinfarkt, ist aber mit zahlreichen Nebenwirkungen inkl. ICP-Krisen während der Wiedererwärmung assoziiert [438, 439]. In einer kleinen randomisierten Studie zeigte eine milde Hypothermietherapie (35°C) zusätzlich zu einer Dekompressionsoperation einen Trend für ein besseres klinisches Outcome als die alleinige Dekompression (P=0,08) [440].

Dekompressionsoperation

Maligner Mediaterritorialinfarkt. Eine gemeinsame Analyse von 93 Patienten aus drei europäischen randomisierten Studien (DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) und HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial)) zeigte, dass im Vergleich zur konservativ behandelten Kontrollgruppe, nach einem Jahr mehr Patienten in der Dekompressionsgruppe einen Wert auf der mRS von ≤ 4 oder ≤ 3 hatten (NNT 2 bzw. 4), und mehr Patienten überlebten (NNT 2) [441, 442]. Es fand sich keine Zunahme des Anteils von Patienten mit schwerster Pflegebedürftigkeit (mRS 5). Die Einschlusskriterien dieser kombinierten Auswertung waren ein Alter von 18-60 Jahren, ein NIHSS >15 , Bewusstseinsminderung, Infarktzeichen im CT in wenigstens 50 % des Mediaterritoriums $>145 \text{ cm}^3$ in der DWI, und Einschluss innerhalb von 45 Stunden nach Symptombeginn (weniger als 48 Stunden bis zur Operation). Die Nachuntersuchungen zur Mortalität und dem funktionellen Status nach mehr als einem Jahr laufen derzeit noch in DECIMAL und DESTINY [442].

Eine systematische Übersicht von 12 retrospektiven Beobachtungsstudien zeigte, dass ein Alter von über 50 Jahren ein negativer Prädiktor für ein schlechtes Outcome

darstellt. Der Zeitpunkt der Operation, die betroffene Hirnseite, klinische Zeichen einer beginnenden Herniation und die Einbeziehung anderer Territorien beeinflusste das Outcome hingegen nicht signifikant [443].

Kleinhirninfrarkt. Die externe Liquordrainage und operative Dekompression sind vermutlich Therapie der Wahl bei raumfordernden Kleinhirninfrakten, obwohl randomisierte Studien fehlen. Wie bei raumfordernden supratentoriellen Infarkten sollte die Operation vor dem Auftreten von Einklemmungszeichen erfolgen. Die Prognose kann sehr gut sein, selbst wenn die Patienten vor der Operation komatös waren [444].

Prävention und Management von Komplikationen

Empfehlungen

- Es wird empfohlen, Infektionen nach einem Schlaganfall mit geeigneten Antibiotika zu behandeln **(Klasse IV, GCP)**
- Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird nicht empfohlen, Levofloxacin kann nachteilig für Schlaganfallpatienten sein **(Klasse II, Stärke B)**
- Eine frühzeitige Rehydratation und individuelle angepasste Kompressionsstrümpfe werden zur Vermeidung von tiefen Beinvenenthrombosen empfohlen **(Klasse IV, GCP)**
- Eine frühzeitige Mobilisierung wird empfohlen zur Vorbeugung von Komplikationen wie Aspirationspneumonie, Beinvenenthrombosen und Dekubitalgeschwüren **(Klasse IV, GCP)**
- Es wird empfohlen, dass niedrig-dosiertes subkutanes Heparin oder niedermolekulare Heparine bei Patienten mit hohem Risiko für Beinvenenthrombosen oder Lungenembolie in Erwägung gezogen werden **(Klasse I, Stärke A)**
- Die Gabe von Antiepileptika wird empfohlen zur Vorbeugung wiederholter Krampfanfälle nach einem Schlaganfall **(Klasse I, Stärke A)**. Die vorbeugende Gabe von Antiepileptika bei Patienten mit Schlaganfall ohne bisherigen Krampfanfall wird nicht empfohlen **(Klasse IV, GCP)**
- Eine Abschätzung des Sturzrisikos ist für jeden Schlaganfallpatienten empfohlen **(Klasse IV, GCP)**
- Die Zufuhr von Calcium/Vitamin wird bei sturzgefährdeten Schlaganfallpatienten empfohlen **(Klasse II, Stärke B)**
- Bisphosphonate werden bei Frauen mit vorhergehenden Frakturen empfohlen **(Klasse II, Stärke B)**
- Für Schlaganfallpatienten mit Harninkontinenz wird eine Abklärung durch einen Spezialisten empfohlen **(Klasse III, Stärke C)**
- Eine Schluckdiagnostik wird empfohlen, aber es gibt keine ausreichenden Daten, um einen speziellen Therapieansatz zu empfehlen **(Klasse III, GCP)**

- Eine orale Nahrungsergänzung wird nur bei mangelernährten Schlaganfallpatienten ohne Dysphagie empfohlen (**Klasse II, Stärke B**)
- Die frühzeitige Versorgung mit einer Magensonde innerhalb von 48 Stunden für Schlaganfallpatienten mit Dysphagie wird empfohlen (**Klasse II, Stärke B**)
- Es wird empfohlen, eine Ernährung mittels perkutaner enteraler Gastrostomie (PEG) nicht in den ersten 14 Tagen vorzunehmen (**Klasse II, Stärke B**)

Aspiration und Pneumonie

Die bakterielle Pneumonie ist eine der häufigsten Komplikationen nach Schlaganfall [445] und ist zumeist durch eine Aspiration verursacht [446]. Das Aspirationsrisiko ist hoch bei Patienten mit Vigilanzstörung und mit Schluckstörungen. Die orale Ernährung sollte zurückgestellt werden, bis eine Dysphagie ausgeschlossen wurde, z.B. durch Trinken kleiner Schlücke Wasser und Husten auf Kommando. Ernährung per nasaler Magensonde oder perkutaner enteraler Gastrostomie (PEG) kann einer Aspirationspneumonie vorbeugen, wohingegen Reflux von flüssiger Nahrung, abgeschwächter Hustenstoß und Immobilisation das Risiko erhöhen. Häufige Lagewechsel des Patienten und Atemgymnastik kann das Aspirationsrisiko reduzieren. Ein zentral vermittelt immundepressiver Zustand trägt zu dem Risiko einer Post-Schlaganfall Infektion bei [447, 448]. Die prophylaktische Gabe von Levofloxacin (500 mg/100 ml/Tag für 3 Tage) ist nicht besser als eine optimale Pflege zur Infektionsvorbeugung und war mit einer Verschlechterung des Outcome an Tag 90 verbunden (OR 0,19; 95%CI 0,04 bis 0,87; P=0,03) [449].

Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Es ist allgemein akzeptiert, dass das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie durch frühzeitige Flüssigkeitszufuhr und Mobilisation reduziert werden kann. Individuell angepasste Kompressionsstrümpfe sind bei chirurgischen Patienten wirksam bei der Vorbeugung tiefer Beinvenenthrombosen, es ist unklar, ob dies auch auf Schlaganfallpatienten zutrifft [450]. Bei Schlaganfallpatienten reduziert niedermolekulares Heparin sowohl das Thromboserisiko (NNT 7) als auch das Lungenembolierisiko (NNT 38), ohne das Risiko einer Hirnblutung oder extrazerebraler Blutungen zu erhöhen, während niedrig-dosiertes unfraktioniertes

Heparin das Thromboserisiko senkt, aber keinen Einfluss auf das Lungenembolierisiko hat; das Risiko intrazerebraler Blutungen war nicht signifikant erhöht [451]. Nichts desto trotz, ist die prophylaktische subkutane Gabe von niedrig-dosiertem Heparin oder niedermolekularer Heparine indiziert bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien (z.B. durch Immobilisation, Adipositas, Diabetes, vorangegangener Schlaganfall) [452, 453].

Dekubitus

Bei Patienten mit hohem Dekubitusrisiko sind die Verwendung von speziellen Unterlagen, häufiger Lagewechsel, Optimierung des Ernährungszustandes und Eincremen der Haut geeignete Vorbeugestrategien [454]. Die Haut inkontinenter Patienten muss trocken gehalten werden. Bei Patienten mit besonders hohem Risiko, sollten luftgefüllte Matratzen verwendet werden.

Krampfanfälle

Fokale oder sekundär generalisierte Krampfanfälle können auch in der Akutphase eines Schlaganfalls vorkommen. Bei der Behandlung sollten übliche Antiepileptika verwendet werden. Es gibt keine Evidenz, die den Vorteil einer prophylaktischen antiepileptischen Behandlung zeigt.

Unruhe

Unruhe und Verwirrtheit können Folge eines akuten Schlaganfalls sein, durch Komplikationen wie Fieber, Exsikkose oder Infektion wird dies allerdings verstärkt. Daher muss die adäquate Behandlung zugrundeliegender Faktoren der Sedierung oder antipsychotischen Medikation vorangehen.

Stürze

Stürze kommen bei bis zu 25% aller Schlaganfallpatienten in der Akutphase [455], während der stationären Rehabilitation [456], und im späteren Verlauf vor [457]. Wahrscheinliche Risikofaktoren für Stürze von Schlaganfallpatienten [458] umfassen kognitive Einschränkungen, Depressionen und sensorische Einschränkungen [459, 460]. Multidisziplinäre Präventionsmaßnahmen, die auf persönliche und Umgebungsfaktoren fokussierten, erwiesen sich als vorteilhaft [461, 462]. Es gibt eine 5%ige Inzidenz schwerwiegender Verletzungen [455], inklusive Hüftfrakturen

(die vierfach häufiger vorkommen als in einer gematchten Vergleichsgruppe [463]), die mit einem schlechten Outcome verbunden sind [464]. Bewegung [465], Calciumzufuhr [466] und Bisphosphonate [467] verbessern die Knochenstärke und reduzieren das Frakturrisiko von Schlaganfallpatienten. Hüftschützer können die Frakturrate von Hochrisiko-Gruppen in Pflegeheimen reduzieren, in anderen Umgebungen ist die Evidenz weniger gut [468].

Harnwegsinfekte und Inkontinenz

Die Mehrzahl der im Krankenhaus erworbenen Harnwegsinfekte sind durch Blasenkatheter ausgelöst [469]. Die intermittierende Katheterisierung reduziert das Infektionsrisiko nicht. Sobald ein Harnwegsinfekt diagnostiziert ist, sollte eine adäquate Antibiotikabehandlung durchgeführt werden. Zur Verhinderung von Resistenzen sollte auf eine prophylaktische Antibiose verzichtet werden. Urininkontinenz ist häufig nach Schlaganfall, vor allem bei älteren, stärker behinderten oder kognitiv eingeschränkten Patienten [470]. Aktuelle Schätzungen gehen von einer Prävalenz von 40-60% in einer akuten Schlaganfallpopulation aus, von denen 25% auch bei Entlassung und 15% nach einem Jahr inkontinent sind [471]. Eine Urininkontinenz ist ein starker Prädiktor für ein schlechtes funktionelles Outcome, selbst nach Korrektur für Alter und Behinderung [472]. Eine strukturierte Untersuchung und physikalisches Training kann die Inkontinenzrate reduzieren [471]. Allerdings sind Interventionsstudien zu klein und weisen methodische Mängel auf, so dass keine Empfehlung gegeben werden kann [473].

Dysphagie und Ernährung

Eine oropharyngeale Dysphagie kommt in bis zu 50% der Patienten mit hemiplegischem Schlaganfall vor [474]. Die Prävalenz der Dysphagie ist am höchsten in der akuten Phase und nimmt auf ca. 15% nach 3 Monaten ab [475]. Eine Dysphagie ist mit einer höheren Komplikationsrate verbunden und steigert die Mortalität [474].

Der Verzicht oder die Reduktion der oralen Ernährung kann einen katabolen Zustand verschlechtern. Schätzungen zu Mangelernährung reichen von 7-15% bei Aufnahme [476, 477] und 22-35% nach 2 Wochen [478]. Patienten mit einem längeren Rehabilitationsbedarf haben in bis zu 50% eine Mangelernährung [479]. Diese ist ein

Prädiktor für ein schlechtes Outcome [480] und erhöht die Mortalität [481, 482]. Allerdings verbessert die routinemäßige Nahrungsergänzung nicht das Outcome und verringert nicht die Komplikationshäufigkeit [483]. Es gibt keine adäquat gepowerten Studien zur Nahrungsergänzung von Schlaganfallpatienten mit hohem Risiko für eine Mangelernährung.

Für Patienten mit anhaltender Dysphagie besteht die Möglichkeit der Ernährung über eine Magensonde oder eine PEG. Eine Studie zum Vergleich einer frühzeitigen (im Median 48 Stunden nach Schlaganfall) mit einer verzögerten (1 Woche) Magensondenernährung fand keinen signifikanten Vorteil für die frühzeitige Ernährung, auch wenn es einen Trend für weniger Todesfälle in der frühen Gruppe gab [483]. In einer hiermit verbundenen Studie zum Vergleich von Magensonden und PEG innerhalb von 30 Tagen, war die PEG-Ernährung nicht besser und zum Teil sogar risikoreicher [483]. Die PEG-Ernährung wurde ebenfalls bei Patienten mit langfristiger Dysphagie untersucht. Zwei Studien zum Vergleich von PEG und Magensonde fanden einen Trend zugunsten der PEG aber keinen signifikanten Unterschied [484, 485]. Studien zur Lebensqualität fanden keinen Vorteil für eine PEG [486, 487].

Rehabilitation

Auch mit einer optimalen Schlaganfallbehandlung inklusive Thrombolysetherapie erholt sich weniger als ein Drittel aller Schlaganfallpatienten vollständig [383]. Das Ziel einer Rehabilitation ist, Patienten in die Lage zu versetzen, möglichst gute physische, intellektuelle und/oder soziale Funktionen zu erreichen und zu erhalten [488]. Die Rehabilitationsziele können sich verändern von der initialen Hilfe zur Minimierung von Behinderung hin zu komplexeren Hilfen zur aktiven Teilnahme am Leben.

Rehabilitationsumgebung

Empfehlungen

- Die Einweisung auf einer Stroke Unit wird für akute Schlaganfallpatienten empfohlen, um eine koordinierte multidisziplinäre Rehabilitation zu erhalten **(Klasse I, Stärke A)**
- Es ist empfohlen die Rehabilitation früh zu beginnen **(Klasse III, Stärke C)**
- Es ist empfohlen, dass die Entlassung von der Stroke Unit möglich ist für medizinisch stabile Patienten mit geringer oder mäßiger Behinderung, wenn die Rehabilitation von einem multidisziplinären Team mit Schlaganfallerfahrung durchgeführt wird **(Klasse I, Stärke A)**
- Es wird empfohlen, die Rehabilitation nach der Entlassung während des ersten Jahres nach Schlaganfall fortzusetzen **(Klasse II, Stärke A)**
- Es wird empfohlen, Dauer und Intensität der Rehabilitation zu steigern **(Klasse II, Stärke B)**

Eine wesentliche Bestandteil der Stroke Unit Behandlung ist die umgehende Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation [489]. Die ‚Stroke Unit Trialists Collaboration‘ [59] konnte eine Reduktion der Mortalität und eine Verbesserung des funktionellen Outcome für Patienten, die auf einer ausgewiesenen Stroke Unit behandelt wurden zeigen, außerdem bestehen langfristige Vorteile der Stroke Unit Behandlung. Kontrolluntersuchungen nach 5 oder 10 Jahren zeigten einen anhaltenden Vorteil der Stroke Unit Behandlung im Vergleich zu Kontrollgruppen

[490] [491]. Die finanziellen und sozialen Auswirkungen eines überlangen Krankenhausaufenthaltes haben das Interesse an Einrichtungen geweckt, die die Rückkehr der Patienten in ihr soziales Umfeld ermöglichen. Ein multidisziplinäres Entlassungs-Team mit Schlaganfallerfahrung, bestehend aus (zumindest) Pflegepersonal, Physiotherapie, Ergotherapie kann die Liegedauer selektierter Schlaganfallpatienten signifikant reduzieren [492], die eine geringe oder mäßige Behinderung haben [493]. Allerdings, sind spezialisierte Entlassungsteams notwendig: die Mortalität war deutlich erhöht, wenn die Patienten nur mit einer allgemeinen Behandlung entlassen wurden [494].

Eine Metaanalyse zeigte, dass eine fortgesetzte Rehabilitation nach der Entlassung für das erste Jahr das Risiko einer sekundären Verschlechterung reduziert und die Alltagstauglichkeit erhöht [495]. Die Behandlungen umfassten Ergotherapie, Physiotherapie und multidisziplinäre Teams. Daher kann eine Empfehlung für einen definitiven Standard gegeben werden.

Beginn, Dauer und Intensität der Rehabilitation

Das optimale Timing für eine Rehabilitation ist unklar. Befürworter einer frühen Behandlung beziehen sich auf Daten aus funktioneller Bildgebung [496] und aus Tierversuchen [497, 498], die die Peri-Infarkt Periode als entscheidend für den Beginn der Rehabilitation nahelegen. Der umgehende Beginn der Rehabilitation ist eine der wesentlichen Komponenten der Behandlung auf einer Stroke Unit [59], aber es gibt keinen Konsens über die Definition des Begriffs „frühe Behandlung“. Studien zum Vergleich „früher“ gegen „späte“ Rehabilitation haben eine Verbesserung der Prognose berichtet, wenn die Behandlung innerhalb von 20-30 Tagen begann [499, 500]. Viele der unmittelbaren Komplikationen eines Schlaganfalls (Beinvenenthrombose, Dekubitus, Kontrakturen, Verstopfung, Pneumonie) sind mit der Immobilisierung verbunden [501], und daher ist die Mobilisierung eine wesentliche Komponente der frühen Rehabilitation. Das optimale Timing der ersten Mobilisierung ist ebenfalls unklar, aber die Mobilisierung in den ersten Tagen scheint gut toleriert zu werden [502]. Erste Ergebnisse der noch laufenden AVERT Studie zur Rehabilitation innerhalb von 24 Stunden legen nahe, dass eine umgehende Physiotherapie ohne Zunahme von Komplikationen gut vertragen wird [503].

Es gibt wenige Studien zur Rehabilitation nach dem ersten Jahr nach Schlaganfall und die Daten sind zu widersprüchlich, um eine Empfehlung abzugeben [504].

Eine größere Intensität der Rehabilitation, insbesondere zeitaufwendige Arbeit zu Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), ist mit einer Verbesserung des funktionellen Outcome verbunden [505, 506]. Ein systematischer Review zur Rehabilitationsbehandlung zur Verbesserung der Armfunktion deutete einen dosisabhängigen Zusammenhang an, auch wenn die Ungleichheit der untersuchten Studien eine formale Messung der Effektgröße nicht erlaubt [507]. Der größte Vorteil wurde für Studien zur Übung der Beinfunktion und allgemeines ADL-Training beobachtet.

Die Organisation und die Qualität der Versorgung ist vermutlich von größerer Bedeutung als die reine Stundenzahl der Rehabilitation [508]. Bei einem Vergleich der Behandlung durch ein ausgewiesenes Schlaganfall-Spezialteam und einer üblichen stationsorientierten Rehabilitation, erzielte das Schlaganfallteam trotz weniger Übungsstunden ein signifikant besseres Ergebnis [509].

Elemente der Rehabilitation

Empfehlungen

- Physiotherapie wird empfohlen, allerdings ist die beste Methode unklar (**Klasse I, Stärke A**)
- Ergotherapie wird empfohlen, allerdings ist die beste Methode unklar (**Klasse I, Stärke A**)
- Die Untersuchung auf Kommunikationsdefizite wird empfohlen, allerdings gibt es keine ausreichenden Daten, um eine bestimmte Behandlung zu empfehlen (**Klasse III, GCP**)
- Es wird empfohlen, dass Betroffene und Angehörige Informationen über die Erkrankung Schlaganfall erhalten, allerdings gibt es keine Evidenz, dass alle Schlaganfallpatienten ein spezielles Behandlungssystem benötigen (**Klasse II, Stärke B**)

- Eine Rehabilitation sollte für alle Schlaganfallpatienten in Betracht gezogen werden, aber es gibt nur wenig Evidenz über die Rehabilitation von Schwerstbetroffenen (**Klasse II, Stärke B**)
- Die Untersuchung auf kognitive Defizite wird angeraten, allerdings gibt es keine ausreichenden Daten, um eine bestimmte Behandlung zu empfehlen (**Klasse I, Stärke A**)
- Es wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen einer Depression zu untersuchen (**Klasse IV, Stärke B**)
- Medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungen werden empfohlen, um die Stimmung zu verbessern (**Klasse I, Stärke A**)
- Tricyclica oder Antikonvulsiva sollten zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei einzelnen Patienten verwendet werden (**Klasse III, Stärke B**)
- Die Therapie mit Botulinumtoxin wird zur Behandlung von schlaganfallbedingter Spastik empfohlen, aber der funktionelle Vorteil ist unklar (**Klasse III, Stärke B**)

Die Ergebnisse der Stroke Unit Studien bevorzugen ein koordiniert arbeitendes multidisziplinäres Team mit Erfahrung in der Schlaganfallbehandlung [510]. Die Zusammensetzung solcher Teams ist nicht formal vorgeschrieben, ihm sollten üblicherweise Ärzte, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Logopäden angehören.

Physiotherapie

Es gibt keine klar überlegene Physiotherapiemethode zur Schlaganfallrehabilitation [511, 512], aber es gibt einige Evidenz zur Bevorzugung spezieller Interventionen. Einige Gruppen konnten zeigen, dass die Muskelkraft dosisabhängig gesteigert werden kann ohne eine Spastik auszulösen [507]. Elektrische Stimulation kann die Muskelstärke verbessern, aber der Effekt auf das klinische Outcome ist unklar [513]. Ein systematischer Review konnte keinen Vorteil eines Tretmühlen-Gehtrainings zeigen [514]. Elektromechanisches Gehtraining in Kombination mit physikalischer Therapie kann effektiver sein als alleinige Physiotherapie [515]. Es gibt zu wenige Daten, um die breite Anwendung von Orthesen und anderen Hilfsmitteln zu empfehlen [516].

Die kardiovaskuläre Fitness kann sich während der Erholungsphase nach einem Schlaganfall verschlechtern. Dies reduziert die Chance eines guten Rehabilitationserfolges und ist ein Risikofaktor für erneute vaskuläre Ereignisse [517]. Eine Metaanalyse zeigte, dass durch Aerobic milde bis mäßige motorische Defizite nach Schlaganfall verbessert werden können [465].

Die erzwungene Bewegungstherapie (engl. ‚Constraint-induced movement therapy‘) umfasst intensive Übungen mit der paretischen unter Fixierung der nicht-paretischen Extremität. Die EXCITE (Extremity Constraint Induced Therapy Evaluation) Studie berichtete positive Ergebnisse dieses Verfahrens 3-9 Monate nach Schlaganfall in einer Gruppe medizinisch stabiler Patienten, mit einem Vorteil für die Armmotorik nach einem Jahr [518].

Ergotherapie

Ein systematischer Review von neun Studien zum Vergleich von Ergotherapie und normaler Behandlung, ergab einen Vorteil für die aktive Behandlungsgruppe [519]. Diese Daten erlauben allerdings keine Schlussfolgerung für die optimale Anwendung von Ergotherapie.

Eine Metaanalyse von ambulanten Ergotherapiestudien fand eine Verbesserung bei den Alltagsfähigkeiten. Der größte Effekt bestand bei älteren Patienten und bei Verwendung zielgerichteter Aufgaben [520]. Spezielle freizeitorientierte Ergotherapie erbrachte hingegen keine Verbesserung der Alltagsfähigkeiten. Eine Studie zu Ergotherapie bei Pflegeheimbewohnern zeigte eine geringere Verschlechterung in der Behandlungsgruppe [521]. Es gibt keine kontrollierten Studien zur Anwendung von Ergotherapie nach mehr als einem Jahr nach dem Schlaganfall.

Logopädie

Logopädie kann sicheres Schlucken und die Kommunikationsfähigkeit verbessern. Zwei Studien zur Logopädie bei Dysphagie fanden keinen signifikanten Vorteil [522]. Eine Studie, die einfache geschriebene Anweisungen mit individuell angepassten Maßnahmen zur Dysphagiebehandlung verglich, fand zwischen den Gruppen keinen Unterschied im Outcome [523].

Aphasie und Dysarthrie sind häufig nach einem Schlaganfall und haben großen Einfluss auf die Lebensqualität [524]. Ein systematischer Review zur Logopädie in

der Behandlung von Dysarthrie bei stabilem Hirnschaden (Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma) fand keine gute Evidenz für einen Vorteil durch Logopädie [525]. Ähnlich fand auch ein systematischer Review zur Logopädie bei Aphasie [526] nur ungenügende Evidenz zur Empfehlung von Logopädie. Die in diesem Review zusammengefassten Studien begannen die Therapie im Mittel drei Monate nach Schlaganfall, sie bieten demnach kaum Möglichkeit, eine Aussage über die akute stationäre Rehabilitation zu treffen. Zwei Metaanalysen von Studien mit schwachem Design folgerten, dass die Verbesserung der Sprachkompetenz größer ist, wenn die Logopädie früh begonnen wird [527, 528]. Es gibt nur wenig Evidenz zur Anwendung einer modifizierten ‚constraint-induced‘ Therapie für Aphasiker [529, 530].

Schlaganfallnetzwerke

Ein systematischer Review zum Vergleich spezieller Schlaganfallnetzwerke zu einer üblichen Behandlung fand keinen Hinweis auf eine Verbesserung der Alltagsfähigkeiten, des subjektiven Gesundheitszustandes oder der Gesundheit der Betreuungspersonen [531]. In einer Subgruppenanalyse war ein Schlaganfallnetzwerk erfolgreich bei jüngeren Patienten, weniger schwer Betroffenen und wenn die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit einer der Schwerpunkte war. Ungenügende Informationsvermittlung verschlechtert die Lebensqualität von Schlaganfallpatienten und ihren Familien [532]. Es gibt Evidenz, dass eine Kombination von Information und Ausbildung das Wissen besser vermittelt als Information alleine [533]. Wenn der Patient aus der stationären Rehabilitation in die ambulante Behandlung entlassen wird, ist die Einbeziehung der häuslichen Betreuer in die Rehabilitation wichtig. Eine Schulung der Betreuungspersonen in Pflege und Übungstechniken reduziert Kosten und verbessert die Lebensqualität [534].

Andere Elemente

Abhängig von den Defiziten des Patienten, können noch andere Fachdisziplinen wichtig sein. Dazu zählen Diätassistenten, Orthoptisten und Sozialarbeiter. Auch wenn es nur wenig Forschung auf diesem Gebiet gibt, gehen einige Autoren davon aus, dass solch spezialisiertes Personal die Rehabilitationschancen verbessert [535].

Kognitive Defizite

Kognitive Defizite sind häufig nach einem Schlaganfall und beeinflussen wesentlich die Lebensqualität. Bisher gibt es keine Evidenz zu bestimmten Methoden zum Gedächtnistraining [536]. Kognitives Training für Aufmerksamkeitsdefizite hat nicht zu klinisch bedeutenden Verbesserungen der Alltagsfähigkeiten geführt [537]. Training für räumlich-konstruktive Defizite verbessert die Behinderung, eine Verbesserung der Alltagsfähigkeiten konnte jedoch nicht gezeigt werden [538]. Nur wenige Studien haben sich mit Trainingsstrategien für visuelle Aufmerksamkeit und Apraxie beschäftigt, daher können hierzu keine Schlussfolgerungen gezogen werden [539].

Sexualität

Die Sexualität kann nach einem Schlaganfall leiden. Physische Probleme und vaskuläre Begleiterkrankungen können durch die Nebenwirkungen der Medikamente verstärkt werden [540]. Es kann hilfreich sein, diese Probleme mit dem Patienten und seinem Partner zu besprechen [541]. Das Übermitteln von Hilfe und Information ist wichtig, viele Patienten befürchten fälschlicherweise eine Verschlechterung der Erkrankung oder eine Erhöhung des Rezidivrisikos durch sexuelle Aktivität [542].

Komplikationen während der Rehabilitation

Die Rehabilitation kann durch Komplikationen erschwert sein, die ein starker Prädiktor für ein schlechtes funktionelles Outcome und eine erhöhte Mortalität sein können. Häufige Komplikationen während der stationären Rehabilitation sind Depression, Schulterschmerzen, Stürze, Inkontinenz und Aspirationspneumonie [543]. Einige dieser Punkte wurden in dem Abschnitt „Prävention und Management von Komplikationen“ diskutiert.

Depression nach Schlaganfall

Eine Depression nach Schlaganfall ist mit einem schlechten Rehabilitationserfolg und letztlich einem schlechteren Outcome verbunden [544, 545]. In der klinischen Praxis, wird nur eine Minderheit der Depressionen erkannt und noch weniger adäquat behandelt [546]. Depressionen können bei bis zu 33% der Schlaganfallpatienten auftreten, im Vergleich zu 13% bei alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppen

[547], aber verlässliche Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz liegen nicht vor [545]. Prädiktoren für eine Depression nach Schlaganfall sind ein hohes Maß an Behinderung, kognitive Beeinträchtigung und Schlaganfallschwere [545]. Es gibt keinen Konsens über die optimale Methode zur Diagnose einer Depression nach Schlaganfall. Die gebräuchlichen Screening-Werkzeuge können bei Patienten mit Aphasie oder kognitiver Beeinträchtigung ungeeignet sein [548, 549].

Antidepressiva wie selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Trizyklika können die Stimmung nach einem Schlaganfall heben [550, 551], aber es gibt nur wenig Daten, die belegen, dass diese Pharmaka zu einer vollen Remission einer schweren Depression nach Schlaganfall führen oder einer solchen vorbeugen können. SSRI werden aber besser vertragen als Trizyklika [552]. Es gibt keine gute Evidenz, um Psychotherapie zur Behandlung oder Prävention von Depressionen nach Schlaganfall zu empfehlen [553], obwohl diese die Stimmung verbessert. Es fehlt ebenso die Evidenz bezüglich der Auswirkung einer antidepressiven Therapie auf den Erfolg einer Rehabilitation oder das funktionelle Outcome.

Stimmungsschwankungen sind ein besorgniserregendes Symptom für Patienten und Betreuungspersonen. SSRI können diese reduzieren, aber der Effekt auf die Lebensqualität ist unklar [554].

Schmerzen und Spastik

Schulderschmerzen sind häufig nach einem Schlaganfall [555], besonders bei Patienten mit Beeinträchtigung der Armfunktion und schlechtem funktionellen Status, und verbunden mit einem schlechteren Outcome. Passive Bewegung des gelähmten Armes kann vorbeugend wirken [556]. Elektrostimulation wird häufig zur Behandlung verwendet, aber der Nutzen ist nicht bewiesen [557]. Eine systematische Cochrane-Analyse ergab ungenügende Daten, um die Anwendung von Orthesen zur Behandlung der Schulter-Subluxation zu empfehlen, auch wenn sich ein Trend zugunsten des Festbindens der betroffenen Extremität zeigte [558].

Lamotrigin und Gabapentin können zur Behandlung neuropathischer Schmerzen in Erwägung gezogen werden [559]. Sie scheinen gut vertragen zu werden, allerdings sind kognitive Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Eine Spastik in der chronischen Phase kann die Alltagsfähigkeiten negativ beeinflussen und verringert die Lebensqualität [560]. Lagerungs- und

Bewegungstherapie, Entspannungstraining und Schienen werden häufig angewandt, aber es gibt keine belastbare Evidenz für die Effektivität dieser Maßnahmen [561]. Die pharmakologische Behandlung mit Botulinumtoxin hat einen nachweislichen Effekt auf den Muskeltonus in Armen und Beinen, aber der funktionelle Benefit ist weniger gut untersucht [562-564]. Orale Medikamente sind wegen der Nebenwirkungen in ihrer Anwendung limitiert [565].

Eignung für Rehabilitation

Ein wichtiger Prädiktor für den Erfolg der Rehabilitation ist die initiale Schlaganfallschwere [544]. Bestehende Behinderungen vor dem Schlaganfall haben ebenfalls einen deutlichen negativen Einfluss [566]. Für Faktoren wie Geschlecht [567], Ätiologie des Schlaganfalls [568], Alter [569] und Lage des Läsion [570] gibt es keine Hinweise, dass sie bei der Entscheidung über eine Rehabilitationsmaßnahme eine Rolle spielen sollten [571]. Die Aufnahme auf einer ausgewiesenen Stroke Unit verbessert das Outcome aller Schlaganfallpatienten unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad [59].

Das Vorenthalten einer Rehabilitation wegen einer vorbestehenden Behinderung bleibt ein Problem [572, 573]. Patienten mit schwerster kognitiver oder physischer Behinderung wurden von den meisten Rehabilitationsstudien ausgeschlossen, daher können die zuvor genannten Daten nur mit Vorsicht auf diese Patientengruppe extrapoliert werden [574]. Einige Studien deuten an, dass die aktive Rehabilitation schwer behinderten Patienten die Rückkehr in das häusliche Umfeld ermöglichen kann [575, 576]. Für Patienten, die nicht aktiv an den Rehabilitationsmaßnahmen teilnehmen können, wurde früher die passive Bewegung der Extremitäten zur Vermeidung von Kontrakturen und Druckulzera empfohlen [2].

Anhang

Writing Committee der ESO (EUSI) Empfehlung

Vorsitz: Werner Hacke (Heidelberg, Deutschland)

Beisitzer: Marie-Germaine Bousser (Paris, Frankreich); Gary Ford (Newcastle, Großbritannien)

Ausbildung, Zuweisung und Notfallbehandlung

Gruppenleitung: Michael Brainin (Krems, Österreich); José Ferro (Lisabon, Portugal)

Mitglieder: Charlotte Cordonnier (Lille, Frankreich); Heinrich P. Mattle (Bern, Schweiz); Keith Muir (Glasgow, Großbritannien); Peter D. Schellinger (Erlangen, Deutschland)

Stroke Units

Gruppenleitung: Hans-Christoph Diener (Essen, Deutschland); Peter Langhorne, (Glasgow, Großbritannien)

Mitglieder: Antony Davalos (Barcelona, Spanien); Gary Ford (Newcastle, Großbritannien) Veronika Skvortsova (Moskau, Russland)

Diagnostik

Gruppenleitung: Michael Hennerici (Mannheim, Deutschland); Markku Kaste, (Helsinki, Finnland)

Mitglieder: Hugh S. Markus (London, Großbritannien); E. Bernd Ringelstein (Münster, Deutschland); Rüdiger von Kummer (Dresden, Deutschland); Joanna Wardlaw, (Edinburgh, UK)

Unterstützt durch: Dr. Oliver Müller (Heidelberg, Deutschland)

Prävention

Gruppenleitung: Philip Bath (Nottingham, Großbritannien); Didier Leys (Lille, Frankreich)

Mitglieder: Álvaro Cervera (Barcelona, Spanien); László Csiba (Debrecen, Ungarn); Jan Lodder (Maastricht, Niederlande); Nils Gunnar Wahlgren (Stockholm, Schweden)

Allgemeine Behandlung

Gruppenleitung: Hans-Christoph Diener (Essen, Deutschland); Peter Langhorne (Glasgow, Großbritannien)

Mitglieder: Antony Davalos (Barcelona, Spanien); Gary Ford (Newcastle, Großbritannien); Veronika Skvortsova (Moskau, Russland)

Akutbehandlung und Behandlung von Komplikationen

Gruppenleitung: Angel Chamorro (Barcelona, Spanien); Bo Norrving (Lund, Schweden);

Mitglieder: Valerica Caso (Perugia, Italien); Jean-Louis Mas (Paris, Frankreich); Victor Obach (Barcelona, Spanien); Peter A. Ringleb (Heidelberg, Deutschland); Lars Thomassen (Bergen, Norwegen)

Rehabilitation

Gruppenleitung: Kennedy Lees (Glasgow, Großbritannien); Danilo Toni (Rom, Italien)

Mitglieder: Stefano Paolucci (Rom, Italien); Juhani Sivenius (Kuopio, Finnland); Katharina Stibrant Sunnerhagen (Göteborg, Schweden); Marion F. Walker (Nottingham, Großbritannien)

Unterstützt durch: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Tabellen

Tabelle 1: Klassifikation der Evidenz für diagnostische und therapeutische Maßnahmen (nach [577])

	Klassifizierungsschema für diagnostische Maßnahmen	Klassifizierungsschema für therapeutische Interventionen
Klasse I	Eine prospektive Studie mit einem breiten Patientenspektrum unter Verwendung eines „Goldstandards“ zur Falldefinition, mit verblindeter Testauswertung und mit einer Fallzahl, die angemessene Auswertungen von Testgütekriterien erlaubt	Eine ausreichend große, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie aus einer repräsentativen Population mit verblindeter Outcomeerhebung oder ein ausreichend großer systematischer Review von prospektiven randomisierten kontrollierten klinischen Studien aus einer repräsentativen Population mit verblindeter Outcomeerhebung Folgende Kriterien müssen erfüllt sein: a. Unabhängige Randomisierung b. Klare Endpunktdefinition c. Klare Definition der Ein- und Ausschlusskriterien d. Adäquate Wiedergabe von Dropouts und Gruppenwechslern mit kleinen Zahlen, um einen nur geringen Bias zu haben und e. Die relevanten Basischarakteristika der Patienten sind angegeben und zwischen den Gruppen balanciert oder mit geeigneten statistischen Methoden ausgeglichen
Klasse II	Eine prospektive Studie mit einem schmalen Patientenspektrum oder eine retrospektive Studie mit einem breiten Patientenspektrum unter Verwendung eines „Goldstandards“ im Vergleich zu einem breiten Spektrum von Kontrollpersonen, mit verblindeter Testauswertung und mit einer Fallzahl, die angemessene Auswertungen von Testgütekriterien erlaubt	Prospektive Kohorten Studie mit gematchten Gruppen aus einer repräsentativen Population, die obigen Kriterien a-e erfüllend, oder eine randomisierte kontrollierte Studie bei der eines dieser Kriterien fehlt
Klasse III	Evidenz aus einer retrospektiven Studie mit entweder schmaler Patienten- oder Kontrollgruppe und verblindeter Testauswertung	Alle anderen kontrollierten Studien (inkl. gut definierten Fallkontrollstudien oder intraindividuellem Vergleich) aus einer repräsentativen Population, bei denen das Outcome unabhängig von der Behandlung bestimmt wurde
Klasse IV	Evidenz aus unkontrollierten Studien, Fallserien oder Expertenmeinung	Evidenz aus unkontrollierten Studien, Fallserien oder Expertenmeinung

Tabelle 2: Definition der Empfehlungsstärke (nach [577])

Stärke A	Nachgewiesen als hilfreich/voraussagend oder nicht hilfreich/voraussagend für eine diagnostische Maßnahme oder als effektiv, ineffektiv oder schädlich für eine therapeutische Intervention; basierend auf zumindest einer Klasse I Studie oder mindesten zwei konsistenten Klasse II Studien
Stärke B	Nachgewiesen als hilfreich/voraussagend oder nicht hilfreich/voraussagend für eine diagnostische Maßnahme oder als effektiv, ineffektiv oder schädlich für eine therapeutische Intervention, basierend auf zumindest einer überzeugenden Klasse II Studie oder überwältigender Klasse III Evidenz
Stärke C	Nachgewiesen als hilfreich/voraussagend oder nicht hilfreich/voraussagend für eine diagnostische Maßnahme oder als effektiv, ineffektiv oder schädlich für eine therapeutische Intervention, basierend auf zumindest zwei Klasse III Studien
Good Clinical Practice (GCP)	Auf der Erfahrung der Leitlinienautoren beruhend empfohlene beste medizinische Praxis. Üblicherweise auf Klasse IV Evidenz basierend und eine gewisse klinische Unsicherheit andeutend

Tabelle 3: Notfalldiagnostik bei akuten Schlaganfallpatienten

Bei allen Patienten	
1	<i>Bildgebung:</i> CCT oder MRT
2	EKG
3	<i>Laboruntersuchungen:</i> Vollständiges Blutbild und Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit und INR, PTT, Serum Elektrolyte, Blutzucker CRP oder BSG Leber- und Nierenwerte
In Einzelfällen	
4	Extrakranieller und transkranialer Duplex / Doppler Ultraschall
5	MRA oder CTA
6	Diffusions und Perfusions-MR oder Perfusions-CT
7	Echokardiografie (transthorakal und/oder transösophageal)
8	Röntgen-Thorax
9	Pulsoxymetrie und arterielle Blutgasanalyse
10	Lumbalpunktion
11	EEG
12	Toxikologisches Screening

Tabelle 4: Empfohlene Anforderungen an Zentren zur Behandlung von akuten Schlaganfallpatienten

Primäre Schlaganfallzentren	Übergeordnete Schlaganfallzentren (zusätzliche Leistungen)
CCT 24 Stunden verfügbar	MRT / MRA / CTA
Etablierte Schlaganfallbehandlungsleitlinien inkl. einer jederzeit durchführbaren systemischen Thrombolyse	TEE
Enge Kooperation von Neurologen, Internisten und Rehabilitationsmedizinern	Zerebrale Angiografie
Speziell trainiertes Pflegepersonal	Transkranielle Dopplersonografie
Frühe Rehabilitation durch ein multidisziplinäres Team inkl. Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie	Extra- und intrakranielle Farbduplexsonografie
Neurosonologische Untersuchung (mind. extrakranielle Dopplersonografie) innerhalb von 24 Stunden	Spezialisierte Neuroradiologie, Neurochirurgie und Gefäßchirurgie (auch mittels Telemedizin)
Transthorakale Echokardiografie	Karotischirurgie
Laboruntersuchungen inkl. Gerinnungsdiagnostik	Angioplastie und Stenting
Monitoring von Blutdruck, EKG, Sauerstoffsättigung, Blutglukose und Körpertemperatur	Automatisches Monitoring der Sauerstoffsättigung und des Blutdrucks
Automatisiertes bettseitiges EKG-Monitoring	Etabliertes Rehabilitationsnetzwerk, um eine kontinuierliche Betreuung inkl. teilstationärer und ambulanter Rehabilitation sicherzustellen

Tabelle 5: Nachfolgende Laboruntersuchungen, abhängig von Art des Schlaganfalls und mutmaßlicher Ätiologie

Alle Patienten	Vollständiges Blutbild, Elektrolyte, Glukose, Blutfette, Kreatinin, CRP oder BSG
Sinus-Venen-Thrombose, Hyperkoagulopathie	Thrombophiliescreening, AT3, Factor II, V-Mutationen Faktor VIII, Protein C, Protein S, Kardiolipinantikörper, D-Dimere, Homocystein
Blutungsstörung	INR, aPTT, Fibrinogen, us
Vaskulitis oder systemische Erkrankung	Liquordiagnostik, Antikörper Screening, spezielle Antikörperdiagnostik oder PCR-Test für HIV, Lues, Borreliose, Tuberkulose, Pilz, Drogenscreening, Blutkultur
Mutmaßlich genetische Erkrankung, z.B. Mitochondriopathie (MELAS), CADASIL, Sichelzellerkrankung, M. Fabry, multiple Cavernome, etc.	Genetische Tests

Tabelle 6: Number need to treat (NNT) zur Vorbeugung eines Schlaganfalls pro Jahr für Patienten, die wegen einer Karotisstenose operiert werden (modifiziert nach [578] und [335])

Disease	NNT zur Vermeidung eines Schlaganfalls pro Jahr
Asymptomatische Stenose (60–99% ^{NASCET})	85
Symptomatische Stenose (70–99% ^{NASCET})	27
Symptomatische Stenose (50–69% ^{NASCET})	75
Symptomatische Stenose (>50% ^{NASCET}) bei Männern	45
Symptomatische Stenose (>50% ^{NASCET}) bei Frauen	180
Symptomatische Stenose (>50% ^{NASCET}) > 75 Jahre	25
Symptomatische Stenose (>50% ^{NASCET}) < 65 Jahre	90
Symptomatische Stenose (>50% ^{NASCET}) < 2 Wochen nach dem Ereignis	25
Symptomatische Stenose (>50% ^{NASCET}) > 12 Wochen nach dem Ereignis	625
Symptomatische Stenose (≤50% ^{NASCET})	Kein Vorteil

Tabelle 7: Relative Risikoreduktion (RRR), absolute Risikoreduktion (ARR) und number needed to treat (NNT) durch antithrombotische Therapie zur Vermeidung eines schwerwiegenden vaskulären Ereignisses (modifiziert nach [314, 317, 578])

Umstand	Behandlung	RRR %	ARR % pro Jahr	NNT zur Vermeidung eines Ereignisses pro Jahr
Nicht-kardioembolischer Hirninfarkt oder TIA	Aspirin vs. Plaz	13	1,0	100
	Aspirin + DIP vs. Plaz	28	1,9	53
	Aspirin + DIP vs. Aspirin	18	1,0	104
	Clop vs. Plaz	23	1,6	62
	Clop vs. Aspirin	10	0,6	166
Vorhofflimmern (Primärprävention)	Warfarin vs. Plaz	62	2,7	37
	Aspirin vs. Plaz	22	1,5	67
Vorhofflimmern (Sekundärprävention)	Warfarin vs. Plaz	67	8,0	13
	Warfarin vs. Plaz	21	2,5	40

Plaz: Plazebo. Clop: Clopidogrel. DIP: Dipyridamol

Tabelle 8: Relative Risikoreduktion (RRR), absolute Risikoreduktion (ARR) und number needed to treat (NNT) durch Risikofaktorenmodifikation zur Vermeidung eines schwerwiegenden vaskulären Ereignisses (modifiziert nach [283, 285, 289, 578])

Klinischer Umstand	Behandlung	RRR %	ARR % pro Jahr	NNT zur Vermeidung eines Ereignisses pro Jahr
Allgemeinbevölkerung mit arterieller Hypertonie	Antihypertensiva	42	0,4	250
Allgemeinbevölkerung mit erhöhtem vaskulären Risiko	ACE-Hemmer	22	0,65	154
Nach Schlaganfall oder TIA mit arterieller Hypertonie	Antihypertensiva	31	2,2	45
Nach Schlaganfall oder TIA mit normalem Blutdruck	ACE-Hemmer ± Diuretikum	24	0,85	118
Nach Schlaganfall oder TIA	Statin	16	0,44	230
	Rauchen aufhören	33	2,3	43

Tabelle 9: Risiko für Schlaganfall oder Tod aus großen randomisierten Studien zum Vergleich von endovaskulärer und operativer Behandlung von Patienten mit hochgradiger Karotisstenose (Intention-to-Treat Daten; unk: unbekannt)

Outcome	Jedweder Schlaganfall oder Tod bis Tag 30		Behindernder Schlaganfall oder Tod bis Tag 30		Ipsilateraler Schlaganfall <u>nach</u> Tag 30	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)
CAVATAS [340]	25 (10,0)	25 (9,9)	16 (6,4)	15 (5,9)	6 ⁺	10
SAPPHIRE [341]	8 (4,8)	9 (5,4)	unk	unk	unk	unk
SPACE [343, 579]	46 (7,7)	38 (6,5)	29 (4,8)	23 (3,9)	4 (0,7)*	1 (0,2)
EVA3S [342]	25 (9,6)	10 (3,9)	9 (3,4)	4 (1,5)	2 (0,6)*	1 (0,3)

⁺: Follow Up Dauer im Mittel 1,95 Jahre; *: bis Monat 6

Literatur

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
2. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
8. ••• Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
10. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000;283:3102-3109.
11. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.

12. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittmore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-562.
13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.
15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.
17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. Available at: www.sosse/sosmenyeh.htm 2000:Article number: 2002-2102-2001.
19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.
20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.

22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
23. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
24. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
25. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
26. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
27. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
28. Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, Morris DL, Johnson AM, Brice JH: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
29. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
30. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
31. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
32. DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
33. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle HP: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
34. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
35. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick JP: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
36. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
37. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
38. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors--a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.

39. Evcı ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
40. Sug Yoon S, Heller RF, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald PE: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
41. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsheer S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
42. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
43. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
44. Schmidt NK, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
45. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
46. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
47. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
48. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
49. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
50. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
51. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
52. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
53. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.
54. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy ML, Giannotta SL: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward "brain attack" and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115; discussion 1115-1107.
55. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.

56. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
57. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
58. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
59. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
60. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
61. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
62. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
63. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
64. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
65. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
66. Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006;25:170-172.
67. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
68. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
69. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
70. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-2145.
71. Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.
72. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.

73. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols FT, 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
74. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
75. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
76. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
77. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
78. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
79. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
80. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
81. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
82. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
83. •• Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
84. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
85. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
86. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.

87. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
88. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
89. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.
90. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.
91. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.
92. Lindsberg PJ, Happola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
93. Hamidon BB, Dewey HM: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
94. Goldstein LB, Simel DL: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
95. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
96. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.
97. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.
98. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
99. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
100. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;64:1466-1474.
101. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.

102. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.
103. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.
104. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.
105. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
106. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.
107. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
108. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
109. Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.
110. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.
111. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.
112. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.
113. ••• 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.
114. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.
115. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
116. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
117. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
118. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
119. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991:88-94.
120. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of

computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.

121. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.

122. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.

123. ••• Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:77-81.

124. ••• Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.

125. ••• Schellinger PD, Fiebich JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.

126. ••• Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P: Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-2483.

127. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.

128. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.

129. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.

130. Wardlaw JM, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.

131. ••• Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.

132. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, Lewis SC, Mielke O: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.

133. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.

134. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.

135. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15; discussion 16-18.
136. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.
137. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology* 2007;243:720-726.
138. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
139. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
140. •• Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.
141. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
142. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.
143. •• Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.
144. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
145. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
146. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.
147. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
148. Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Dillon WP, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.

149. ••• Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490.
150. •• Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
151. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
152. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
153. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
154. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
155. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
156. ••• Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
157. ••• Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
158. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC perfusion MRI-Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;55:1342-1349.
159. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorovic V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
160. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
161. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
162. 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.

163. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
164. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
165. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
166. ••• Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
167. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
168. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
169. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
170. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moya LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
171. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
172. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
173. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
174. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altedorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:193-199.
175. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
176. ••• Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
177. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
178. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.

179. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
180. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
181. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
182. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
183. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
184. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
185. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
186. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
187. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
188. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
189. 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.
190. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
191. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
192. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
193. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
194. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.

195. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
196. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
197. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161:989-996.
198. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.
199. Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: PredischARGE two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
200. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
201. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
202. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
203. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
204. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
205. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-796.
206. •• Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.

207. ••• 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.
208. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
209. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
210. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
211. 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.
212. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.
213. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
214. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
215. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.
216. ••• Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
217. ••• Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
218. 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.

219. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
220. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
221. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
222. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
223. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
224. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
225. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.
226. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
227. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
228. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
229. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Jr., Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
230. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
231. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
232. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
233. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
234. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
235. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
236. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke* 2006;37:20-26.

237. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
238. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
239. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
240. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
241. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
242. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
243. 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
244. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.
245. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
246. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Albanes D, Huttunen JK: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6-year follow-up of the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
247. ••• Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
248. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
249. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.
250. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.

251. 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.
252. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
253. ••• Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.
254. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
255. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
256. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
257. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
258. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
259. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
260. 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.
261. Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, Rexrode KM, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
262. Bartolucci AA, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
263. ••• Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
264. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
265. ••• Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC,

Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.

266. Hobson RW, 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263; discussion 263-255.

267. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.

268. ••• Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.

269. ••• Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.

270. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

271. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.

272. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.

273. ••• Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.

274. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.

275. ••• Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.

276. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-2334.

277. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.

278. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.

279. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.

280. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.

281. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.

282. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710–717.
283. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
284. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
285. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
286. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
287. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
288. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
289. ••• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
290. •• Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
291. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
292. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
293. ••• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
294. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
295. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.

296. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
297. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
298. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
299. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
300. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
301. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
302. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
303. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covatt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
304. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
305. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
306. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
307. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
308. ••• 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.
309. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
310. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
311. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
312. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.

313. *** Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
314. *** CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
315. *** Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
316. •• Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
317. *** Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
318. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
319. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
320. *** Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
321. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
322. *** Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
323. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
324. *** Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
325. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
326. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
327. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.

328. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
329. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
330. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
331. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
332. ••• European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
333. ••• North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
334. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
335. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
336. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000160.
337. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
338. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;54:660-666.
339. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
340. ••• Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
341. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
342. ••• Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.

343. •• Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
344. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
345. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
346. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
347. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
348. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
349. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
350. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
351. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.
352. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
353. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
354. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.
355. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
356. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
357. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
358. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.

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

376. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.
377. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
378. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.
379. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
380. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
381. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
382. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
383. ••• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
384. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
385. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
386. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.
387. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Kulkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.
388. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.
389. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
390. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.
391. ••• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kulkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G:

Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.

392. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.

393. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.

394. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.

395. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.

396. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.

397. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.

398. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.

399. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet* 1995;346:1509-1514.

400. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.

401. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.

402. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.

403. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.

404. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.

405. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA:

Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.

406. Brandt T, von Kummer R, Muller Kupperts M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.

407. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.

408. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.

409. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.

410. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.

411. ••• CAST-Collaborative-Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.

412. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.

413. ••• AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.

414. ••• Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.

415. ••• Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.

416. ••• Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.

417. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke* 2001;32:22-29.

418. •• Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.

419. ••• Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-1210.

420. *** The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
421. *** Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.
422. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.
423. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.
424. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
425. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
426. *** Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
427. ** Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
428. *** Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-445.
429. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.
430. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.
431. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
432. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.
433. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.
434. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.
435. Berezcki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.
436. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.

437. •• Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064.
438. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
439. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
440. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
441. ••• Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
442. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
443. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
444. Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W: Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995;23:1576-1587.
445. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
446. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
447. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
448. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
449. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
450. •• Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.
451. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
452. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-144.

453. ••• Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
454. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
455. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
456. 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.
457. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
458. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003;34:494-501.
459. 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.
460. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.
461. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
462. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
463. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
464. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
465. ••• Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
466. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
467. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
468. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
469. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.

470. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
471. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.
472. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
473. 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.
474. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
475. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
476. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
477. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
478. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
479. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
480. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
481. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
482. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
483. •• Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
484. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
485. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
486. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.

487. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
488. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
489. Langhorne P, Dennis MS. Stroke units, an evidence based approach. London: BMJ Publishing group; 1998.
490. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.
491. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
492. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
493. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
494. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
495. ••• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
496. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.
497. Barbay S, Plautz E, Friel KM, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
498. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
499. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.
500. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.
501. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
502. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
503. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.
504. ••• Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007

505. ••• Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.
506. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
507. ••• van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.
508. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
509. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
510. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration. *Stroke* 1997;28:2139-2144.
511. ••• van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
512. ••• Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.
513. ••• Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2006;37:2441 - 2442.
514. ••• Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
515. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
516. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
517. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
518. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
519. ••• 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.
520. ••• Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-

analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.

521. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.

522. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007

523. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.

524. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.

525. ••• Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.

526. ••• Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.

527. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.

528. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.

529. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.

530. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.

531. ••• Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.

532. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.

533. ••• Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.

534. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1099.

535. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.

536. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.

537. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.

538. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.

539. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.

540. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
541. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
542. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
543. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.
544. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballes M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
545. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
546. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-562.
547. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
548. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
549. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
550. ••• 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.
551. ••• Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
552. ••• Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
553. ••• Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
554. ••• House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
555. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
556. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
557. ••• Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
558. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
559. ••• Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.

560. ••• Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
561. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
562. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
563. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
564. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
565. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
566. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
567. Wyller TB, Soding KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
568. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
569. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
570. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.
571. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
572. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
573. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
574. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
575. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
576. Schmidt JG, Drew-Cates J, Dombovy ML: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.

577. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.

578. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.

579. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.