

# **Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιμετώπιση Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων και Παροδικών Ισχαιμικών Επεισοδίων 2008**

## **Από την Εκτελεστική Επιτροπή και τη Συγγραφική Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης Αγγειακών Εγκεφαλικών Νοσημάτων (European Stroke Organization - ESO)**

Peter A. Ringleb, Heidelberg, Γερμανία; Marie-Germaine Bousser, Paris, Γαλλία;  
Gary Ford, Newcastle, Ηνωμένο Βασίλειο; Philip Bath, Nottingham, Ηνωμένο  
Βασίλειο; Michael Brainin, Krems, Αυστρία; Valeria Caso, Perugia, Ιταλία; Álvaro  
Cervera, Barcelona, Ισπανία; Angel Chamorro, Barcelona, Ισπανία; Charlotte  
Cordonnier, Lille, Γαλλία; László Csiba, Debrecen, Ουγγαρία; Antoni Davalos,  
Barcelona, Ισπανία; Hans-Christoph Diener, Essen, Γερμανία; José Ferro, Lisbon,  
Πορτογαλία; Werner Hacke, Heidelberg, Γερμανία; Michael Hennerici, Mannheim,  
Γερμανία; Markku Kaste, Helsinki, Φινλανδία; Peter Langhorne, Glasgow, Ηνωμένο  
Βασίλειο; Kennedy Lees, Glasgow, Ηνωμένο Βασίλειο; Didier Leys, Lille, Γαλλία; Jan  
Lodder, Maastricht, Ολλανδία; Hugh S. Markus, London, Ηνωμένο Βασίλειο; Jean-  
Louis Mas, Paris, Γαλλία; Heinrich P. Mattle, Bern, Ελβετία; Keith Muir, Glasgow,  
Ηνωμένο Βασίλειο; Bo Norrving, Lund, Σουηδία; Victor Obach, Barcelona, Ισπανία;  
Stefano Paolucci, Rome, Ιταλία; E. Bernd Ringelstein, Münster, Γερμανία; Peter D.  
Schellinger, Erlangen, Γερμανία; Juhani Sivenius, Kuopio, Φινλανδία; Veronika  
Skvortsova, Moscow, Ρωσία; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Σουηδία;  
Lars Thomassen, Bergen, Νορβηγία; Danilo Toni, Rome, Ιταλία; Rüdiger von  
Kummer, Dresden, Γερμανία; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Σουηδία; Marion F.  
Walker, Nottingham, Ηνωμένο Βασίλειο; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Ηνωμένο  
Βασίλειο

### **Διεύθυνση αλληλογραφίας:**

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

**Λέξεις ευρετηρίου:**

Κατευθυντήριες Οδηγίες, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Πρόληψη, Εκπαίδευση, Μονάδα Αντιμετώπισης Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Stroke Unit, Απεικόνιση, Επείγουσα Αντιμετώπιση, Αποκατάσταση

**Επιμέλεια μετάφρασης στα Ελληνικά:**

Κωνσταντίνος Σπέγγος MD PhD FESO

*Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας*

Σοφία Βασιλοπούλου MD PhD FESO

*Λέκτορας Νευρολογίας*

Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Βασ. Σοφίας 72 -11528 Αθήνα

## Πρόλογος

Το άρθρο αυτό αποτελεί αναθεώρηση των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Πρωτοβουλίας για τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα (EUSI – European Stroke Initiative) σχετικά με την αντιμετώπιση των οξέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων που πρωτοδημοσιεύτηκαν το 2000 [1, 2], και στη συνέχεια μεταφράστηκαν σε διάφορες γλώσσες, μεταξύ των οποίων και στην Ισπανική, Πορτογαλική, Ιταλική, Γερμανική, Ελληνική, Τουρκική, Λιθουανική, Πολωνική, Ρωσική και Κινεζική. Η πρώτη αναθεώρηση των οδηγιών δημοσιεύτηκε το 2003 [2]. Το 2006 η EUSI αποφάσισε ότι η επόμενη αναθεώρηση θα έπρεπε να συνταχθεί από μια μεγαλύτερη ομάδα συγγραφέων. Στο μεταξύ ιδρύθηκε και μια καινούργια Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα, η «Ευρωπαϊκή Οργάνωση Αγγειακών Εγκεφαλικών Νοσημάτων» (European Stroke Organisation - ESO), η οποία ανέλαβε την υποχρέωση να αναθεωρήσει τις παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες. Ως εκ τούτου οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες διατυπώθηκαν τόσο από μέλη της Συγγραφικής Επιτροπής της τέως EUSI, όσο και από τα αντίστοιχα μέλη της ESO (βλέπε παράρτημα). Τα μέλη της Συγγραφικής Ομάδας συναντήθηκαν για διάστημα τριών ημερών το Δεκέμβριο του 2007 στη Χαϊδελβέργη της Γερμανίας προκειμένου να καταλήξουν στο τελικό κείμενο των νέων οδηγιών. Τα μέλη της Συγγραφικής Επιτροπής χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες που κάλυπταν διαφορετικά γνωστικά αντικείμενα. Κάθε ομάδα τελούσε υπό την καθοδήγηση δύο συναδέλφων και συμπεριελάμβανε επιπλέον μέχρι και πέντε άλλα μέλη. Προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν σφάλματα και για να μην υπάρξουν αντικρουόμενα συμφέροντα κανείς από τους επικεφαλής των ομάδων δεν είχε συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες που σχετίζονταν με το γνωστικό αντικείμενο με το οποίο ασχολούνταν η ομάδα τους. Επιπλέον έχει κατατεθεί στον εκδότη λεπτομερής κατάλογος των τυχόν αντικρουόμενων συμφερόντων, ο οποίος διατίθεται με την ηλεκτρονική μορφή του άρθρου αυτού. Λόγω του μεγάλου αριθμού των συγγραφέων, οι σχετικές τους δηλώσεις δεν καταγράφονται στην έντυπη μορφή του άρθρου.

Οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες καλύπτουν την αντιμετώπιση τόσο των Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΙΑΕΕ), όσο και των Παροδικών Ισχαιμικών Επεισοδίων (ΠΙΕ), δεδομένου ότι πλέον τα ΙΑΕΕ και τα ΠΙΕ θεωρούνται ως μια ενιαία νοσολογική οντότητα. Εφόσον υπάρχουν διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα ΙΑΕΕ και τα ΠΙΕ, αυτές θα αναφέρονται ξεχωριστά. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι

κατευθυντήριες οδηγίες θα καλύπτουν τόσο τα ΙΑΕΕ, όσο και τα ΠΙΕ. Ξεχωριστές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας έχουν ήδη δημοσιευτεί [3] ή βρίσκονται στη φάση της συγγραφής. Οι κατηγορίες και τα επίπεδα τεκμηρίωσης των εδώ διατυπωμένων κατευθυντηρίων οδηγιών έχουν οριστεί σύμφωνα με τα κριτήρια της European Federation of Neurological Societies (EFNS) (Πίνακας 1, Πίνακας 2). Το κείμενο καλύπτει θέματα που αφορούν στη διακομιδή και άμεση αντιμετώπιση ασθενών με ΙΑΕΕ, στην φροντίδα σε εξειδικευμένες Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ (Stroke Units), στη διαγνωστική, στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, στη γενική αντιμετώπιση των ΙΑΕΕ, στις ειδικές θεραπείες συμπεριλαμβανόμενης και της άμεσης θεραπείας στην οξεία φάση, στην αντιμετώπιση των επιπλοκών και στην αποκατάσταση.

Ενδεχόμενες αλλαγές που θα προκύπτουν στις κατευθυντήριες οδηγίες με βάση νεότερα επιστημονικά δεδομένα θα ενσωματώνονται διαρκώς στην ηλεκτρονική μορφή του κειμένου, η οποία θα είναι διαθέσιμη στην ιστοσελίδα της ESO ([eso-stroke.org](http://eso-stroke.org)). Συνιστούμε στους αναγνώστες να ανατρέχουν στην πλέον ανανεωμένη ηλεκτρονική έκδοση των κατευθυντηρίων οδηγιών πριν πάρουν σημαντικές θεραπευτικές αποφάσεις.

## Εισαγωγή

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν παγκοσμίως έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας [4]. Έχουν παρατηρηθεί μεγάλες διαφορές στη συχνότητα και στη θνησιμότητα των ΑΕΕ μεταξύ Δυτικής και Ανατολικής Ευρώπης, οι οποίες αποδίδονται στο διαφορετικό προφίλ αγγειακών παραγόντων κινδύνου και κυρίως στα υψηλότερα ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης που παρατηρούνται στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, οδηγώντας σε συγκριτικά βαρύτερα ΑΕΕ [5]. Αξιοσημείωτες όμως διαφορές έχουν διαπιστωθεί και σε διαφορετικές περιοχές της Δυτικής Ευρώπης. Τα ΑΕΕ αποτελούν στην Ευρώπη το σημαντικότερο αίτιο νοσηρότητας και μακροχρόνιας αναπηρίας, ενώ οι επικείμενες δημογραφικές μεταβολές αναμένεται να οδηγήσουν σε περαιτέρω αύξηση της συχνότητάς τους. Θεωρούνται επίσης ως η δεύτερη πιο συχνή αιτία άνοιας, η πρώτη, κατά σειρά, αιτία επιληψίας σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ αποτελούν και σύνηθες αίτιο κατάθλιψης [6,7].

Κατά την τελευταία δεκαετία έχουν διατυπωθεί πολλές κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις, τόσο για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ, όσο και για πιο ειδικά θέματα που άπτονται της φροντίδας ασθενών με ΑΕΕ [2-13]. Πιο πρόσφατα, η αναθεωρημένη διακήρυξη του Helsingborg εστίασε το ενδιαφέρον της στα πρότυπα της φροντίδας ασθενών με ΑΕΕ και τις ανάγκες της επιστημονικής έρευνας στην Ευρώπη [14]. Στο μέλλον, η έκδοση ενιαίων κατευθυντηρίων οδηγιών παγκοσμίως με τη συνεργασία της ESO και άλλων εθνικών και τοπικών εταιρειών θα αποτελέσει πρωταρχικό στόχο της Παγκόσμιας Οργάνωσης Αγγειακών Εγκεφαλικών Νοσημάτων (World Stroke Organisation).

## Ευαισθητοποίηση του Κοινού και Εκπαίδευση

### Συστάσεις

- Συνιστάται η εκπόνηση εκπαιδευτικών προγραμμάτων με σκοπό την ευαισθητοποίηση του πληθυσμού σε θέματα που αφορούν τα ΑΕΕ (**Κατηγορία II, Επίπεδο Β**)
- Συνιστάται η εκπόνηση εκπαιδευτικών προγραμμάτων με σκοπό την ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών της υγείας σε θέματα που αφορούν τα ΑΕΕ (**Κατηγορία II, Επίπεδο Β**)

Το σύνθημα «ο χρόνος σημαίνει εγκέφαλο» (“time is brain”) σημαίνει ότι κάθε περίπτωση ΑΕΕ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μια ιατρικά επείγουσα κατάσταση. Η αποφυγή οποιασδήποτε καθυστέρησης θα πρέπει να αποτελεί το βασικό στόχο κατά την προ-νοσοκομειακή φάση αντιμετώπισης ενός οξέος ΑΕΕ. Σημαντικό ρόλο για την επίτευξη του στόχου αυτού παίζουν η έγκαιρη αναγνώριση και αξιολόγηση των συμπτωμάτων ενός ΑΕΕ από τον ίδιο τον ασθενή και τους συγγενείς του, η πρώτη επαφή με τον ιατρό και το μέσο μεταφοράς στο νοσοκομείο.

Καθυστερήσεις κατά την άμεση αντιμετώπιση οξέων ΑΕΕ έχουν διαπιστωθεί σε διάφορα επίπεδα [15]:

- Σε επίπεδο γενικού πληθυσμού, λόγω αδυναμίας αναγνώρισης των συμπτωμάτων του ΑΕΕ και άμεσης επικοινωνίας με το ΕΚΑΒ
- Σε επίπεδο ΕΚΑΒ, λόγω αδυναμίας ορθής αξιολόγησης της ανάγκης για κατά προτεραιότητα μεταφορά ασθενών με ΑΕΕ στο νοσοκομείο
- Σε νοσοκομειακό επίπεδο, λόγω καθυστερήσεων στη διενέργεια του απαραίτητου απεικονιστικού ελέγχου και λόγω ανεπαρκούς ενδονοσοκομειακής φροντίδας.

Σημαντικός χρόνος χάνεται εκτός νοσοκομείου [16]. Για παράδειγμα σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο στην Πορτογαλία η καθυστερημένη άφιξη στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ευθύνεται σε ποσοστό 82% για την καθυστέρηση

στη χορήγηση θεραπείας [17]. Μελέτες που θα έχουν ως στόχο να ανακαλύψουν τους δημογραφικούς, κοινωνικούς, πολιτισμικούς, συμπεριφορικούς και κλινικούς εκείνους παράγοντες που σχετίζονται με την καθυστερημένη άφιξη στο νοσοκομείο, είναι πιθανό να υποδείξουν και τους στόχους μελλοντικών εκπαιδευτικών προγραμμάτων [18, 19].

Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων ενός ΑΕΕ μέχρι την πρώτη κλήση για ιατρική βοήθεια αποτελεί το πιο σημαντικό μέρος της παρατηρούμενης προ-νοσοκομειακής καθυστέρησης [20-23]. Βασικά αίτια από την πλευρά των πασχόντων για την καθυστερημένη επικοινωνία με τον ιατρό ή το ΕΚΑΒ αποτελούν αφενός μεν η άγνοια και η αδυναμία αξιολόγησης των συμπτωμάτων ενός ΑΕΕ αφετέρου δε η άρνηση της νόσου και η ελπίδα για κλινική βελτίωση. Αυτά τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η κατάλληλη εκπαίδευση του πληθυσμού ώστε να αναγνωρίζει τα συμπτώματα ενός ΑΕΕ και η αλλαγή της νοοτροπίας που επικρατεί σχετικά με τα οξέα ΑΕΕ ίσως να μπορέσουν να περιορίσουν την καθυστέρηση από την εγκατάσταση του ΑΕΕ μέχρι την ειδοποίηση του ΕΚΑΒ.

Οι ίδιοι οι ασθενείς σπάνια αναζητούν ιατρική φροντίδα. Συνήθως είναι οι συγγενείς εκείνοι που έρχονται σε επαφή με το ΕΚΑΒ αναζητώντας ιατρική βοήθεια [23-25]. Ως εκ τούτου θα ήταν σκόπιμο οι προσπάθειες ενημέρωσης και εκπαίδευσης να απευθύνονται τόσο στα άτομα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση ΑΕΕ, όσο και στους οικείους τους.

Η κατανόηση της σημασίας των ΑΕΕ και η σχετική ευαισθητοποίηση εξαρτάται τόσο από δημογραφικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, όσο και από τις εκάστοτε ιατρικές γνώσεις των ατόμων. Η γνώση των πρόδρομων συμπτωμάτων ενός ΑΕΕ διαφέρει σημαντικά και εξαρτάται από τη φύση των ίδιων των συμπτωμάτων και από τον τρόπο με τον οποίο τίθενται τα σχετικά ερωτήματα (π.χ. ανοιχτές ερωτήσεις, ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής [26, 27]).

Ενώ οι περισσότεροι άνθρωποι συμφωνούν ότι τα ΑΕΕ αποτελούν επείγοντα περιστατικά κι ότι θα έπρεπε σε τέτοιες περιπτώσεις να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια, στην πραγματικότητα μόλις στο 50% των περιπτώσεων καλείται το ΕΚΑΒ. Πολλές φορές η πρώτη επικοινωνία γίνεται με κάποιιο άλλο μέλος της οικογένειας ή με κάποιιο γενικό γιατρό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών το 45% έως 48% των ασθενών με οξύ ΑΕΕ διακομίστηκαν στο νοσοκομείο μετά από παρέμβαση γενικού ιατρού. [24, 28-31].

Οι περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν ότι μόλις το 33-50% των ασθενών είναι σε θέση να αναγνωρίσουν οι ίδιοι τα συμπτώματα τους και να τα αποδώσουν ορθά σε ΑΕΕ. Υπάρχει σημαντική αναντιστοιχία μεταξύ των θεωρητικών γνώσεων και της πραγματικής αντίδρασης σε περίπτωση οξέος ΑΕΕ. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι ακόμη και ασθενείς με επαρκείς γνώσεις γύρω από ΑΕΕ δε φτάνουν στο νοσοκομείο εγκαίρως.

Τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης αποτελούν την πιο σημαντική πηγή ενημέρωσης σχετικά με τα ΑΕΕ [32-34]. Συχνά η ενημέρωση γίνεται μέσω συγγενών και φίλων που διαθέτουν ανάλογες γνώσεις. Πιο σπάνια η ενημέρωση γίνεται από τους γενικούς ιατρούς ή από την ανάγνωση σχετικών βιβλίων [35-39]. Οι πηγές ενημέρωσης ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία: Οι ηλικιωμένοι ενημερώνονται συχνότερα από τους γενικούς ιατρούς ή από σχετικές ενημερωτικές εκδηλώσεις, ενώ οι νεότεροι ενημερώνονται πιο συχνά από την τηλεόραση [33-35].

Μελέτες παρέμβασης εξέτασαν την επίδραση της εκπαίδευσης στο επίπεδο των γνώσεων σχετικά με τα ΑΕΕ. Συνολικά οκτώ μη τυχαιοποιημένες μελέτες εξέτασαν την επίδραση διαφορετικών εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων στην καθυστερημένη άφιξη στο νοσοκομείο και τη χορήγηση θρομβόλυσης [40-47]. Σε έξι μελέτες εξετάστηκε ένα μικτό εκπαιδευτικό πρόγραμμα που απευθυνόταν στο γενικό πληθυσμό και τους επαγγελματίες της υγείας, ενώ στις υπόλοιπες δύο μελέτες εξετάστηκαν εκπαιδευτικά προγράμματα που απευθύνονταν στο γενικό πληθυσμό. Όμως μόνο το TLL Temple Foundation Stroke Project συμπεριέλαβε και μια ομάδα ελέγχου [45, 46]. Όλες οι μελέτες είχαν σχεδιασμό «πριν-μετά» (pre-post design). Στη μελέτη TLL καταγράφηκε



αύξηση της χορήγησης των περιπτώσεων θρομβόλυσης αμέσως μετά το πέρας του εκπαιδευτικού προγράμματος. Το αποτέλεσμα όμως αυτό διήρκεσε μόλις 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της σχετικής εκπαίδευσης [46]. Αυτό σημαίνει ότι η ενημέρωση και εκπαίδευση του πληθυσμού θα πρέπει να είναι συνεχής προκειμένου να επιτευχθεί η ευαισθητοποίηση του κοινού και η αναγνώριση της σημασίας των ΑΕΕ.

Τα εκπαιδευτικά προγράμματα θα πρέπει να απευθύνονται τόσο στο παραϊατρικό προσωπικό, όσο και στο προσωπικό του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) των νοσοκομείων προκειμένου να επιτευχθεί ακρίβεια στη διάγνωση των ΑΕΕ και να επιταχυνθεί η μεταφορά των ασθενών στο νοσοκομείο [48]. Η εκπαίδευση του παραϊατρικού προσωπικού έχει αποδεδειγμένα βελτιώσει τις γνώσεις του σχετικά με τα ΑΕΕ, τις κλινικές και επικοινωνιακές δεξιότητές του, ενώ έχει περιορίσει σημαντικά την προ-νοσοκομειακή χρονική καθυστέρηση [49].

Η εκπαίδευση των φοιτητών ιατρικής σε βασικά θέματα ΑΕΕ κατά το πρώτο έτος των σπουδών φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερου βαθμού διατήρηση της αποκτηθείσας γνώσης [50]. Αν και η σημασία της μεταπτυχιακής άσκησης είναι παγκοσμίως αναγνωρισμένη, τα ευρωπαϊκά εξειδικευμένα μετεκπαιδευτικά προγράμματα είναι ανομοιογενή. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτή η ανομοιογένεια και να αυξηθεί ο αριθμός των εξειδικευμένων ιατρών, ορισμένες χώρες όπως η Γαλλία και το Ηνωμένο Βασίλειο ανέπτυξαν και εφάρμοσαν εθνικά προγράμματα. Αντίθετα, σε άλλες χώρες η εξειδίκευση περιορίζεται στα πλαίσια της άσκησης για την απόκτηση της ειδικότητας της νευρολογίας. Με απώτερο στόχο την εναρμόνιση της σχετικής άσκησης σε πανευρωπαϊκό επίπεδο έχουν καθιερωθεί δύο σημαντικά εκπαιδευτικά προγράμματα, το European Masters' Programme for Stroke Medicine (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>), και τα ετήσια Stroke Summer Schools (<http://www.eso-stroke.org>).

## Αναφορά και Μεταφορά Ασθενών με ΑΕΕ

### Συστάσεις

- Συνιστάται η άμεση κλήση του ΕΚΑΒ και η κατά προτεραιότητα διεκπεραίωση ασθενών με ΑΕΕ (**Κατηγορία II, Επίπεδο Β**)
- Συνιστάται η άμεση ειδοποίηση του νοσοκομείου υποδοχής του ασθενούς και η κατά προτεραιότητα μεταφορά του ασθενούς σε αυτό (**Κατηγορία III, Επίπεδο Β**)
- Οι ασθενείς με πιθανό ΑΕΕ πρέπει να μεταφέρονται άμεσα στην πλησιέστερη Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ (stroke unit), η οποία και έχει τη δυνατότητα ταχείας θεραπευτικής παρέμβασης (**Κατηγορία III, Επίπεδο Β**)
- Οι τραυματιοφορείς και το πλήρωμα του ασθενοφόρου πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι ώστε να αναγνωρίζουν τα ΑΕΕ με τη βοήθεια απλών διαγνωστικών μεθόδων (Face-Arm-Speech-Test) (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)
- Συνιστάται η άμεση κλινική εκτίμηση των ασθενών με ΑΕΕ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, η ταχεία διεκπεραίωση του εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου, η ακριβής διάγνωση και η χορήγηση της ενδεδειγμένης θεραπευτικής αγωγής όσο το δυνατόν γρηγορότερα (**Κατηγορία III, Επίπεδο Β**)
- Συνιστάται η αεροδιακομιδή ασθενών από απομακρυσμένες, αγροτικές και νησιωτικές περιοχές έτσι ώστε περισσότεροι ασθενείς να έχουν πρόσβαση στη θεραπεία (**Κατηγορία III, Επίπεδο Γ**)
- Συνιστάται η χρήση συστημάτων τηλεϊατρικής σε απομακρυσμένες και αγροτικές περιοχές έτσι ώστε περισσότεροι ασθενείς να έχουν πρόσβαση στη θεραπεία (**Κατηγορία II, Επίπεδο Β**)
- Συνιστάται η χωρίς καθυστέρηση μεταφορά ασθενών με πιθανό ΠΙΕ σε νοσοκομείο με Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ (stroke unit), που έχει τη δυνατότητα εξειδικευμένης διαγνωστικής προσέγγισης και άμεσης θεραπείας (**Κατηγορία III, Επίπεδο Β**)

Η επιτυχής αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ΑΕΕ προϋποθέτει την αναγνώριση από το γενικό πληθυσμό και τους επαγγελματίες της υγείας ότι το ΑΕΕ αποτελεί επείγον

ιατρικό πρόβλημα [51], όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το τραύμα. Όμως στην καθημερινή πρακτική μικρός αριθμός ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ λαμβάνει θρομβολυτική θεραπεία με ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (rtPA) λόγω της καθυστερημένης άφιξης του στο νοσοκομείο [17, 31, 52, 53]. Η άμεση αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ΑΕΕ εξαρτάται από τέσσερεις παραμέτρους:

- ταχεία αναγνώριση των συμπτωμάτων και σημείων ενός ΑΕΕ ή ΠΙΕ
- άμεση κλήση του ΕΚΑΒ
- κατά προτεραιότητα μεταφορά του ασθενούς από το ΕΚΑΒ και έγκαιρη ενημέρωση του νοσοκομείου υποδοχής του ασθενούς
- άμεση κλινική εκτίμηση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος, ακριβής διάγνωση και άμεση χορήγηση της ενδεδειγμένης θεραπείας.

Εφόσον τίθεται η υποψία ΑΕΕ, οι ασθενείς ή οι οικείοι τους πρέπει να καλούν άμεσα το ΕΚΑΒ. Το προσωπικό του ΕΚΑΒ πρέπει να είναι σε θέση να διαγνώσει τηλεφωνικά ένα ΑΕΕ με τη χρήση ενός έγκυρου ερωτηματολογίου [28, 54]. Τα πληρώματα των ασθενοφόρων πρέπει να είναι σε θέση να διαγνώσουν ΑΕΕ με τη χρήση απλών δοκιμασιών (Face-Arm-Speech-Test) [55], να παράσχουν άμεση βοήθεια σε ασθενείς που την έχουν ανάγκη λόγω πρώιμων επιπλοκών ή συννοσηρότητας (διαταραχές επιπέδου συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις, έμετος και αιμοδυναμική αστάθεια).

Ασθενείς με πιθανό ΑΕΕ πρέπει να μεταφέρονται χωρίς καθυστέρηση στο πλησιέστερο νοσοκομείο το οποίο διαθέτει Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ. Απόλυτη προτεραιότητα στη μεταφορά και στη διερεύνηση έχουν οι ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα του ΑΕΕ εγκαταστάθηκαν τις προηγούμενες 3 ώρες [15]. Σε κάθε κοινότητα θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα δίκτυο Μονάδων Αντιμετώπισης ΑΕΕ, ή εναλλακτικά ένα δίκτυο ιατρικών κέντρων τα οποία να παρέχουν οργανωμένες υπηρεσίες αντιμετώπισης ΑΕΕ. Το δίκτυο αυτό θα πρέπει να γίνει γνωστό στο ευρύ κοινό, στους επαγγελματίες της υγείας και στο ΕΚΑΒ [56, 57].

Εάν ένας ιατρός δεχτεί τηλεφώνημα ασθενούς ή εξετάσει ασθενή με πιθανό ΑΕΕ, πρέπει να συστήσει ή και να δρομολογήσει ο ίδιος την μεταφορά του ασθενούς μέσω ΕΚΑΒ στο πλησιέστερο νοσοκομείο που διαθέτει Μονάδα Αντιμετώπισης. Το πλήρωμα του ασθενοφόρου πρέπει να ενημερώνει τη Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ και να δίνει πληροφορίες για την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Οικεία πρόσωπα που μπορούν να περιγράψουν την εγκατάσταση των συμπτωμάτων και να δώσουν πληροφορίες σχετικά με το ιατρικό ιστορικό πρέπει να συνοδεύουν τον ασθενή.

Ορισμένες μελέτες παρέμβασης εξέτασαν τη σημασία που έχει η μείωση του χρόνου που μεσολαβεί από την εγκατάσταση του ΑΕΕ μέχρι την άφιξη του ασθενούς στο νοσοκομείο στην αύξηση του αριθμού των ασθενών που θα λάβουν άμεση θεραπεία. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές υστερούσαν μεθοδολογικά [18, 48]. Ανάμεσα στις διάφορες μορφές παρέμβασης που εξετάστηκαν ήταν προγράμματα εκπαίδευσης και πρακτικής εξάσκησης, η αεροδιακομιδές, η τηλείατρική και η αναδιοργάνωση των πρωτοκόλλων εξω- και ενδονοσοκομειακής προσέγγισης και αντιμετώπισης ασθενών με οξύ ΑΕΕ.

Ο ταχύτερος τρόπος διακομιδής ασθενών με οξύ ΑΕΕ σε ΤΕΠ νοσοκομείου είναι με ασθενοφόρο του ΕΚΑΒ [23, 48, 58-60]. Η αεροδιακομιδή μπορεί να μειώσει το χρόνο μεταξύ της αναφοράς του περιστατικού στο κέντρο του ΕΚΑΒ και της άφιξης του ασθενούς στο νοσοκομείο [61, 62] βελτιώνοντας έτσι την πρόσβαση ασθενών, από απομακρυσμένες περιοχές, στη θρομβολυτική θεραπεία [63]. Είναι δυνατόν σε μικτές, αστικές και αγροτικές περιοχές να υπολογιστούν οι από εδάφους και από αέρος αποστάσεις με τη χρήση απλών κανόνων [64]. Οι διαφορές μεταξύ επίγειας και εναέριας διακομιδής ασθενών με ΑΕΕ δεν έχουν μελετηθεί. Σύμφωνα με μια μελέτη που περιελάμβανε κυρίως ασθενείς με τραύμα, το ασθενοφόρο ήταν ταχύτερο σε αποστάσεις μικρότερες των 16 χιλιομέτρων (10 μιλίων), ενώ οι αεροδιακομιδές ήταν ταχύτερες σε αποστάσεις μεγαλύτερες των 72 χιλιομέτρων (45 μιλίων) [65]. Σε ασθενείς με πιθανό ΑΕΕ, που ήταν υποψήφιοι για θρομβόλυση η αεροδιακομιδή με ελικόπτερο ήταν οικονομικά επωφελής, όπως ανέδειξε μια οικονομική μελέτη [66].

Η χρήση αμφίδρομων συστημάτων τηλείατρικής για την παροχή υπηρεσιών υγείας ή για την υποστήριξη του έργου του ιατρικού προσωπικού σε απομακρυσμένες

περιοχές είναι εφικτή και αποτελεί έγκυρο και αξιόπιστο τρόπο για την επιτάχυνση της χορήγησης θρομβόλυσης σε ασθενείς σε απομακρυσμένα νοσοκομεία από όπου η έγκαιρη μεταφορά σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ δεν είναι δυνατή. Η ποιότητα της θεραπείας, τα ποσοστά επιπλοκών, η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με οξύ ΑΕΕ που έλαβαν θρομβολυτική αγωγή σε περιφερικά νοσοκομεία με τη βοήθεια συστημάτων τηλεϊατρικής είναι ανάλογα με τα αντίστοιχα αποτελέσματα που καταγράφονται σε πανεπιστημιακά κέντρα [67-76].

Η ενεργοποίηση του «κώδικα ΑΕΕ» ως μιας ειδικής υποδομής που επιτρέπει την άμεση ειδοποίηση εξειδικευμένου νευρολόγου Μονάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ και την κατά προτεραιότητα μεταφορά του ασθενούς σε αυτή, αυξάνει τα ποσοστά των ασθενών που λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία και μειώνει το χρόνο που χάνεται εκτός νοσοκομείου [77, 78].

Πρόσφατες πληθυσμιακές και νοσοκομειακές μελέτες ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο εγκατάστασης ΑΕΕ αμέσως μετά από προηγούμενο ΠΙΕ [79, 80]. Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης, η ταχεία διερεύνηση σε εξειδικευμένη κλινική και η άμεση έναρξη της κατάλληλης θεραπείας μειώνει τον κίνδυνο εγκατάστασης ΑΕΕ μετά από ΠΙΕ [81, 82], υπογραμμίζοντας την ανάγκη για επείγουσα αναφορά των ΠΙΕ, ειδική διερεύνηση και άμεση έναρξη θεραπείας.

## Επείγουσα αντιμετώπιση

### **Συστάσεις**

- Συνιστάται ο σχεδιασμός και η εφαρμογή προ-νοσοκομειακών και ενδο-νοσοκομειακών αλγορίθμων για την επείγουσα αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ΑΕΕ (**Κατηγορία III, Επίπεδο Γ**)
- Συνιστάται η διενέργεια περαιτέρω διαγνωστικών εξετάσεων, όπως αυτές αναφέρονται στον Πίνακας 3 (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)

Στην εντός νοσοκομείου καθυστέρηση αποδίδεται το 16% του συνολικού χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της εγκατάστασης του ΑΕΕ και της διενέργειας αξονικής τομογραφίας (CT) [17]. Αίτια για την εντός νοσοκομείου καθυστέρηση θεωρούνται τα εξής:

- Αδυναμία αναγνώρισης και αντιμετώπισης του ΑΕΕ ως επείγον πρόβλημα
- Αναποτελεσματικό σύστημα μεταφοράς εντός του νοσοκομείου
- Καθυστερημένη κλινική εκτίμηση του ασθενούς από τον ιατρό
- Καθυτέρηση στη διενέργεια του απεικονιστικού ελέγχου
- Αβεβαιότητα σχετικά με τη χορήγηση θρομβόλυσης [15, 16, 19].

Αν και τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης δεν το έχουν επιβεβαιώσει [87], η χρήση σχετικών αλγορίθμων πιθανόν να οργανώνει καλύτερα και να κάνει πιο αποτελεσματική τη φροντίδα ασθενών με ΑΕΕ. Η χρήση τέτοιων αλγορίθμων πιθανόν να είναι σε θέση να μειώσει το χρόνο που μεσολαβεί (1) από την άφιξη στο νοσοκομείο μέχρι την εισαγωγή στο θάλαμο νοσηλείας, (2) από την άφιξη στο νοσοκομείο μέχρι τη διενέργεια του απεικονιστικού ελέγχου [88,89], (3) από την άφιξη στο νοσοκομείο μέχρι την έναρξη της θρομβόλυσης [89] κι ενδεχομένως και του χρόνου που μεσολαβεί από την άφιξη του ασθενούς στο νοσοκομείο μέχρι τη διενέργεια αγγειογραφίας.

Στη συστηματική αντιμετώπιση οξέων ΑΕΕ θα πρέπει να συμμετέχουν ενεργά το ΕΚΑΒ, το προσωπικό των ΤΕΠ και οι εξειδικευμένοι ιατροί. Η καλή επικοινωνία και συνεργασία μεταξύ ΕΚΑΒ, προσωπικού του ΤΕΠ, ακτινολόγων, εργαστηριακών ιατρών και νευρολόγων είναι πολύτιμη για την ταχύτερη δυνατή χορήγηση θεραπείας [6, 83, 84]. Η συνεργασία με το ΕΚΑΒ και το προσωπικό των ΤΕΠ πέτυχε αύξηση στη συχνότητα χορήγησης θρομβόλυσης [85]. Σε νοσοκομεία που δεν είναι δυνατή η άμεση διακομιδή των ασθενών στη Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ θα πρέπει να αναπτυχθεί ένα τέτοιο σύστημα που θα επιτρέπει την ταχύτερη δυνατή ενημέρωση της Ομάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ (Stroke Team) από το προσωπικό του ΤΕΠ. Η καθιέρωση της έγκαιρης ενημέρωσης των ιατρών του ΤΕΠ ή των ιατρών της Ομάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ μέσω ΕΚΑΒ για την επικείμενη άφιξη ασθενούς με ΑΕΕ έχει συσχετιστεί με σημαντική ελάττωση της καθυστέρησης εντός νοσοκομείου [77, 86-88], αύξηση της συχνότητας χορήγησης θρομβόλυσης [85, 86], μείωση της συνολικής διάρκειας της νοσηλείας [88] και μείωση της θνησιμότητας εντός του νοσοκομείου [85].

Η εφαρμογή κλινικών μεθόδων υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας είναι απαραίτητη για την ταχεία αναγνώριση ενός ΑΕΕ [89]. Η κλινική ομοιότητα μεταξύ ορισμένων ΑΕΕ και ημικρανικών ή επιληπτικών κρίσεων μπορεί να προκαλέσουν διαγνωστικές δυσκολίες [90, 91]. Οι διάφορες δοκιμασίες για την αναγνώριση των ΑΕΕ (Face-Arm-Speech-Test και Recognition of Stroke in the Emergency Room -ROSIER) μπορεί να προσφέρουν σημαντική βοήθεια στο προσωπικό του ΤΕΠ [55, 90, 92].

Την επείγουσα αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ΑΕΕ πρέπει να αναλαμβάνουν νευρολόγοι ή εξειδικευμένοι, στην αντιμετώπιση ΑΕΕ, ιατροί, ακόμη και στο ΤΕΠ [91]. Δυο μελέτες στις ΗΠΑ εξέτασαν συγκριτικά τη φροντίδα ασθενών με ΑΕΕ από Νευρολόγους και άλλους ιατρούς. Διαπιστώθηκε ότι οι Νευρολόγοι προχωρούσαν σε πιο ενδελεχή και υψηλότερου κόστους διαγνωστικό έλεγχο. Οι ασθενείς όμως που νοσηλεύονταν υπό την ευθύνη τους παρουσίασαν χαμηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, λιγότερους θανάτους τις πρώτες 90 ημέρες και μικρότερου βαθμού αναπηρία κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο [93, 94]. Τα στοιχεία αυτά πιθανόν να μην αντικατοπτρίζουν την κατάσταση που επικρατεί σε διάφορες άλλες χώρες, όπως για παράδειγμα το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου αν και οι περισσότεροι ιατροί που

ασχολούνται με την αντιμετώπιση ΑΕΕ δεν είναι νευρολόγοι, παρόλα αυτά έχουν σημαντική εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΑΕΕ ή ΠΙΕ.

Η αναδιοργάνωση των τμημάτων νοσηλείας ασθενών με ΑΕΕ θα μπορούσε να συνεισφέρει στην αποφυγή συμφόρησης, καθυστερήσεων και περιπτώσεων μετακινήσεων εντός του νοσοκομείου. Τα τμήματα Νευροαπεικόνισης πρέπει να βρίσκονται κοντά στη Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ (Stroke Unit) ή στο ΤΕΠ και πρέπει να εξυπηρετούν κατά προτεραιότητα ασθενείς με ΑΕΕ [83]. Οι Νευροακτινολόγοι θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά όσο το δυνατόν νωρίτερα. [83]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας Φινλανδικής μελέτης, οι εντός νοσοκομείου καθυστερήσεις μειώθηκαν σημαντικά μετά την μετακόμιση του αξονικού τομογράφου σε χώρο πλησίον του ΤΕΠ και την καθιέρωση ενός συστήματος έγκαιρης ειδοποίησης [87]. Η θρομβόλυση πρέπει να αρχίζει στο χώρο του αξονικού τομογράφου. Τέλος, η αίθουσα του ψηφιακού αγγειογράφου πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμη σε περίπτωση που απαιτείται ενδοαγγειακή θεραπευτική παρέμβαση.

Έντυπα με πρωτόκολλα αντιμετώπισης και φροντίδας ασθενών με οξύ ΑΕΕ πρέπει να είναι διαθέσιμα. Σε κέντρα που εφαρμόζονται τέτοια πρωτόκολλα και διατίθενται τα σχετικά έντυπα έχει παρατηρηθεί αύξηση του ποσοστού των ασθενών που λαμβάνουν θρομβόλυση [85]. Η εφαρμογή ενός προτύπου διαρκούς βελτίωσης της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών μπορεί να εκμηδενίσει τις εντός νοσοκομείου καθυστερήσεις [76, 95]. Θα Πρέπει να καθοριστούν και να εκτιμηθούν σημεία αναφοράς για κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα. Ως ελάχιστο τέτοιο μέσο ελέγχου πρέπει τουλάχιστον να καταγράφεται ο χρόνος που μεσολαβεί από την άφιξη του ασθενούς στο νοσοκομείο μέχρι τη διενέργεια του απεικονιστικού ελέγχου και τη χορήγηση θεραπείας.

Αν και ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ΑΕΕ διακομίζεται σε βαριά κατάσταση, πολλοί από τους ασθενείς αυτούς παρουσιάζουν και άλλες σημαντικές διαταραχές ή παθήσεις. Θα πρέπει να διαγιγνώσκονται έγκαιρα συμπτώματα και κλινικά σημεία, ενδεικτικά εμφάνισης επιπλοκών, όπως τα χωροκατακτητικά έμφρακτα, οι αιμορραγίες, τα υποτροπιάζοντα ΑΕΕ, οι υπερτασικές κρίσεις, το ταυτόχρονο



έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονία εξ εισρόφησης, η καρδιακή και η νεφρική ανεπάρκεια. Η βαρύτητα των ΑΕΕ θα πρέπει να εκτιμάται με τη χρήση της Κλίμακας “National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS” από εκπαιδευμένο προσωπικό [96].

Η αρχική κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής:

- εκτίμηση και παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας
- εκτίμηση της δυσφαγίας / δυσκαταποσίας, κατά προτίμηση με τη χρήση σταθμισμένων μεθόδων [97]
- καρδιολογική εκτίμηση για το ενδεχόμενο συνυπάρχουσας καρδιακής νόσου, καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού
- μέτρηση του κορεσμού οξυγόνου με τη χρήση υπέρυθρης παλμικής οξυμετρίας, εφόσον αυτή είναι διαθέσιμη.

Ταυτόχρονα πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος (βιοχημικά, γλυκόζη, πήξη, γενική αίματος) και να τοποθετείται φλεβοκαθετήρας. Η εξέταση πρέπει να συμπληρώνεται από τη λήψη ιατρικού ιστορικού που θα λαμβάνει υπόψη αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, καρδιακά νοσήματα, λήψη φαρμάκων και καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αιμορραγικές επιπλοκές ή μπορούν να μιμηθούν κλινικά την εικόνα ΑΕΕ. Νεαροί ασθενείς πρέπει να ερωτώνται για τη χρήση τοξικών ουσιών ή αντισυλληπτικών και για ιστορικό λοίμωξης, τραυματισμού ή ημικρανίας.

## Υπηρεσίες σε ασθενείς με ΑΕΕ και Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ - Stroke Units

### Συστάσεις

- Συνιστάται η νοσηλεία όλων των ασθενών με ΑΕΕ σε ειδικές Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ (Stroke Units) **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Εφόσον είναι αναγκαίο, το σύστημα υγείας θα πρέπει να εξασφαλίζει στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ την παροχή υψηλού επιπέδου φαρμακευτικής και χειρουργικής αντιμετώπισης και θεραπείας **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**
- Συνιστάται η -και με τη χρήση της τηλεϊατρικής- ανάπτυξη νοσοκομειακών δικτύων ώστε να επεκταθεί η πρόσβαση των ασθενών σε υψηλής τεχνολογίας, εξειδικευμένη αντιμετώπιση ΑΕΕ **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**

### **Παροχή υπηρεσιών σε ασθενείς με ΑΕΕ**

Όλοι οι ασθενείς με οξύ ΑΕΕ έχουν την ανάγκη ειδικής φροντίδας και αντιμετώπισης, όπως αυτή παρέχεται από τις πολυδύναμες ομάδες των Μονάδων Αντιμετώπισης ΑΕΕ. Μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν την ανάγκη περαιτέρω εξειδικευμένων, θεραπευτικών παρεμβάσεων, υψηλής τεχνολογίας. Το σύστημα υγείας πρέπει να δημιουργήσει τις κατάλληλες υποδομές, ώστε οι θεραπευτικές αυτές παρεμβάσεις να είναι διαθέσιμες στους ασθενείς που τις χρειάζονται. Μόνο οι ασθενείς που δεν έχουν ανάγκη ιδιαίτερης αντιμετώπισης μπορούν να νοσηλευτούν εκτός Μονάδων Αντιμετώπισης ΑΕΕ. Πρόσφατα κείμενα συμφωνίας (consensus documents) [6, 98] καθόρισαν το ρόλο των Πρωτοβάθμιων και Ολοκληρωμένων Κέντρων Αντιμετώπισης ΑΕΕ (primary and comprehensive stroke centres) (Πίνακας 4).

*Ως πρωτοβάθμια Κέντρα Αντιμετώπισης ΑΕΕ* ορίζονται τα κέντρα εκείνα που διαθέτουν το κατάλληλο στελεχιακό δυναμικό, την υποδομή, την εξειδίκευση και τα προγράμματα ώστε να παρέχουν την κατάλληλη διαγνωστική διερεύνηση και θεραπεία στην πλειονότητα των ασθενών με ΑΕΕ. Ορισμένοι ασθενείς με σπάνιες παθήσεις, σύνθετες μορφές ΑΕΕ, ή πολυσυστηματικά νοσήματα ίσως χρειαστούν

πιο εξειδικευμένη αντιμετώπιση και φροντίδα, καθώς και υποδομές και μέσα που δε διατίθενται σε πρωτοβάθμια Κέντρα Αντιμετώπισης ΑΕΕ.

*Ως Ολοκληρωμένα Κέντρα Αντιμετώπισης ΑΕΕ* ορίζονται τα κέντρα εκείνα που παρέχουν την κατάλληλη διαγνωστική διερεύνηση και θεραπεία στην πλειονότητα των ασθενών με ΑΕΕ καθώς επίσης και φαρμακευτικές και χειρουργικές μεθόδους αντιμετώπισης, υψηλής τεχνολογίας (νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι, νεότερες μέθοδοι αποκατάστασης, ειδικές δοκιμασίες, αυτοματοποιημένη παρακολούθηση και καταγραφή πολλαπλών ζωτικών παραμέτρων, επεμβατική ακτινολογία, αγγειοχειρουργική, νευροχειρουργική).

Η οργάνωση νοσοκομειακών δικτύων με τη χρήση της τηλεϊατρικής συνιστάται για τη διευκόλυνση της παροχής θεραπευτικών λύσεων σε απομακρυσμένα νοσοκομεία, όπου κάτι ανάλογο δεν ήταν προηγουμένως εφικτό. Η χορήγηση θρομβόλυσης κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας τηλεϊατρικής είναι εφικτή και ασφαλής [99]. Νοσοκομειακά δίκτυα που χρησιμοποιούν συστήματα τηλεϊατρικής έχουν πετύχει αφενός μεν την αύξηση του ποσοστού ασθενών που λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία [75, 100] αφετέρου δε τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών με ΑΕΕ και της κλινικής έκβασης [75].

### ***Νοσηλεία σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ - Stroke unit care***

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση επιβεβαίωσε το σημαντικό περιορισμό των θανάτων (3% ελάττωση), της αναπηρίας (αύξηση κατά 5% του ποσοστού των επιζώντων χωρίς σοβαρή αναπηρία) και της παραμονής σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων (ελάττωση κατά 2%) μεταξύ των ασθενών που είχαν νοσηλευτεί σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί σε θαλάμους γενικής νοσηλείας. Όλες οι ομάδες ασθενών ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, τύπου και βαρύτητας του ΑΕΕ φαίνεται να ωφελούνται από τη νοσηλεία τους σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ [56, 101]. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώθηκαν και στα πλαίσια μεγάλων μελετών παρατήρησης [102-104]. Αν και η νοσηλεία σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ είναι υψηλότερου κόστους από τη νοσηλεία σε θάλαμο γενικής νευρολογικής ή παθολογικής κλινικής, το κόστος αυτό μειώνεται μετά το πέρας της οξείας φάσης [105, 106] και θεωρείται τελικά οικονομικά επωφελής [107-110].

Η Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ βρίσκεται σε καθορισμένο χώρο όπου νοσηλεύονται αποκλειστικά ή σχεδόν αποκλειστικά ασθενείς με ΑΕΕ και στελεχώνεται από μια πολυδύναμη εξειδικευμένη ομάδα [61]. Το προσωπικό της Μονάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ απαρτίζεται από ιατρούς, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές, λογοπαιδικούς, και κοινωνικούς λειτουργούς [111]. Η πολυδύναμη αυτή ομάδα πρέπει να λειτουργεί συντονισμένα και να πραγματοποιεί σε τακτική βάση κοινές συναντήσεις για το σχεδιασμό της αντιμετώπισης και της φροντίδας των ασθενών. Ανά τακτά χρονικά διαστήματα θα πρέπει να οργανώνονται προγράμματα εκπαίδευσης και εξάσκησης του προσωπικού [111]. Τα τυπικά χαρακτηριστικά της νοσηλείας σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ όπως αυτά καταγράφηκαν σε σχετικές μελέτες είναι τα ακόλουθα [111]:

- ιατρική εκτίμηση και διάγνωση, με βάση τον απεικονιστικό έλεγχο (CT, MRI), και ταχεία εκτίμηση των θεραπευτικών και νοσηλευτικών αναγκών του ασθενούς
- ταχεία αντιμετώπιση, η οποία συμπεριλαμβάνει την ταχεία κινητοποίηση του ασθενούς, την πρόληψη επιπλοκών και την αντιμετώπιση της υποξίας, της υπεργλυκαιμίας, της αφυδάτωσης και του πυρετού.
- διαρκής θεραπεία αποκατάστασης με τη βοήθεια της πολυδύναμης ομάδας της Μονάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ και έγκαιρη εκτίμηση των αναγκών του ασθενούς μετά την έξοδο του από το νοσοκομείο.

Τόσο οι πρωτοβάθμιες, όσο και οι ολοκληρωμένες Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ παραλαμβάνουν ασθενείς στην οξεία φάση του ΑΕΕ και τους νοσηλεύουν για αρκετές ημέρες. Οι Μονάδες Αποκατάστασης Ασθενών με ΑΕΕ (Rehabilitation stroke units) παραλαμβάνουν τους ασθενείς 1-2 εβδομάδες μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ και εφόσον είναι απαραίτητο η θεραπεία και η αποκατάσταση των ασθενών συνεχίζεται για διάστημα αρκετών εβδομάδων. Τα περισσότερα από τα υπάρχοντα στοιχεία που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της νοσηλείας σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ προέρχονται από μελέτες που έγιναν σε ολοκληρωμένες Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ και Μονάδες Αποκατάστασης Ασθενών με ΑΕΕ [56, 112]. Οι κινητές Ομάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ (Mobile stroke teams), οι οποίες παρέχουν

θεραπεία και φροντίδα σε ασθενείς με ΑΕΕ που νοσηλεύονται σε διάφορα τμήματα, δεν φαίνεται να επηρεάζουν ευνοϊκά την πορεία των ασθενών αυτών. Για το λόγο αυτό δε συνιστάται η δημιουργία τέτοιων ομάδων [113]. Τέτοιου τύπου ομάδες είχαν στο παρελθόν συσταθεί σε νοσοκομεία που δε διέθεταν Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ.

Η Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ θα πρέπει να διαθέτει αρκετό χώρο ώστε η πολυδύναμη ομάδα που τη στελεχώνει να μπορεί να παρέχει εξειδικευμένη φροντίδα στους ασθενείς καθόλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Στα μικρότερα νοσοκομεία το πρόβλημα αυτό λύνεται με τη δημιουργία μιας ολοκληρωμένης Μονάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ. Σε μεγαλύτερα νοσοκομεία είναι πιθανόν να χρειαστούν πιο σύνθετες δομές με ξεχωριστές Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ και Μονάδες Αποκατάστασης Ασθενών με ΑΕΕ.

## Διαγνωστικός έλεγχος

### Διαγνωστική απεικόνιση

#### **Συστάσεις**

- Σε ασθενείς με πιθανό ΠΙΕ ή ΑΕΕ συνιστάται η άμεση διενέργεια αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου (**Κατηγορία I**), ή εναλλακτικά μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (**Κατηγορία II, Επίπεδο A**)
- Εφόσον γίνει μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στην οξεία φάση συνιστάται και η λήψη ακολουθιών διάχυσης (diffusion weighted imaging - DWI) και ακολουθιών T2\* (T2\*- gradient echo) (**Κατηγορία II, Επίπεδο A**)
- Σε ασθενείς με ΠΙΕ, ήπιο ΑΕΕ ή ταχεία κλινική βελτίωση συνιστάται ο άμεσος απεικονιστικός έλεγχος των αγγείων (υπερηχογράφημα, CT-αγγειογραφία, ή MR αγγειογραφία) (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)

Η απεικόνιση του εγκεφάλου και των αγγείων του παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη διερεύνηση ασθενών με ΑΕΕ ή ΠΙΕ. Η απεικόνιση του εγκεφάλου αφενός μεν επιτρέπει τη διάκριση του ισχαιμικού ΑΕΕ από τις ενδοκράνιες αιμορραγίες και τις καταστάσεις που κλινικά μιμούνται τα ΑΕΕ, αφετέρου δε αποσαφηνίζει τον τύπο και σε μερικές περιπτώσεις ακόμη και το αίτιο του ΑΕΕ. Με την απεικόνιση του εγκεφάλου είναι πλέον δυνατή η διάκριση μεταξύ περιοχών που έχουν νεκρωθεί και περιοχών που δυνητικά μπορούν να διασωθούν, παρέχοντας έτσι πολύτιμες πληροφορίες για την ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή και επιτρέποντας σε μερικές περιπτώσεις, εκτιμήσεις για την πορεία και την έκβαση του ασθενούς. Η απεικόνιση των αγγείων μπορεί να καθορίσει τη θέση και το αίτιο της αρτηριακής απόφραξης καθώς και να διακρίνει τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.

#### **Γενικές αρχές**

Δεδομένης της σημασίας που έχει ο χρόνος για τους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, θα πρέπει η απεικονιστική τους διερεύνηση να γίνεται κατά προτεραιότητα και ενδεχομένως εις βάρος άλλων ασθενών που πιθανόν περιμένουν για να υποβληθούν σε κάποια απεικονιστική εξέταση. Σε ασθενείς με πιθανό ΠΙΕ ή ΑΕΕ η κλινική

εξέταση και η απεικόνιση του εγκεφάλου πρέπει να γίνονται αμέσως μετά την άφιξη των ασθενών στο νοσοκομείο, έτσι ώστε να μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία το ταχύτερο δυνατόν. Δεδομένου ότι 10% των ασθενών με ΠΙΕ εγκαθιστά ισχαιμικό ΑΕΕ εντός του πρώτου 48ωρου, γίνεται σαφές γιατί η διαγνωστική διερεύνηση ασθενών με ΠΙΕ είναι εξίσου επείγουσα και σημαντική όσο και η διερεύνηση ασθενών με ΑΕΕ. Η ταχεία πρόσβαση των ασθενών αυτών στο Τμήμα Νευροαπεικόνισης μπορεί να επιτευχθεί χάρη στην έγκαιρη ενημέρωση για την επικείμενη άφιξη τους στο νοσοκομείο και στην καλή συνεργασία με το νευροακτινολόγους. Η στενή συνεργασία της Ομάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ με το Ακτινολογικό Τμήμα για την καλύτερη δυνατή αξιοποίηση των υφιστάμενων υποδομών θεωρείται απαραίτητη.

Η διαγνωστική απεικόνιση στην οξεία φάση ενός ΑΕΕ πρέπει να χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε ό,τι αφορά την ανίχνευση της αγγειακής εγκεφαλικής βλάβης. Πρέπει να παρέχει αξιόπιστα ευρήματα και να είναι τεχνικά εφαρμόσιμη σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Η άμεση κλινική νευρολογική εκτίμηση του ασθενούς μπορεί να φανεί χρήσιμη για την ορθή επιλογή της κατάλληλης απεικονιστικής μεθόδου. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς [114]. Εκτιμάται ότι ποσοστό έως και 45% των ασθενών με βαρύ ΑΕΕ δεν είναι σε θέση να υποβληθούν σε μαγνητική τομογραφία λόγω της βαρύτητας της κατάστασης ή λόγω άλλων αντενδείξεων [115-117].

### **Απεικονιστικός έλεγχος ασθενών με οξύ ΑΕΕ**

Οι ασθενείς που φτάνουν στο νοσοκομείο εντός 3 ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων θεωρούνται δυνητικά υποψήφιοι για ενδοφλέβια χορήγηση θρομβόλυσης [118]. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου θεωρείται συνήθως επαρκής για την απόφαση χορήγησης θρομβολυτικής θεραπείας. Οι ασθενείς που φτάνουν στο νοσοκομείο μετά την πάροδο 3 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ θεωρούνται υποψήφιοι για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θρομβόλυσης μετά την πάροδο του 3ωρου χρονικού διαστήματος ή που εξετάζουν άλλες πειραματικές μεθόδους αποκατάστασης της αιματικής ροής.

Η συμβατική αξονική τομογραφία είναι ευρύτατα διαδεδομένη. Απεικονίζει αξιόπιστα άλλες παθήσεις που μπορεί να μιμηθούν κλινικά ένα ΑΕΕ και επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ οξέος ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ για διάστημα 5-7 ημερών από την εγκατάσταση του [119-121]. Η άμεση διενέργεια CT εγκεφάλου σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ αποτελεί την πλέον οικονομική απεικονιστική μέθοδο [122]. Υστερεί όμως ως προς την ευαισθησία σε περιπτώσεις παλαιών αιμορραγικών βλαβών. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου είναι λιγότερο ευαίσθητη, εξίσου όμως ειδική με τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ό,τι αφορά την πρώιμη ανίχνευση ισχαιμικών βλαβών [123]. Δύο στους τρεις ασθενείς με ήπιο ως σοβαρό ΑΕΕ παρουσιάζουν ήδη, εντός των πρώτων ωρών, σαφείς ισχαιμικές αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία [123-127]. Αντίθετα, υπολογίζεται ότι λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς με ήπιο ΑΕΕ παρουσιάζουν εντός των πρώτων ωρών ανάλογες απεικονιστικές αλλοιώσεις [128]. Η σχετική εκπαίδευση των ιατρών [127, 129, 130] και η χρήση ειδικών κλιμάκων αξιολόγησης [126], μπορεί να βελτιώσει τη δυνατότητα ανίχνευσης πρώιμων ισχαιμικών αλλοιώσεων στην αξονική τομογραφία.

Στις πρώιμες ισχαιμικές αλλοιώσεις που απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία, συμπεριλαμβάνονται η υπόπυκνη απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος, η ανάπτυξη οιδήματος, η εξαφάνιση των αυλάκων και η υπέρπυκνη απεικόνιση των εγκεφαλικών αρτηριών, η οποία υποδηλώνει με υψηλή ειδικότητα την παρουσία θρόμβου εντός της αρτηρίας [131]. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου έχει υψηλή ειδικότητα σε ό,τι αφορά την πρώιμη διάγνωση ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών [124, 132, 133]. Η εντός των πρώτων 3 ωρών παρουσία στην αξονική τομογραφία σημείων ενδεικτικών πρώιμης ισχαιμικής βλάβης δε σημαίνει απαραίτητως και την εξαίρεση των ασθενών αυτών από τη χορήγηση θρομβόλυσης. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπόπυκνη ισχαιμική βλάβη μεγαλύτερης έκτασης από το 1/3 του πεδίου άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας πιθανόν να ωφελούνται λιγότερο από τη χορήγηση θρομβόλυσης [118, 126, 127, 134, 135].

Σε ορισμένα κέντρα προτιμάται η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στα πλαίσια της επείγουσας διερεύνησης ασθενών με οξύ ΑΕΕ. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με ακολουθίες διάχυσης (diffusion-weighted imaging - DWI) πλεονεκτεί έναντι της



αξονικής τομογραφίας λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας σε ό,τι αφορά την απεικόνιση πρώιμων ισχαιμικών βλαβών [123]. Η μεγαλύτερη αυτή ευαισθησία αποδεικνύεται εξαιρετικά χρήσιμη στη διάγνωση εμφράκτων στο πεδίο άρδευσης του σπονδυλοβασικού συστήματος και κενοχωριωδών ή μικρών φλοιικών εμφράκτων. Η μαγνητική τομογραφία είναι επιπλέον σε θέση να ανιχνεύσει μικρές και παλαιές αιμορραγικές βλάβες με τη χρήση ακολουθιών T2\* (gradient echo) [136]. Το ενδεχόμενο οι ακολουθίες διάχυσης να είναι αρνητικές για παθολογικά ευρήματα σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένα ΑΕΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί [137].

Ο περιορισμός της διάχυσης που απεικονίζεται στις ακολουθίες DWI και μετράται μέσω του συντελεστή διάχυσης (apparent diffusion coefficient - ADC), δεν είναι 100% ειδικός για υποκείμενη ισχαιμική βλάβη. Αν και οι περιοχές ελαττωμένης διάχυσης στις ακολουθίες DWI συχνά μεταπίπτουν σε έμφρακτα, μερικές φορές οι περιοχές αυτές μπορεί να ανακάμψουν με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της βλάβης. Αυτό σημαίνει ότι οι περιοχές παθολογικής έντασης σήματος στις ακολουθίες διάχυσης (DWI) δεν αντιστοιχούν αποκλειστικά και μόνο σε νεκρωμένο εγκεφαλικό ιστό [138, 139], ενώ αντίθετα περιοχές με έστω και λίγο ελαττωμένο συντελεστή ADC μπορεί να παρουσιάζουν μόνιμη βλάβη. Μέχρι στιγμής πάντως δεν έχουν καθοριστεί με αξιοπιστία οι οριακές τιμές του ADC που να επιτρέπουν τη σαφή διάκριση μεταξύ νεκρωμένου και δυνητικά βιώσιμου εγκεφαλικού ιστού [140, 141]. Σε κάθε περίπτωση οι υπόλοιπες ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας (T2, FLAIR, T1) είναι λιγότερο ευαίσθητες σε ό,τι αφορά την ταχεία ανίχνευση και απεικόνιση ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών.

Η μαγνητική τομογραφία είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις άτυπων οξέων ΑΕΕ και διαφόρων παραλλαγών ή αιτιολογικά σπανίων τύπων ΑΕΕ. Το ίδιο ισχύει και άλλες παθήσεις που μιμούνται την κλινική εικόνα ενός ΑΕΕ και δεν μπορούν να διαγνωστούν με βάση τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας. Σε περιπτώσεις που υπάρχει η υποψία αρτηριακού διαχωρισμού απαιτείται η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας τραχήλου με ακολουθίες T1 με καταστολή του σήματος του λίπους, έτσι ώστε να απεικονιστεί το ενδοτοιχωματικό αιματώμα.

Η μαγνητική τομογραφία αντενδείκνυται σε διεγερτικούς ασθενείς καθώς επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμέτου και εισρόφησης. Εάν παραστεί ανάγκη πρέπει να συνεχίζεται η υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών και κατά τη διάρκεια του απεικονιστικού ελέγχου. Ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ μπορεί να παρουσιάσουν υποξία λόγω της παρατεταμένης ύπτιας θέσης κατά τη διάρκεια της εξέτασης [117]. Ο κίνδυνος εισρόφησης είναι αυξημένος σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να προστατεύσουν την αεροφόρο οδό.

Σε περιπτώσεις ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που δε φτάνουν έγκαιρα στο νοσοκομείο ή που δεν είναι γνωστό το ακριβές χρονικό διάστημα που έχει μεσολαβήσει από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων μέχρι την άφιξη τους στο νοσοκομείο, η απεικόνιση της εγκεφαλικής αιμάτωσης με αξονική ή μαγνητική τομογραφία και με αγγειογραφία μπορεί να βοηθήσει στην απόφαση για χορήγηση ή μη θρομβόλυσης. Θα πρέπει να επισημανθεί στο σημείο αυτό ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι ασθενείς με διαταραχές της εγκεφαλικής αιμάτωσης, συγκεκριμένου τύπου ή κατανομής, ωφελούνται περισσότερο ή λιγότερο από τη χορήγηση θρομβόλυσης [142-145]. Εάν και τα σχετικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα για να υποστηρίξουν κάτι τέτοιο, ορισμένοι ασθενείς με ενδοκράνια αρτηριακή απόφραξη θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως υποψήφιοι για ενδοαρτηριακή θρομβόλυση [146, 147]. Ασθενείς με ταυτόχρονη απόφραξη της έσω καρωτίδας και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας έχουν σαφώς λιγότερες ελπίδες βελτίωσης με τη χορήγηση θρομβόλυσης σε σύγκριση με ασθενείς που η απόφραξη αφορά μόνο τη μέση εγκεφαλική αρτηρία [148]. Σε ασθενείς με απόφραξη του στελέχους της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας συνυπάρχει συχνά σοβαρού βαθμού στένωση της εξωκράνιας μοίρας των καρωτίδων [149, 150].

Με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας και την λήψη ακολουθιών διάχυσης (DWI) και αιμάτωσης (PWI) είναι εφικτή –αν και με μέτρια αξιοπιστία – η απεικόνιση της αναντιστοιχίας (mismatch) μεταξύ του μεγέθους του ισχαιμικού εμφράκτου (που έχει αμετάκλητα καταστραφεί) και του μεγέθους της γύρω περιοχής με σοβαρή ελάττωση της αιμάτωσης, η οποία θα μπορούσε να διασωθεί μετά από αποκατάσταση της αιμάτωσης και της διάχυσης [151]. Η σημασία της μεθόδου αυτής για την επιλογή ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση θρομβόλυσης μεταξύ 3<sup>ης</sup> και

9<sup>ης</sup> ώρας από την εγκατάσταση του ΑΕΕ δεν έχει τεκμηριωθεί [152]. Υπάρχουν σοβαρές διαφωνίες που αφορούν αφενός τον τρόπο της καλύτερης δυνατής διάγνωσης των μη αναστρέψιμων ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών και αφετέρου τον ορισμό των οριακών τιμών αιματικής ροής [142, 145, 153]. Η ποσοτικοποίηση των μεταβολών της διάχυσης μέσω της μαγνητικής τομογραφίας είναι δυσχερής [154]. Υπάρχουν δε και ποικίλες αντικρουόμενες συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων διάχυσης και των δεδομένων που αφορούν στην κλινική και απεικονιστική έκβαση [142]. Η ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής που απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία αιμάτωσης (CT perfusion imaging) φαίνεται να σχετίζεται με επακόλουθη παρεγχυματική βλάβη [143, 144] αλλά η σημασία της μεθόδου δεν έχει τεκμηριωθεί. Αν και επέκταση του ισχαιμικού εμφράκτου παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που παρουσιάζουν απεικονιστικά «αναντιστοιχία», εκτιμάται ότι μπορεί να παρατηρηθεί και σε ποσοστό μέχρι 50% των ασθενών χωρίς «αναντιστοιχία», υποδεικνύοντας έτσι ότι και οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπείας [145, 155]. Σύγχυση επίσης έχει προκαλέσει η αναντιστοιχία μεταξύ κλινικής εικόνας και απεικονιστικών ευρημάτων, δηλαδή η αναντιστοιχία μεταξύ της έκτασης της βλάβης στη μαγνητική ή την αξονική τομογραφία και της έκτασης της βλάβης, όπως αυτή εκτιμάται με βάση τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας [156, 157]. Με βάση τα παραπάνω δεν συνιστάται ούτε η απεικόνιση των διαταραχών διάχυσης με μαγνητική ή αξονική τομογραφία, ούτε η αξιολόγηση της απεικονιστικής «αναντιστοιχίας» (DWI-PWI mismatch) στα πλαίσια του διαγνωστικού ελέγχου ρουτίνας ασθενών με οξύ ΑΕΕ.

Μικροαιμορραγίες απεικονίζονται στις ακολουθίες T2\* μαγνητικής τομογραφίας σε ποσοστό μέχρι 60% των ασθενών με αιμορραγικό ΑΕΕ και σχετίζονται με μεγαλύτερη ηλικία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, λευκοεγκεφαλοπάθεια, κενοχωριώδη έμφρακτα και αμυλοειδική αγγειοπάθεια [158]. Δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας συμπτωματικών αιμορραγιών σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβάλλονται σε θρομβόλυση και παρουσιάζουν παλαιότερες μικροαιμορραγίες στις T2\* ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας [159].

Ο απεικονιστικός έλεγχος των αγγείων πρέπει να γίνεται άμεσα προκειμένου να διαγνωστούν έγκαιρα οι ασθενείς με υψηλού βαθμού συμπτωματική αρτηριακή

στένωση και οι οποίοι ενδέχεται να ωφεληθούν από την επεμβατική αντιμετώπιση με ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική. Εξαιρετικά διαδεδομένες είναι οι μη-επεμβατικές μέθοδοι απεικόνισης των αγγείων, όπως το έγχρωμο υπερηχογράφημα της εξωκράνιας και ενδοκράνιας μοίρας των αρτηριών του εγκεφάλου, η υπολογιστική αγγειογραφία (CTA) και η μαγνητική αγγειογραφία με τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. Αυτές οι μέθοδοι είναι σχετικά ακίνδυνες σε αντίθεση με την ψηφιακή αγγειογραφία που σχετίζεται με κίνδυνο εγκατάστασης ισχαιμικού ΑΕΕ σε ποσοστό 1-3% των ασθενών με συμπτωματική στένωση της καρωτίδας [160, 161]. Η διενέργεια ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας είναι αναγκαία όταν οι άλλες μέθοδοι δεν παρέχουν σαφή ευρήματα.

Η στένωση της καρωτίδας μπορεί να απεικονιστεί υπερηχογραφικά ή μέσω μαγνητικής ή υπολογιστικής αγγειογραφίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων η μαγνητική αγγειογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ειδική μη-επεμβατική μέθοδο απεικόνισης των στενώσεων της καρωτίδας. Ακολουθείται από την υπερηχογραφία και την υπολογιστική αγγειογραφία. Η μαγνητική αγγειογραφία χωρίς χορήγηση σκιαγραφικού αποτελεί λιγότερο αξιόπιστη μέθοδο απεικόνισης αγγειακών βλαβών [162, 163].

Σύμφωνα με ορισμένα στοιχεία τα ΠΙΕ και τα ήπια ΑΕΕ του σπονδυλοβασικού συστήματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής [164]. Η υπερηχογραφική μελέτη της εξωκράνιας μοίρας του σπονδυλοβασικού συστήματος είναι διαγνωστικά χρήσιμη ενώ η υπερηχογραφική εκτίμηση της ενδοκράνιας μοίρας έχει χαμηλή ειδικότητα και μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μαγνητική και η υπολογιστική αγγειογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού παρέχουν ποιοτικά καλύτερη απεικόνιση του σπονδυλοβασικού συστήματος αρτηριών είναι περιορισμένα [165].

Σε σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, η υπερηχογραφία υπερέχει λόγω της ταχύτητας, της επαναληψιμότητας, του μη επεμβατικού χαρακτήρα και της δυνατότητας να εκτελείται οπουδήποτε με τη χρήση κινητών υπερηχογράφων. Μπορεί έτσι να προτιμηθεί σε περιπτώσεις μη συνεργάσιμων ασθενών που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μαγνητική ή υπολογιστική αγγειογραφία [150]. Ο

υπερηχογραφικός έλεγχος των αγγείων εξαρτάται συχνά από τις ικανότητες και την εμπειρία του εξεταστή με αποτέλεσμα αρκετές φορές και κυρίως όταν δεν συνδυάζεται με άλλες απεικονιστικές μεθόδους να παρέχει περιορισμένης μόνο αξίας πληροφορίες.

Η διακρανιακή υπερηχογραφία (Transcranial Doppler - TCD) είναι χρήσιμη για τη διάγνωση βλαβών των μεγάλων αρτηριών που βρίσκονται κοντά στη βάση του κρανίου. Εκτιμάται όμως ότι το 7-20% των ασθενών με οξύ ΑΕΕ, και ιδιαίτερα άτομα μεγάλης ηλικίας ή συγκεκριμένης εθνικής προέλευσης, δε διαθέτουν κατάλληλο ακουστικό «παράθυρο» [166, 167]. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να περιοριστεί σημαντικά με τη χρήση σκιαγραφικών ουσιών, οι οποίες επιτρέπουν την επιπλέον μελέτη της εγκεφαλικής διάχυσης κατά την οξεία φάση [168-170] και τη συνεχή καταγραφή και παρακολούθηση (monitoring) των αιμοδυναμικών μεταβολών [171]. Η συνδυασμένη χρήση υπερήχων και μαγνητικής αγγειογραφίας παρέχει εξαιρετικής αξιοπιστίας αποτελέσματα, τα οποία είναι συγκρίσιμα με εκείνα της ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας [172]. Διαταραχές της αγγειακής αντιδραστικότητας και αυτορρύθμισης με συνέπεια την ανεπάρκεια της παράπλευρης κυκλοφορίας και τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής παρατηρούνται σε ασθενείς με αποφρακτική νόσο της εξωκράνιας μοίρας των αρτηριών του εγκεφάλου (στένωση ή απόφραξη της έσω καρωτίδας) [173, 174]. Η διακρανιακή υπερηχογραφία αποτελεί τη μοναδική μέθοδο ανίχνευσης εμβόλων εντός των ενδοκράνιων αρτηριών [175]. Κάτι τέτοιο παρατηρείται πολύ συχνά σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο των μεγάλων αγγείων. Η ανίχνευση εμβόλων σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση της έσω καρωτίδας θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση πρώιμης υποτροπής ή ΠΙΕ [176], ενώ έχει χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο αποτελεσματικότητας της χορήγησης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στα πλαίσια μελετών [177]. Η ανίχνευση μικροφουσαλίδων (microbubbles) με τη χρήση της διακρανιακής υπερηχογραφίας μπορεί να συνεισφέρει στη διάγνωση διαφυγής δεξιά προς αριστερά σε ασθενείς με ανοιχτό ωοειδές τρήμα (patent foramen ovale - PFO) [178].

### **Απεικονιστικός έλεγχος ασθενών με ΠΙΕ, ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ, ή ΑΕΕ με κλινική βελτίωση**

Οι ασθενείς με ΠΙΕ έχουν υψηλό κίνδυνο να υποτροπιάσουν σύντομα και να εγκαταστήσουν ισχαιμικό ΑΕΕ (μέχρι 10% εντός των πρώτων 48 ωρών) [179]. Για το λόγο αυτό πρέπει να τεθεί άμεσα η διάγνωση, να αντιμετωπιστούν οι τυχόν συνυπάρχουσες διαταραχές, να ρυθμιστούν οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, να καθοριστούν και να αντιμετωπιστούν τα ειδικά αίτια που προκάλεσαν το επεισόδιο (π.χ. αρτηριακή στένωση ή άλλη πηγή εμβόλων). Σε αντίθεση με τους ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ, όπου το ενδεχόμενο χειρουργικής αντιμετώπισης δε σχετίζεται με κάποιο βραχυπρόθεσμο έστω κλινικό όφελος, ο απεικονιστικός έλεγχος των αγγείων αποτελεί άμεση προτεραιότητα σε ασθενείς με ΠΙΕ ή ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ. Σε αυτές τις περιπτώσεις η άμεση αντιμετώπιση επιτυγχάνει μείωση των υποτροπών, της αναπηρίας και των θανάτων [82, 180]. Η χρήση απλών μεθόδων κλινικής αξιολόγησης μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου [179]. Οι ασθενείς με ήπια ΑΕΕ ή ΑΕΕ με αυτόματη κλινική βελτίωση έχουν επίσης υψηλό κίνδυνο υποτροπής [53].

Ασθενείς με ποικίλης αιτιολογίας εγκεφαλικές βλάβες μπορεί να παρουσιάσουν παροδική νευρολογική σημειολογία που να μην μπορεί κλινικά να διακριθεί από ένα ΠΙΕ. Σε μερικές από αυτές τις περιπτώσεις (π.χ. ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, όγκος) η αξονική τομογραφία μπορεί να θέσει τη διάγνωση με ακρίβεια [122]. Σε άλλες όμως περιπτώσεις (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, εγκεφαλίτιδα, υποξική εγκεφαλοπάθεια) υπερέχει διαγνωστικά η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Υπάρχουν τέλος και περιπτώσεις (π.χ. οξείες μεταβολικές διαταραχές) που ο απεικονιστικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός. Οι ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες αποτελούν σπάνιο αίτιο ΠΙΕ.

Το 20-50% των ασθενών με ΠΙΕ παρουσιάζει ισχαιμικές βλάβες στις ακολουθίες διάχυσης (DWI) της μαγνητικής τομογραφίας [137, 181, 182] και έχουν υψηλό κίνδυνο πρώιμης υποτροπής [182]. Δεν υπάρχουν όμως στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η αξιολόγηση των ευρημάτων της DWI έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τα αποτελέσματα των κλινικών κλιμάκων αξιολόγησης του

κινδύνου υποτροπής [183]. Αυξημένος θεωρείται ο κίνδυνος σοβαρής υποτροπής σε ασθενείς με ΠΙΕ και απεικονισμένο εμφράκτο στην αξονική τομογραφία [184].

Η ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας με ακολουθίες διάχυσης (DWI) να απεικονίζει πολύ μικρές ισχαιμικές βλάβες μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς που προσέρχονται καθυστερημένα στο νοσοκομείο ή σε ασθενείς με ήπια κλινική σημειολογία που πιθανόν να είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί η διάγνωση ΠΙΕ [123]. Οι ακολουθίες T2\* μαγνητικής τομογραφίας αποτελούν τη μοναδική αξιόπιστη μέθοδο για την ανίχνευση αιμορραγιών μετά την πάροδο της οξείας φάσης, όταν πλέον το αίμα δεν απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία [136].

### **Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις**

#### **Συστάσεις**

- Σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ ή ΠΙΕ συνιστάται η άμεση εκτίμηση της κλινικής κατάστασης και των ζωτικών παραμέτρων, καθώς και βασικός αιματολογικός έλεγχος **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Για το σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ ή ΠΙΕ συνιστάται η διενέργεια μιας σειράς αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων (Πίνακας 3, Πίνακας 5)
- Σε όλους τους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ ή ΠΙΕ συνιστάται 12-κάναλο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Επιπλέον, συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή συνιστάται σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΠΙΕ που προσέρχονται μετά την πάροδο της οξείας φάσης συνιστάται ο έλεγχος με 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Holter-ΗΚΓ) εφόσον υπάρχει η υποψία αρρυθμιών ή δεν έχει διαπιστωθεί το αίτιο του ΑΕΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος συνιστάται σε επιλεγμένους ασθενείς **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**

## Καρδιολογική αξιολόγηση

Καρδιολογικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ [185]. Πιο συγκεκριμένα μπορεί να παρατηρηθεί, κυρίως σε περιπτώσεις ισχαιμικών ΑΕΕ με προσβολή της νήσου, παράταση του QTc διαστήματος, κατάσπαση του ST και ανασπάση του T [186, 187]. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει όλοι οι ασθενείς με οξύ ΑΕΕ ή ΠΙΕ να υποβάλλονται σε 12-κάναλο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Η συνεχής καταγραφή και παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας μετά από οξύ ΑΕΕ πρέπει να γίνεται συστηματικά ώστε να διαπιστωθούν τυχόν σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες. Παραμένει αδιευκρίνιστο κατά πόσο η συνεχής, παρά την κλίνη, ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή και παρακολούθηση με monitor είναι ισάξια της 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής και μελέτης, σε ότι αφορά την ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής. Το 24ωρο ηλεκτροκαρδιογράφημα υπερέχει σαφώς του ηλεκτροκαρδιογραφήματος ρουτίνας σε ό,τι αφορά την ανίχνευση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με θρομβοεμβολικού τύπου ΑΕΕ και βασικό φλεβοκομβικό ρυθμό [188]. Είναι πιθανόν η 12-κάναλη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή κατά τη νοσηλεία σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ να αρκεί για την ανίχνευση πρωτοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής. [189]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση η πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή διαπιστώνεται μέσω 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής στο 4.6% των ασθενών με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ, ανεξαρτήτως των ευρημάτων του ηλεκτροκαρδιογραφήματος εισόδου και της κλινικής εξέτασης [190]. Η παράταση του χρόνου καταγραφής κι ο έλεγχος με 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή ασθενών με κenoχωριώδη έμφρακτα πιθανόν να οδηγούσε σε αύξηση του ποσοστού αυτού [191].

Αν και η υπερηχοκαρδιογραφία είναι σε θέση να διαγνώσει αρκετά αίτια ΑΕΕ [192], οι απόψεις δίστανται σε ό,τι αφορά τις ενδείξεις διενέργειας υπερηχογραφήματος και την επιλογή του κατάλληλου τύπου υπερηχογραφήματος (διαθωρακικό – διοισοφάγειο) σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΠΙΕ. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα



υπερέχει έναντι του διαθωρακικού σε ό,τι αφορά την ανίχνευση πιθανών ενδοκαρδιακών πηγών εμβολής

[193], ανεξαρτήτως της ηλικίας των ασθενών [194].

Υπερηχοκαρδιογράφημα απαιτείται σε ασθενείς με:

- προφανή καρδιακή νόσο βάσει του ατομικού ιστορικού, της κλινικής εξέτασης ή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος
- υποψία καρδιοεμβολικής αιτιολογίας ΑΕΕ (π.χ. έμφρακτα σε διαφορετικά πεδία άρδευσης)
- υποψία νόσου της αορτής
- υποψία παράδοξης εμβολής
- απουσία άλλων πιθανών αιτίων που προκαλούν ΑΕΕ

Το διαθωρακικό υπεροχοκαρδιογράφημα θεωρείται επαρκές για την απεικόνιση τοιχωματικών θρόμβων, κυρίως στην κορυφή της αριστερής κοιλίας. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου για την απεικόνιση τοιχωματικών θρόμβων μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ξεπερνά το 90% [195]. Το διοισοφάγειο υπεροχοκαρδιογράφημα υπερτερεί σε ό,τι αφορά την απεικόνιση του αορτικού τόξου, του αριστερού κόλπου και του μεσοκολπικού διαφράγματος [192] και καθιστά δυνατή την εκτίμηση του κινδύνου περαιτέρω θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [196].

Η συμβολή της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς στην ανίχνευση καρδιογενών εμβόλων σε ασθενείς με ΑΕΕ δεν έχει μελετηθεί συστηματικά.

### **Αιματολογικές εξετάσεις**

Οι αιματολογικές εξετάσεις που απαιτούνται στην οξεία φάση ΑΕΕ καταγράφονται στον Πίνακα 3. Η διενέργεια περαιτέρω εργαστηριακών εξετάσεων εξαρτάται από τον τύπο του ΑΕΕ και την πιθανή αιτιολογία (Πίνακας 5).

## Πρωτογενής πρόληψη

Στόχος της πρωτογενούς πρόληψης είναι η ελάττωση του κινδύνου εγκατάστασης ΑΕΕ σε ασυμπτωματικά άτομα. Δεδομένα σχετικά με τις διάφορες μορφές προληπτικής παρέμβασης παρατίθενται στους πίνακες 6, 7 και 8.

### *Ρύθμιση αγγειακών παραγόντων κινδύνου*

#### **Συστάσεις**

- Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά. Συνιστάται η ρύθμιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης με στόχο την επίτευξη φυσιολογικών τιμών (120/80 mmHg) **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)** με την αλλαγή του τρόπου ζωής ή τη λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**. Σε ασθενείς με οριακές τιμές αρτηριακής πίεσης (120-139/80-90 mmHg) και καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται η χορήγηση αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής **(Κατηγορία 1, Επίπεδο A)**
- Οι τιμές σακχάρου αίματος πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Συνιστάται η ρύθμιση των αυξημένων τιμών σακχάρου με την αλλαγή του τρόπου ζωής ή τη λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. **(Κατηγορία IV, Επίπεδο Γ)**. Σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται αυστηρή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)** με στόχο τιμές χαμηλότερες των 130/80 mmHg **(Κατηγορία IV, Επίπεδο Γ)**. Στις περιπτώσεις που είναι εφικτό πρέπει να χορηγούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Οι τιμές χοληστερίνης αίματος πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Συνιστάται η ρύθμιση των αυξημένων τιμών χοληστερίνης (π.χ. 150 mg/dl; 3.9 mmol/l) με την αλλαγή του τρόπου ζωής **(Κατηγορία IV, Επίπεδο Γ)** ή τη λήψη στατινών **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**
- Συνιστάται η αποφυγή της μεγάλης κατανάλωσης αλκοόλ **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**
- Συνιστάται η τακτική σωματική άσκηση **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**

- Συνιστάται δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες και με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και κορεσμένα λιπαρά. **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**
- Συνιστάται ελάττωση του σωματικού βάρους σε άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**
- Δε συνιστάται η λήψη αντιοξειδωτικών βιταμινούχων συμπληρωμάτων διατροφής **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Δε συνιστάται η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης ΑΕΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**

Η αποχή από το κάπνισμα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, η τακτική σωματική άσκηση, η υγιεινή διατροφή και η διατήρηση του δείκτη μάζας σώματος σε χαμηλά επίπεδα συνιστούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής που σχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ (RR 0.29; 95% CI 0.14-0.63) [197].

### Υψηλή αρτηριακή πίεση

Οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (> 120/80 mmHg) σχετίζονται ισχυρά και άμεσα με αυξημένη αγγειακή και γενική θνησιμότητα, χωρίς να αναφέρονται κάποιες συγκεκριμένες οριακές τιμές πίεσης [198]. Η ελάττωση των τιμών αρτηριακής πίεσης, και πιο συγκεκριμένα ο βαθμός ελάττωσης των τιμών, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ΑΕΕ και στεφανιαίων συμβαμάτων [199-201]. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να επανέλθει σε επίπεδα κάτω των 140/85 [202], ενώ η αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να είναι πιο επιθετική σε διαβητικούς ασθενείς (βλέπε παρακάτω) [203]. Ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι συχνά αναγκαίος προκειμένου να επιτευχθούν οι προαναφερθέντες στόχοι.

Οι περισσότερες μελέτες που συνέκριναν μεταξύ τους διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν ανέδειξαν την υπεροχή κάποιας συγκεκριμένης κατηγορίας ουσιών [199, 200, 204]. Η μελέτη LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) ανέφερε όμως υπεροχή της λοσαρτάνης έναντι της ατενολόλης σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (NNT για την πρόληψη ΑΕΕ: 270) [205, 206]. Παρομοίως, η μελέτη ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) ανέδειξε υπεροχή της χλωροθαλιδόνης έναντι της αμλοδιπίνης και της λισινοπρίλης [207]. Η χορήγηση β-αναστολέων

φαίνεται να μπορεί να επιλεγεί ως αρχική ή συμπληρωματική αντιυπερτασική αγωγή [202]. Σε ηλικιωμένα άτομα συνιστάται η ρύθμιση της μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής υπέρτασης (συστολική αρτηριακή πίεση >140 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg) [200, 208].

### **Σακχαρώδης διαβήτης**

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος μειώνει τον αριθμό των ΑΕΕ [209]. Σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να ρυθμίζεται η αρτηριακή πίεση σε επίπεδα κάτω των 130/80 mmHg [203]. Η χορήγηση στατίνης μειώνει τον κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των ΑΕΕ [210-212].

### **Υπερλιπιδαιμία**

Σύμφωνα με ανασκόπηση 26 μελετών (95,000 ασθενείς) η χορήγηση στατίνης πέτυχε ελάττωση των ΑΕΕ από 3.4% σε 2.7% [213]. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στη μείωση των μη θανατηφόρων ΑΕΕ από 2.7% σε 2.1%. Η ανασκόπηση αυτή συμπεριέλαβε και τη μελέτη Heart Protection Study, η οποία εν μέρει ήταν μελέτη δευτερογενούς πρόληψης [214]. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ετήσια αύξηση των μυοπαθειών κατά μια περίπτωση ανά 10,000 ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνη [214]. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η χορήγηση στατίνης έχει προστατευτική δράση έναντι ΑΕΕ σε ασθενείς με επίπεδα LDL-χοληστερίνης κάτω των 150 mg/dl (3.9 mmol/l).

### **Κάπνισμα**

Μελέτες παρατήρησης απέδειξαν ότι το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εγκατάσταση ισχαιμικών ΑΕΕ [215] και στα δύο φύλα [216-220]. Το παθητικό κάπνισμα πιθανόν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ [221]. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση το κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ [222]. Άτομα που διακόπτουν το κάπνισμα ελαττώνουν τον κίνδυνο αυτό κατά 50% [217]. Η απαγόρευση του καπνίσματος στους χώρους εργασίας θα μπορούσε να επιφέρει σημαντικά οικονομικά και υγειονομικά οφέλη [223].

### **Κατανάλωση οινοπνεύματος**

Η βαριά κατανάλωση οινοπνεύματος (>60 g ημερησίως) αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού (RR 1.69; 95% CI 1.34-2.15) και αιμορραγικού ΑΕΕ (RR 2.18; 95% CI 1.48-3.20). Αντίθετα, η ήπια κατανάλωση (<12 g ημερησίως) σχετίζεται με ελάττωση τόσο του συνολικού κινδύνου εγκατάστασης ΑΕΕ (RR 0.83; 95% CI 0.75-0.91), όσο και του κινδύνου εγκατάστασης ισχαιμικού ΑΕΕ (RR 0.80; 95% CI 0.67-0.96). Τέλος, και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (12–24 g ημερησίως) σχετίζεται με μείωση του κινδύνου ισχαιμικών ΑΕΕ (RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) [224]. Σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αλκοολούχα, το κόκκινο κρασί σχετίζεται με το χαμηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ [225]. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να αποτελεί τον ενδιάμεσο παράγοντα μέσω του οποίου σχετίζεται η κατανάλωση αλκοόλ με τον κίνδυνο ΑΕΕ [226].

### **Σωματική δραστηριότητα και άσκηση**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης τα σωματικά δραστήρια άτομα έχουν μικρότερο κίνδυνο θανάτου ή εγκατάστασης ΑΕΕ (RR 0.73; 95% CI 0.67-0.79). Παρομοίως, άτομα με μέτριο επίπεδο άσκησης παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο από άτομα που δεν ασκούνται καθόλου (RR 0.80; 95% CI 0.74-0.86) [227]. Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται εν μέρει στη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης και των τιμών χοληστερίνης και γλυκόζης. Η σωματική άσκηση κατά τον ελεύθερο χρόνο (2 έως 5 ώρες τη βδομάδα) συσχετίζεται ανεξάρτητα με ηπιότερα ΑΕΕ και καλύτερη βραχυπρόθεσμη έκβαση [228].

### **Δίαιτα**

#### ***Φρούτα, λαχανικά και κατανάλωση ψαριού***

Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εγκατάστασης ΑΕΕ (RR 0.96 για κάθε επιπλέον αύξηση κατά 2 μερίδες ημερησίως; 95% CI 0.93-1.00) [229]. Ο κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν χαμηλότερος μεταξύ των ατόμων που έτρωγαν ψάρι τουλάχιστον μια φορά το μήνα (RR 0.69; 95% CI 0.48–0.99) [230]. Η κατανάλωση δημητριακών έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων (OR 0.79; 95% CI 0.73-0.85), όχι όμως και με μείωση του κινδύνου ΑΕΕ [231]. Η κατανάλωση πλουσίων σε ασβέστιο γαλακτοκομικών έχει συσχετιστεί στον ιαπωνικό πληθυσμό με

χαμηλότερη θνησιμότητα λόγω ΑΕΕ [232]. Σε μια άλλη μελέτη δε διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ της πρόσληψης λιπαρών ή χοληστερίνης και του κινδύνου ΑΕΕ σε άνδρες [233].

Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που συμμετείχαν μόνο γυναίκες και παρά την κατά 8.2% ελάττωση της συνολικής πρόσληψης λιπαρών και την αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών, φρούτων και δημητριακών, δε διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού των στεφανιαίων συμβαμάτων και των ΑΕΕ [234].

### **Σωματικό βάρος**

Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (body mass index - BMI  $\geq 25$ ) σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ στους άνδρες [235] και στις γυναίκες [236]. Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται στη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη. Η παχυσαρκία, όπως εκφράζεται από την αυξημένη περιφέρεια της κοιλιάς, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ στους άντρες, όχι όμως και στις γυναίκες [237]. Αν και η απώλεια βάρους επιφέρει ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, δεν επιφέρει ταυτόχρονη μείωση του κινδύνου ΑΕΕ [238].

### **Βιταμίνες**

Αν και η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ [239], τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D δε φαίνεται να ελαττώνουν τον κίνδυνο αυτό [240]. Ούτε τα συμπληρώματα τοκοφερόλης και βήτα-καροτίνης περιορίζουν τον κίνδυνο ΑΕΕ [241]. Μια μετα-ανάλυση μελετών σχετικών με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E ανέφερε πιθανή αύξηση της θνητότητας σε περίπτωση λήψης υψηλών δόσεων ( $\geq 400$  IU ημερησίως) [242].

Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ (OR 1.19; 95% CI 1.05 – 1.31) [243]. Στις ΗΠΑ και μετά τον υποχρεωτικό εμπλουτισμό των δημητριακών με φυλλικό οξύ διαπιστώθηκε ελάττωση της θνησιμότητας λόγω ΑΕΕ, σε αντίθεση με άλλες χώρες όπου δεν είχε ληφθεί ανάλογο μέτρο [244]. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση η συμπλήρωση φυλλικού οξέος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ΑΕΕ (RR 0.82; 95% CI 0.68-1.00) [245]. Το όφελος ήταν μεγαλύτερο στις μελέτες με μεγάλης διάρκειας χορήγηση φυλλικού οξέος και μεγαλύτερη ελάττωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης.

## **Θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα σε γυναίκες μεταεμμηνοπαυσιακής ηλικίας**

Τα ποσοστά ΑΕΕ αυξάνουν κατά πολύ στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρακολούθησης 59,337 γυναικών μεταεμμηνοπαυσιακής ηλικίας για διάστημα 16 ετών (Nurses' Health Study), βρέθηκε μια ανίσχυρη συσχέτιση μεταξύ ΑΕΕ και θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα [246]. Σύμφωνα με τη μελέτη HERS II η ορμονική υποκατάσταση σε υγιείς γυναίκες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκατάστασης ισχαιμικού ΑΕΕ [247]. Μια συστηματική ανασκόπηση Cochrane [248] διαπίστωσε επίσης ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ (RR 1.44; 95% CI 1.10-1.89). Μια επιμέρους ανάλυση των στοιχείων της τυχαιοποιημένης μελέτης Women's Health Initiative υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης είναι αυξημένος μόνο όταν γίνεται παρατεταμένη χρήση ορμονών (> 5 χρόνια; RR 1.32; 95% CI 1.12-1.56) [249, 250].

## **Αντιθρομβωτική θεραπεία**

### **Συστάσεις**

- Συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλή δόση σε γυναίκες άνω των 45 ετών που δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ή προβλήματα από το γαστρεντερικό. Το όφελος είναι όμως πολύ μικρό (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Μπορεί να δοθεί η οδηγία για τη χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλή δόση σε άνδρες για την πρωτογενή πρόληψη εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Με τον τρόπο αυτό όμως δε μειώνεται κι ο κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Δε συνιστάται η χορήγηση άλλων αντιαιμοπεταλιακών περάν της ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη ΑΕΕ (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)
- Μπορεί να δοθεί η οδηγία για τη χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ηλικίας κάτω των 65 ετών χωρίς άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)

- Εφόσον δεν υπάρχει σχετική αντένδειξη συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης ή αντιπηκτικών από του στόματος (INR= 2.0-3.0) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ηλικίας 65 έως 75 ετών χωρίς άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Εφόσον δεν υπάρχει σχετική αντένδειξη συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος (INR= 2.0-3.0) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ηλικίας άνω των 75 ετών ή σε νεότερους ασθενείς με επιπλέον αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σακχαρώδη διαβήτη **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν είναι σε θέση να λάβουν αντιπηκτικά από του στόματος **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η μακροπρόθεσμη χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που φέρουν προσθετική καρδιακή βαλβίδα. Οι τιμές-στόχοι του INR εξαρτώνται από τον τύπο της βαλβίδας και δε θα πρέπει να είναι χαμηλότερες από INR= 2–3 **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**
- Συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλή δόση σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση >50% της έσω καρωτίδας για την ελάττωση του κινδύνου αγγειακών συμβαμάτων **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**

### Άτομα χαμηλού κινδύνου

Έξι μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες μελέτες εξέτασαν τα οφέλη από τη χορήγηση ασπιρίνης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άνδρες και γυναίκες (47,293 υπό ασπιρίνη, 45,580 στην ομάδα ελέγχου) μέσης ηλικίας 64.4 ετών [251-256]. Η ασπιρίνη μειώνει τα στεφανιαία και καρδιαγγειακά συμβάματα, την αντίστοιχη θνησιμότητα και τη συνολική θνησιμότητα, όχι όμως και τα ΑΕΕ [257]. Μεταξύ των γυναικών παρατηρήθηκε ελάττωση των ΑΕΕ συνολικά (OR 0.83; 95% CI 0.70-0.97) και των ισχαιμικών ΑΕΕ ειδικότερα (OR 0.76; 95% CI 0.63-0.93) [258]. Σε μια ξεχωριστή μελέτη με τη συμμετοχή 39,876 υγιών γυναικών ηλικίας άνω των 45 ετών, η ασπιρίνη ελάττωσε εντός 10ετίας το σύνολο των ΑΕΕ (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99) και τα ισχαιμικά ΑΕΕ (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.93), ενώ προκάλεσε στατιστικά μη σημαντική αύξηση των αιμορραγικών ΑΕΕ. Δε μείωσε



όμως τον κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή τον κίνδυνο καρδιαγγειακής αιτιολογίας θανάτου [259].

Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου.

### **Άτομα με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου**

Μια συστηματική ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών που έκαναν σύγκριση μεταξύ αντιθρομβωτικών φαρμάκων και placebo σε ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή πίεση χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου έδειξε ότι η ασπιρίνη δεν ελάττωσε τα ΑΕΕ ή το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [258]. Στη μελέτη CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ήταν λιγότερο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη στην υποομάδα των ασθενών με πολλαπλούς αγγειακούς παράγοντες χωρίς ιστορικό ισχαιμικού επεισοδίου [260].

### **Αθηρωματική νόσος μεγάλων αγγείων**

Ασθενείς με αθηρωματική νόσο των μεγάλων αγγείων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, ΑΕΕ ή καρδιαγγειακής αιτιολογίας θανάτου. Η χορήγηση ασπιρίνης μειώνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας [261] και περιορίζει τον κίνδυνο ΑΕΕ μετά από ενδαρτηρεκτομή [262].

### **Κολπική μαρμαρυγή**

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί ισχυρό, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εγκατάσταση ΑΕΕ. Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών με τουλάχιστον 3μηνο διάστημα παρακολούθησης έδειξε ότι η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ελάττωσε τα ΑΕΕ (RR 0.78; 95% CI 0.65-0.94) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [263]. Η βαρφαρίνη (στόχος INR 2.0-3.0) είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη σε ό,τι αφορά την ελάττωση του κινδύνου ΑΕΕ (RR 0.36; 95% CI 0.26-0.51) [263]. Καθώς ο κίνδυνος ΑΕΕ μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή ποικίλει σημαντικά, θα πρέπει να γίνει διαβάθμιση του κινδύνου προκειμένου να αποφασιστεί η χορήγηση θεραπείας με αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά [9]. Η αντιπηκτική αγωγή είναι πιο

αποτελεσματική σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και έναν ή περισσότερους επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως ιστορικό εμβολής, ηλικία άνω των 75 ετών, υψηλή αρτηριακή πίεση και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [9]. Σύμφωνα με την προαναφερθείσα μετα-ανάλυση η αύξηση των μειζόνων εξωκράνιων αιμορραγιών σε απόλυτες τιμές ήταν μικρότερη από τη μείωση του αριθμού των ΑΕΕ [263]. Οι μελέτες WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) [264] και BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [265] έδειξαν ότι η βαρφαρίνη ήταν ασφαλής και αποτελεσματική όταν χορηγήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τέλος, η μελέτη ACTIVE (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) έδειξε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ήταν λιγότερο αποτελεσματικός, παρουσιάζοντας παραπλήσια ποσοστά αιμορραγιών [266].

Ασθενείς με προσθετική βαλβίδα, με ή χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή, θα πρέπει επί μακρόν να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή από του στόματος με στόχο τιμές INR που εξαρτώνται από το τύπο της βαλβίδας (βιολογικές βαλβίδες: INR 2.0–3.0; μηχανικές βαλβίδες: INR 3.0–4.0 [267].

### ***Χειρουργική της Καρωτίδας και Αγγειοπλαστική***

#### **Συστάσεις**

- Δε συνιστάται καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή σε ασθενείς με ασυμπτωματική, σημαντικού βαθμού στένωση (NASCET 60-99%) της καρωτίδας, παρά μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ (**Κατηγορία I, Επίπεδο Γ**)
- Δε συνιστάται η αγγειοπλαστική της καρωτίδας με ή χωρίς τοποθέτηση stent σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)
- Συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης στους ασθενείς πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση (**Κατηγορία I, Επίπεδο Α**)

Μελέτες για τη χειρουργική αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής στένωσης της καρωτίδας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και η χειρουργική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο ομόπλευρου (RR 0.47-0.54) και κάθε άλλου ΑΕΕ, το απόλυτο όφελος είναι μικρό (περίπου 1% ετησίως) [268-270]. Ο κίνδυνος θανάτου ή ΑΕΕ κατά την

περιεγχειρητική περίοδο φτάνει όμως το 3%. Η φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί την καλύτερη λύση για την πλειονότητα των ασυμπτωματικών ασθενών με στένωση της καρωτίδας. Μόνο κέντρα με ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών κάτω του 3% θα πρέπει να προβαίνουν στη χειρουργική αντιμετώπιση ασυμπτωματικών ασθενών. Ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ (άνδρες με στένωση >80% κι προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο της πενταετίας) μπορεί να έχουν όφελος από τη χειρουργική αντιμετώπιση σε κατάλληλο αγγειοχειρουργικό κέντρο [268, 270]. Ο καθορισμός του ποσοστού της αρτηριακής στένωσης γίνεται με βάση τα κριτήρια NASCET (άπω στένωση)[271].

Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή είναι αποτελεσματική σε νεότερους ασθενείς, καθώς πιθανόν και σε ηλικιωμένους, ενώ δε φαίνεται να ωφελεί τις γυναίκες [268]. Ασθενείς με απόφραξη της αντίπλευρης -προς τη χειρουργημένη- καρωτίδας δεν ωφελούνται από τη διενέργεια ενδαρτηρεκτομής [272, 273]. Ο κίνδυνος ομόπλευρου ΑΕΕ αυξάνει με το βαθμό της στένωσης [272, 274]. Η ενδαρτηρεκτομή φαίνεται να είναι αποτελεσματική ανεξαρτήτως του βαθμού της ομόπλευρης στένωσης, εφόσον είναι της τάξης του 60-99% [268]. Η ενδαρτηρεκτομή δεν ωφελεί ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση και προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο της 5ετίας. Δε θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαρτηρεκτομή [275]. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται από τον ιατρό τους και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της αγγειοπλαστικής σε σύγκριση με την ενδαρτηρεκτομή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [276].

## Δευτερογενής πρόληψη

### *Ιδανική ρύθμιση αγγειακών παραγόντων κινδύνου*

#### **Συστάσεις**

- Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης συνιστάται μετά την πάροδο της οξείας φάσης, ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές πίεσης **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των τιμών σακχάρου αίματος. Συνιστάται η αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη με αλλαγή του τρόπου ζωής και εξατομικευμένη φαρμακευτική αγωγή **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου 2 συνιστάται μετά από ΑΕΕ η θεραπεία με πιογλιταζόνη **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**
- Η θεραπεία με Στατίνη συνιστάται σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικά ΑΕΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**
- Συνιστάται η διακοπή της κατάχρησης αλκοόλ **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η τακτική σωματική άσκηση **(Κατηγορία IV, Επίπεδο ΚΚΠ)**
- Συνιστάται δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες και με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και κορεσμένα λιπαρά **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται ελάττωση του σωματικού βάρους σε άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος **(Κατηγορία IV, Επίπεδο Γ)**
- Δε συνιστάται η χορήγηση αντιοξειδωτικών βιταμινούχων συμπληρωμάτων διατροφής **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Δε συνιστάται η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης των ΑΕΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται οι διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, όπως η αποφρακτική υπνική άπνοια, να αντιμετωπίζονται με μάσκα οξυγόνου θετικής πίεσης (CPAP) **(Κατηγορία III, ΚΚΠ)**

- Η σύγκλιση ανοικτού ωοειδούς τμήματος μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)

### **Υψηλή αρτηριακή πίεση**

Η μετα-ανάλυση επτά τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η αντιυπερτασική αγωγή ελαττώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ σε ασθενείς που υπέστησαν ΑΕΕ ή ΠΙΕ (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.92) [277]. Στη μετα-ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες PATS (ινδαπαμίδη), HOPE (ραμιπρίλη) και PROGRESS (περινδοπρίλη με ή χωρίς ινδαπαμίδη) [278-281]. Η ελάττωση των ΑΕΕ παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και του τύπου του ΑΕΕ [281]. Επομένως, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελαττώνεται και να παρακολουθείται επ' άοριστον μετά από ΑΕΕ και ΠΙΕ. Οι επιθυμητές τιμές αρτηριακής πίεσης και ο βαθμός ελάττωσης της δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια. Θα πρέπει να εξατομικεύονται αν και έχει διαπιστωθεί όφελος από τη μέση ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά 10/5 mmHg και με φυσιολογικές τιμές ΑΠ <120/80 mmHg [282]. Παρόλα αυτά η αρτηριακή πίεση δεν πρέπει να ελαττώνεται απότομα σε ασθενείς με ΑΕΕ αιμοδυναμικής αιτιολογίας και σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των καρωτίδων. Η επροσαρτάνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων αγγειοτενσίνης, ενδέχεται να είναι αποτελεσματικότερος από την Νιτρενδιπίνη που αποτελεί αναστολέα διαύλων ασβεστίου [283].

### **Σακχαρώδης διαβήτης**

Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη PROactive συμπεριλήφθηκαν 5,238 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ιστορικό αθηρωματικής νόσου που έλαβαν πιογλιταζόνη ή placebo. Μεταξύ των ασθενών με παλαιό ΑΕΕ (n=486 υπό πιογλιταζόνη και n=486 υπό placebo) η ομάδα που έλαβε πιογλιταζόνη παρουσίασε οριακά καλύτερα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά το θάνατο και τα μείζονα αγγειακά συμβάματα (HR 0.78; 95% CI 0.60-1.02; P=0.067). Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε ότι η πιογλιταζόνη ελαττώνει τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα ΑΕΕ (HR 0.53; 95% CI 0.34-0.85; P=0.0085) όπως επίσης και τους καρδιαγγειακούς θανάτους, τα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα μη θανατηφόρα ΑΕΕ (HR 0.72; 95% CI 0.52-1.00; P=0.0467) [284].

### **Υπερλιπιδαιμία**

Σύμφωνα με τη μελέτη SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) η θεραπεία με απορβαστατίνη μειώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ (HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99) [285], ενώ σύμφωνα με τη μελέτη Heart Protection Study η σιμβαστατίνη ελαττώνει τον κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με άλλη αγγειακή νόσο (RR 0.76) [214]. Και στις δύο μελέτες δεν υπήρχε σχεδιασμός όσον αφορά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ανάλογα με τον τύπο του ΑΕΕ, ενώ στη μελέτη SPARCL δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καρδιοεμβολικής αιτιολογίας ΑΕΕ [214, 285]. Ο κίνδυνος αιμορραγικού ΑΕΕ ήταν ελαφρά μεγαλύτερος όπως αναφέρθηκε κι από στις δύο μελέτες [214, 285]. Η ελάττωση του απόλυτου κινδύνου με τη χορήγηση στατίνης ήταν μικρή (NNT 112-143 ανά έτος). Η διακοπή της θεραπείας με στατίνη κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ ενδεχομένως να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου ή αναπηρίας [286].

### **Κάπνισμα**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή πρόληψη. Βλέπε την πρωτογενή πρόληψη.

### **Δίαιτα**

#### ***Αυξημένο σωματικό βάρος***

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή πρόληψη. Βλέπε την πρωτογενή πρόληψη.

Η μείωση του σωματικού βάρους μετά από ΑΕΕ μπορεί να είναι ωφέλιμη δεδομένου ότι ελαττώνει την αρτηριακή πίεση [287].

### **Βιταμίνες**

Η βήτα-καροτίνη αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, όπως προκύπτει από μετα-αναλύσεις μελετών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης (RR 1.10; 95% CI 1.03-1.17) [288]. Η βιταμίνη Ε δεν προφυλάσσει από αγγειακά συμβάματα [289]. Αντιοξειδωτικά, λιπόφιλα συμπληρώματα διατροφής ενδέχεται να αυξάνουν τη θνησιμότητα [290].

Οι βιταμίνες που ελαττώνουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης (φυλλικό, Β12, Β6) δε φαίνεται να ελαττώνουν τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ, ενώ αντίθετα μπορεί και να αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακού συμβάματος [291-294]. Σχετικές μελέτες είναι ακόμη σε εξέλιξη [295].

### **Διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο**

Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο αποτελούν όχι μόνο παράγοντα κινδύνου, αλλά και συνέπεια του ΑΕΕ και σχετίζονται με δυσμενέστερη μακροπρόθεσμη έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα [296]. Περισσότεροι από το 50% των ασθενών με ΑΕΕ εμφανίζουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι περισσότεροι του τύπου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η κατάσταση αυτή μπορεί να βελτιωθεί αυτόματα στη συνέχεια, ενδέχεται όμως να χρειαστεί αντιμετώπιση. Η συνεχής χορήγηση οξυγόνου με μάσκα θετικής πίεσης (CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην αποφρακτική υπνική άπνοια. Η χορήγηση οξυγόνου κι άλλοι τύποι αερισμού μπορεί να είναι αποτελεσματικοί και σε άλλες μορφές διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου (π.χ. κεντρικής αιτιολογίας).

### **Ανοικτό Ωοειδές Τρήμα (Patent foramen ovale - PFO)**

Αναφορές περιπτώσεων και προοπτικές μελέτες συσχετίζουν την ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος με κρυπογενή ΑΕΕ σε μικρότερης και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς [297, 298]. Δύο πληθυσμιακές μελέτες είχαν παρόμοια αποτελέσματα χωρίς όμως να τεκμηριώνουν σημαντική συσχέτιση [299, 300]. Σε ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα ο συνολικός κίνδυνος υποτροπής είναι μικρός. Όταν όμως το ανοικτό ωοειδές τρήμα συνδυάζεται με ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ευσταχιανή βαλβίδα, δίκτυο Chiari ή το ανοικτό ωοειδές τρήμα διαπιστώνεται σε ασθενείς που έχουν υποστεί περισσότερα του ενός ΑΕΕ, τότε ο κίνδυνος υποτροπής είναι σημαντικός [301]. Στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν είναι δυνατή η ενδοαγγειακή σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος με ή χωρίς ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος [302]. Με τον τρόπο αυτό ενδέχεται να ελαττώνεται ο κίνδυνος νέου ΑΕΕ σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία [303]. Για το θέμα αυτό δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες.

## Θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα σε γυναίκες μεταεμμηνοπαυσιακής ηλικίας

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν προφυλάσσει από τον κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων και ενδεχομένως να αυξάνει τη βαρύτητα των ΑΕΕ [304].

### **Αντιθρομβωτική θεραπεία**

#### **Συστάσεις**

- Συνιστάται η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Ασθενείς που δε χρήζουν αντιπηκτικής θεραπείας συνιστάται να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**). Συνιστάται η χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης ή μόνο κλοπιδογρέλης, όπου αυτό είναι δυνατό. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί μόνο ασπιρίνη ή μόνο τριφλουζάλη (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Δε συνιστάται ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ, εκτός από περιπτώσεις με ειδικές ενδείξεις (π.χ. ασταθής στηθάγχη, non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατη τοποθέτηση stent), στις οποίες η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι και 9 μήνες μετά το επεισόδιο (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Συνιστάται η επανεκτίμηση της παθοφυσιολογίας και των παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς που εγκαθιστούν ΑΕΕ παρά τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)
- Η χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος (INR 2.0–3.0) συνιστάται σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και κολπική μαρμαρυγή (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**). Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης αντιπηκτικών από του στόματος σε ασθενείς με πτώσεις, πτωχή συμμόρφωση, ανεπαρκώς ρυθμιζόμενη επιληψία ή αιμορραγία από το πεπτικό (**Κατηγορία III, Επίπεδο Γ**). Η προχωρημένη ηλικία και μόνο δεν αποτελεί αντένδειξη για την από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)



- Σε ασθενείς με καρδιοεμβολικό ΑΕΕ που δε σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικών (INR 2.0-3.0) **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**
- Δε συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ΑΕΕ. Εξαιρούνται ειδικές περιπτώσεις, όπως η ύπαρξη αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου, ατρακτοειδών ανευρυσμάτων της βασικής αρτηρίας, διαχωρισμού της σπονδυλικής αρτηρίας ή συνύπαρξης ανοικτού ωοειδούς τρήματος με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Στις περιπτώσεις που αντενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικών συνιστάται ο συνδυασμός ασπιρίνης και διπυριδαμόλης **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**

### **Θεραπεία με Αντιαιμοπεταλιακά**

Η θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ ή ΠΙΕ ελαττώνει τα αγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των μη θανατηφόρων ΑΕΕ και των αγγειακής αιτιολογίας θανάτων (RR 0.78; 95% CI 0.76-0.80) [305].

### **Ασπιρίνη**

Ανεξάρτητα της χορηγούμενης δόσης (50 έως 1300 mg ημερησίως) η ασπιρίνη μειώνει τις υποτροπές [306-309] αν και οι υψηλές δόσεις (>150mg ημερησίως) αυξάνουν τις επιπλοκές. Η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση ενδοκράνιας αρτηρίας είναι εξίσου αποτελεσματική και πιο ασφαλής από την χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος [310].

### **Κλοπιδογρέλη**

Η κλοπιδογρέλη είναι ελαφρώς πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη σε ό,τι αφορά την πρόληψη αγγειακών συμβαμάτων (RR 0.91; 95% CI 0.84-0.97) [311]. Πιθανόν να είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. ασθενείς με ιστορικό παλαιού ΑΕΕ, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, συμπτωματική στεφανιαία νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη) [260].

### **Διπυριδαμόλη**

Η διπυριδαμόλη είναι εξίσου αποτελεσματική με την ασπιρίνη [312].

### **Τριφλουζάλη**

Η τριφλουζάλη έχει παραπλήσια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη και λιγότερες παρενέργειες [313].

### **Διπυριδαμόλη και Ασπιρίνη**

Ο συνδυασμός ασπιρίνης (38-300 mg ημερησίως) και διπυριδαμόλης (200 mg βραδείας αποδέσμευσης δις ημερησίως) μειώνει τον κίνδυνο αγγειακού θανάτου, ΑΕΕ ή εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη (RR 0.82; 95% CI 0.74-0.91) [312, 314]. Η λήψη διπυριδαμόλης μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία που όμως μπορεί να αποφευχθεί με τη βαθμιαία αύξηση της χορηγούμενης δόσης [315, 316].

### **Κλοπιδογρέλη και Ασπιρίνη**

Σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης δεν ελαττώνει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακής αιτιολογίας θανάτου, ή επανεισαγωγής στο νοσοκομείο [317]. Ο συνδυασμός αυτός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της μελέτης CHARISMA ο συνδυασμός ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης δε μειώνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, ή καρδιαγγειακής αιτιολογίας θανάτου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη [260]. Τέλος, ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης ελαττώνει τον κίνδυνο νέων αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή τοποθέτηση στεφανιαίου stent εντός του προηγούμενου 12μηνου [318].

### **Αντιπηκτικά από του στόματος**

Η χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ δεν υπερέχει έναντι της ασπιρίνης, ενώ προκαλεί περισσότερες αιμορραγίες [319-321]. Η από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών (INR 2.0–3.0) μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με μόνιμη, χρόνια ή παροξυσμική

κολπική μαρμαρυγή [322] και με άλλες καρδιογενείς πηγές εμβόλων. Η χορήγηση αντιπηκτικών γίνεται επί μακρόν ή για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών από την εγκατάσταση καρδιοεμβολικού ΑΕΕ συνεπεία εμφράγματος του μυοκαρδίου [323]. Αντικρουόμενες είναι οι απόψεις σχετικά με την πλέον κατάλληλη στιγμή για την έναρξη χορήγησης αντιπηκτικών. Η έναρξη θα μπορούσε να γίνει άμεσα μετά από ΠΙΕ ή ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ. Αντίθετα σε ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ και απεικονισμένο εκτεταμένο έμφρακτο (π.χ.>1/3 του πεδίου άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας) καλό θα ήταν να μεσολαβήσει χρονικό διάστημα μερικών εβδομάδων (π.χ. 4). Η σχετική αυτή απόφαση πρέπει να λαμβάνεται με εξατομικευμένα κριτήρια.

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο δε θα πρέπει να προστίθεται ασπιρίνη στην ήδη χορηγούμενη αντιπηκτική αγωγή [324]. Η χορήγηση αντιπηκτικών μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς με αθηρωμάτωση της αορτής [325], ατρακτοειδές ανεύρυσμα της βασικής αρτηρίας [326] ή διαχωρισμό τραχηλικών αρτηριών [327]. Σε εξέλιξη βρίσκεται η μελέτη ARCH, η οποία συγκρίνει το συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης με την από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου.

### **Υποτροπιάζοντα αγγειακά συμβάματα υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή**

Η ενδεικνυόμενη θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν νέα αγγειακά συμβάματα ενώ βρίσκονται υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν έχει αποσαφηνιστεί. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η επανεκτίμηση της παθοφυσιολογίας και η αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Εναλλακτικά θα μπορούσε κανείς να μη μεταβάλει τη χορηγούμενη αγωγή, να χορηγήσει ή να προσθέσει κι άλλη αντιαιμοπεταλιακή ουσία, ή να ξεκινήσει τη χορήγηση αντιπηκτικών.

### **Χειρουργική και Αγγειοπλαστική**

#### **Συστάσεις**

- Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή συνιστάται σε ασθενείς με στένωση 70–99% (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**). Ενδαρτηρεκτομές πρέπει να εκτελούνται μόνο σε

κέντρα με ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών (ΑΕΕ κάθε τύπου και θάνατοι) κάτω του 6% **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**

- Μετά την εγκατάσταση ΑΕΕ, συνιστάται η ταχύτερη δυνατή – ιδανικά εντός των πρώτων 2 εβδομάδων – διενέργεια καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής. **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**
- Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή μπορεί να έχει ένδειξη και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών με στένωση 50–69%. Άνδρες με ιστορικό πρόσφατης ημισφαιρικής σημειολογίας φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**. Ενδαρτηρεκτομές σε περιπτώσεις καρωτιδικής στένωσης 50–69% πρέπει να εκτελούνται μόνο σε κέντρα με ποσοστά περιεγχειρητικών επιπλοκών (ΑΕΕ κάθε τύπου και θάνατοι) κάτω του 3% **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Δε συνιστάται η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή σε ασθενείς με στένωση μικρότερη του 50% **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Η ενδοαγγειακή αγγειοπλαστική της καρωτίδας με ή χωρίς τοποθέτηση stent συνιστάται σε επιλεγμένους ασθενείς **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**. Η εφαρμογή θα πρέπει να περιορίζεται στις ακόλουθες υποομάδες ασθενών με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση: σε όσους αντενδείκνυται η διενέργεια ενδαρτηρεκτομής, σε όσους η στένωση δεν είναι χειρουργικά προσβάσιμη, σε όσους παρουσιάζουν επαναστένωση μετά από προηγούμενη καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και σε περιπτώσεις μετακτινικής στένωσης **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αμέσως μετά την τοποθέτηση του stent και για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Σε ασθενείς με συμπτωματική ενδοκράνια στένωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η δυνατότητα ενδοαγγειακής αντιμετώπισης **(Κατηγορία IV, GPC)**

### **Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή**

Ο καθορισμός του βαθμού στένωσης θα πρέπει να γίνεται με βάση τα κριτήρια NASCET. Αν και οι μελέτες ECST (European Carotid Surgery Trialists) και NASCET

χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθόδους για τον καθορισμό του βαθμού στένωσης, είναι δυνατή η μετατροπή του ποσοστού αυτού από τη μια κλίμακα στην άλλη [328]. Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ελαττώνει τον κίνδυνο νέου, σοβαρού ΑΕΕ ή θανάτου (RR 0.52) σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού ομόπλευρη στένωση (70-99%) της έσω καρωτίδας [271, 329, 330]. Ενδέχεται και οι ασθενείς με μικρότερου βαθμού ομόπλευρη στένωση της καρωτίδας να ωφελούνται από τη διενέργεια καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής [330]. Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με στενώσεις μικρού ή ενδιάμεσου βαθμού (<50%) [330].

Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή πρέπει να εκτελείται το ταχύτερο δυνατόν (ιδανικά εντός διαστήματος 2 εβδομάδων) μετά από το πιο πρόσφατο ΑΕΕ [331]. Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι σημαντική για την πρόληψη νέων ΑΕΕ. Η τοποθέτηση μοσχεύματος (patch) ελαττώνει τον κίνδυνο περιεγχειρητικής αρτηριακής απόφραξης ή επαναστένωσης [332].

Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ωφελεί τους ηλικιωμένους ασθενείς (>75ετών) χωρίς ανεπάρκεια λοιπών οργάνων ή σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία [331]. Γυναίκες με σημαντική συμπτωματική στένωση (>70%) πρέπει να υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, σε αντίθεση με τις γυναίκες με μικρότερου βαθμού στένωση που πρέπει να αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά [333]. Σε ασθενείς με παροδική αμαύρωση (amaurosis fugax), σημαντική στένωση και αρκετούς παράγοντες κινδύνου πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου με ιστορικό παροδικής αμαύρωσης είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά. Σε ασθενείς με μικρού ή μέτριου βαθμού ενδοκράνια στένωση και ταυτόχρονα σημαντικό βαθμού εξωκράνια στένωση πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής.

Ασθενείς με κενοχωριώδη ΑΕΕ που υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ωφελούνται λιγότερο [334]. Ασθενείς με λευοεγκεφαλοπάθεια παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών [335]. Η απόφραξη της αντίπλευρης έσω καρωτίδας δεν αποτελεί αντένδειξη για τη διενέργεια καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής, αν και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών. Το όφελος από τη διενέργεια ενδαρτηρεκτομής σε ασθενείς με υφολική απόφραξη της καρωτίδας είναι οριακό.

### **Αγγειοπλαστική της καρωτίδας με τοποθέτηση stent**

Αρκετές μελέτες συνέκριναν την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και την αγγειοπλαστική της καρωτίδας με τοποθέτηση stent στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης (

**Πίνακας 9)** [336-339]. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι στη μελέτη SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) συμπεριλήφθηκαν ασυμπτωματικοί ασθενείς σε ποσοστό άνω του 70%. Ως εκ τούτου τα συμπεράσματα της δε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης [338]. Η πλειονότητα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν ενδοαγγειακά στα πλαίσια της μελέτης CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, ενώ μόλις στο 26% των περιπτώσεων ενδοαγγειακής αντιμετώπισης τοποθετήθηκε stent [339]. Δύο πιο πρόσφατες μελέτες κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Η μελέτη SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) απέτυχε οριακά να αποδείξει τη μη-κατωτερότητα της αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent έναντι της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής. Σε σύνολο 1,200 ασθενών τα ποσοστά ομοπλευρων ΑΕΕ ή θανάτων εντός των πρώτων 30 ημερών ήταν 6.8% και 6.3% για την ενδοαγγειακή αντιμετώπιση και την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή αντίστοιχα (απόλυτη διαφορά 0.5% - 95% όρια αξιοπιστίας: -1.9% έως +2.9%; P=0.09) [337]. Η Γαλλική μελέτη EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) διακόπηκε πρόωρα για λόγους ασφαλείας και λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας κι ενώ είχαν τυχαιοποιηθεί μόλις 527 ασθενείς. Η ελάττωση του σχετικού κινδύνου για ΑΕΕ ή θάνατο μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε σύγκριση με την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ήταν μόλις 2.5 (95% CI 1.2-5.1) [336]. Μετα-ανάλυση των δύο αυτών μελετών ανέδειξε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή εκδήλωσης ΑΕΕ εντός 30 ημερών μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε σύγκριση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (OR 1.41; 95% CI 1.07-1.87; P=0.016). Στην ανάλυση αυτή διαπιστώθηκε όμως σημαντική ετερογένεια (P=0.035) [340]. Πάντως και στις δυο

ομάδες ασθενών καταγράφηκαν λίγα ομόπλευρα ΑΕΕ μετά την πάροδο της περιεπεμβατικής φάσης (

Πίνακας 9).

## **Αποφρακτική νόσος των ενδοκράνιων και των σπονδυλικών αρτηριών**

### ***Εξωκρανιακή- Ενδοκρανιακή Αναστόμωση***

Η αναστόμωση μεταξύ της επιπολής κροταφικής και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε ασθενείς με στένωση ή απόφραξη της έσω καρωτίδας ή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας δεν προφυλάσσει από τον κίνδυνο νέων ΑΕΕ [341].

### ***Τοποθέτηση Stent σε περιπτώσεις ενδοκράνιας στένωσης ή στένωσης της σπονδυλικής αρτηρίας***

Οι ασθενείς με συμπτωματική ενδοκράνια στένωση  $\geq 50\%$  έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής κι αυτό αφορά τόσο την πρόσθια όσο και την οπίσθια κυκλοφορία (12% μετά από 1 χρόνο και 15% μετά από 2 χρόνια στο πεδίο άρδευσης της στενωμένης αρτηρίας) [310, 342]. Σημαντικές στενώσεις ( $\geq 70\%$ ) σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΑΕΕ σε σύγκριση με μικρότερου βαθμού στενώσεις (50% έως  $< 70\%$ ) [342]. Υποτροπιάζοντα ΑΕΕ εντός 1 και 2 ετών από την τοποθέτηση stent παρατηρούνται στο 5-7% και το 8% των ασθενών με μέτριου ή σημαντικού βαθμού στενώσεις αντίστοιχα [343, 344]. Τα ποσοστά επιπλοκών μετά την αγγειοπλαστική και την τοποθέτηση stent φτάνουν μέχρι και 6% [345-347]. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της ενδοαγγειακής αντιμετώπισης των ενδοκράνιων στενώσεων. Αρκετές μη-τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η τοποθέτηση stent σε στενωμένες ενδοκράνιες αρτηρίες είναι εφικτή και επαρκώς ασφαλής, αν και ο κίνδυνος επαναστένωσης παραμένει υψηλός [347, 348]. Η τοποθέτηση stent στην εξωκράνια μοίρα της σπονδυλικής αρτηρίας είναι τεχνικά εφικτή σύμφωνα με τη μελέτη SSYLVA. Ο κίνδυνος επιπλοκών είναι χαμηλός, ενώ το ποσοστό επαναστένωσης είναι υψηλό, κυρίως στην έκφυση της σπονδυλικής αρτηρίας [348].

## Γενική θεραπεία ΑΕΕ

### Συστάσεις

- Σε ασθενείς με σημαντικό νευρολογικό έλλειμμα συνιστάται η ανά διαστήματα εκτίμηση της νευρολογικής κλινικής κατάστασης και η παρακολούθηση των σφύξεων, της αρτηριακής πίεσης, της θερμοκρασίας και του κορεσμού οξυγόνου κατά τις πρώτες 72 ώρες **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η χορήγηση οξυγόνου εφόσον ο κορεσμός οξυγόνου είναι χαμηλότερος του 95% **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ ή δυσκαταποσία **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η χορήγηση φυσιολογικού ορού (0.9%) για ενυδάτωση κατά το πρώτο 24ωρο από την εγκατάσταση του ΑΕΕ **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Δε συνιστάται η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μετά από οξύ ΑΕΕ **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η προσεκτική και βραδεία ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με κατ' επανάληψιν ιδιαίτερα υψηλές τιμές πίεσης (>220/120 mmHg), με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, διαχωρισμό της αορτής ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η αποφυγή της απότομης ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης **(Κατηγορία II, Επίπεδο Γ)**
- Συνιστάται η χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ που παρουσιάζουν χαμηλή αρτηριακή πίεση λόγω υποογκαιμίας ή σχετιζόμενη νευρολογική επιδείνωση **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η ρύθμιση των αυξημένων τιμών γλυκόζης >180 mg/dl (>10 mmol/l) με χρήση κλίμακας ινσουλίνης **(Κατηγορία IV, Επίπεδο ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η αντιμετώπιση της σοβαρής υπογλυκαιμίας (<50 mg/dl [ $<2.8$  mmol/l]) με την ενδοφλέβια χορήγηση δεξτρόζης ή διαλύματος γλυκόζης συγκέντρωσης 10–20% **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ points)**



- Σε περίπτωση πυρετού (θερμοκρασία  $>37.5^{\circ}\text{C}$ ) πρέπει να γίνει άμεση διερεύνηση για πιθανή εστία λοίμωξης (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)
- Συνιστάται η αντιμετώπιση του πυρετού (θερμοκρασία  $>37.5^{\circ}\text{C}$ ) με τη χορήγηση παρακεταμόλης και κρύου αέρα με ανεμιστήρα (**Κατηγορία III, Επίπεδο Γ**)
- Συνιστάται η αποφυγή προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών σε μη ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς (**Κατηγορία II, Επίπεδο Β**)

Ο όρος «γενική αντιμετώπιση» αναφέρεται στις διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, οι οποίες έχουν σκοπό να σταθεροποιήσουν την κατάσταση βαρέως πασχόντων ασθενών και να θέσουν υπό έλεγχο συστηματικά προβλήματα που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση του ΑΕΕ. Η αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών κατέχει σημαντικό ρόλο στα πλαίσια της αντιμετώπισης ενός ΑΕΕ [2, 98]. Η γενική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη φροντίδα της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, τη ρύθμιση του μεταβολισμού και του ισοζυγίου υγρών, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, την πρόληψη και αντιμετώπιση διαφόρων προβλημάτων, όπως επιληπτικές κρίσεις, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, δυσφαγία, πνευμονία εξ εισρόφησης, άλλες λοιμώξεις, κατακλίσεις και περιστασιακά αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Είναι γεγονός ότι πολλές από τις παραμέτρους της γενικής αντιμετώπισης των ΑΕΕ δεν έχουν αξιολογηθεί κατάλληλα με τυχαιοποιημένες μελέτες.

Αποτελεί κοινή πρακτική η δραστική ρύθμιση της γενικής κατάστασης και των βασικών λειτουργιών και παραμέτρων, όπως η αρτηριακή πίεση, οι σφύξεις, ο κορεσμός οξυγόνου, τα επίπεδα σακχάρου του αίματος και η θερμοκρασία του σώματος. Η νευρολογική κατάσταση μπορεί να παρακολουθείται και να καταγράφεται με τη χρήση σταθμισμένων νευρολογικών κλιμάκων, όπως είναι η NIH Stroke Scale [96] και η Scandinavian Stroke Scale [349]. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών, τα οποία να υποδεικνύουν πόσο στενά θα πρέπει να παρακολουθείται η νευρολογική κλινική κατάσταση των ασθενών. Σύμφωνα όμως με τα πρωτόκολλα των διαφόρων μελετών για τις Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ [111] η ανά 4ωρο κλινική εκτίμηση των ασθενών αποτελεί κοινή πρακτική κατά τις πρώτες 72 ώρες από την εγκατάσταση του ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών που χρησιμοποίησαν συνεχή τηλεμετρία [350, 351] δείχνουν ότι η εντατική, συνεχής

παρακολούθηση και καταγραφή μπορεί να συνεισφέρει στην καλύτερη ανίχνευση ενδεχόμενων επιπλοκών και στη μείωση της διάρκειας νοσηλείας. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιτρέπουν όμως κάποια αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την κλινική έκβαση. Στην πράξη, εντατική παρακολούθηση και καταγραφή παρέχεται σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών, όπως είναι εκείνοι με διαταραχές επιπέδου συνείδησης, εξελισσόμενη νευρολογική συνδρομή ή ιστορικό καρδιοαναπνευστικής νόσου. Στενή παρακολούθηση κατά το πρώτο 24ωρο χρειάζονται και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση. Πιο επεμβατικές μέθοδοι παρακολούθησης, όπως ή τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής οδού ή συνεχούς καταγραφής της ενδοκράνιας πίεσης εφαρμόζονται σε αυστηρά επιλεγμένες ομάδες ασθενών.

### ***Αναπνευστική λειτουργία και προστασία των αεροφόρων οδών***

Η φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία με επαρκή οξυγόνωση του αίματος θεωρείται σημαντική για την προστασία του ισχαιμούντος εγκεφαλικού ιστού κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ. Δεν υπάρχουν όμως στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης οξυγόνου με χαμηλή ταχύτητα ροής για το σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ [352]. Θεωρείται σημαντική η διάγνωση και αντιμετώπιση της υποξίας σε άτομα με εκτεταμένα ημισφαιρικά ή στελεχιαία έμφρακτα, επιληπτική δραστηριότητα ή επιπλοκές όπως πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, ή επιδείνωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η οξυγόνωση του αίματος συνήθως βελτιώνεται με τη χορήγηση 2-4 λίτρων οξυγόνου μέσω ρινικού σωλήνα. Ο μηχανικός αερισμός μπορεί να καταστεί αναγκαίος σε ασθενείς με σοβαρά κατασταλαμμένη αναπνευστική λειτουργία. Πριν όμως από την έναρξη της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η γενική πρόγνωση, τα συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα και η εκτιμώμενη ή πιθανολογούμενη βούληση του ασθενούς.

### ***Καρδιολογική φροντίδα***

Καρδιακές αρρυθμίες και κυρίως κολπική μαρμαρυγή παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, ενώ η καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος θάνατος αποτελούν γνωστές επιπλοκές [353, 354]. Μια σημαντική μειονότητα των ασθενών με οξύ ΑΕΕ παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, ενδεικτικά καρδιακής προσβολής [355]. Κάθε ασθενής με οξύ ΑΕΕ πρέπει να υποβληθεί σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ πρέπει να γίνεται παρακολούθηση και

καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας για την ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής. Η βελτιστοποίηση του καρδιακού όγκου παλμού με τη διατήρηση της πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και φυσιολογικές σφύξεις αποτελεί βασική παράμετρο για την αντιμετώπιση ΑΕΕ. Η χρήση ινοτρόπων ουσιών δεν αποτελεί ρουτίνα, ενώ η υποκατάσταση υγρών εφαρμόζεται συχνά με σκοπό τη διόρθωση της υποογκαιμίας. Αύξηση του καρδιακού όγκου παλμού μπορεί να προκαλέσει αύξηση της εγκεφαλικής διάχυσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί η αποκατάσταση του φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού με τη χρήση φαρμάκων, ηλεκτρικής ανάταξης ή βηματοδότη.

### ***Υποκατάσταση υγρών***

Πολλοί ασθενείς με ΑΕΕ φτάνουν αφυδατωμένοι στο νοσοκομείο και αυτό σχετίζεται με κακή έκβαση [356]. Αν και τα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένα, η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών συχνά θεωρείται ως μέρος της γενικής αντιμετώπισης των οξέων ΑΕΕ, κυρίως σε ασθενείς με κίνδυνο αφυδάτωσης λόγω διαταραχών του επιπέδου συνείδησης ή δυσκαταποσία. Η εμπειρία από τη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας δείχνει ότι θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση δεξτρόζης αμέσως μετά την εγκατάσταση ΑΕΕ [357]. Η αιμοδιάλυση ως πιο εξειδικευμένη μορφή υποκατάστασης υγρών δεν φαίνεται να βελτιώνει την κλινική έκβαση [358].

### ***Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης***

Η παρακολούθηση και ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια της αντιμετώπισης ΑΕΕ προκαλεί διχογνωμίες. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης κατά το πρώτο 24ωρο μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν πρώιμη κλινική επιδείνωση και συνολικά χειρότερη έκβαση [359]. Χαμηλές ή οριακά χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης σπάνια παρατηρούνται σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ [360] και πιθανόν να αποτελούν συνέπεια εκτεταμένων ισχαιμικών εμφράκτων, καρδιακής ανεπάρκειας, ισχαιμίας, υποογκαιμίας ή σήψης. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να αυξηθεί με την κατάλληλη ενυδάτωση. Ασθενείς με χαμηλό καρδιακό όγκο παλμού μπορεί να χρειαστούν υποστήριξη με ινότροπα. Τέλος, οι κλινικές μελέτες που εξέτασαν πιθανό όφελος από τη δραστική αύξηση της χαμηλής αρτηριακής πίεσης δεν έχουν καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα.

Μια συστηματική ανασκόπηση, που κάλυψε ευρύ φάσμα αντιυπερτασικών φαρμάκων, δεν μπόρεσε να αποδείξει ότι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στην οξεία φάση ΑΕΕ επηρεάζει την έκβαση των ασθενών [361]. Μικρές μελέτες που εξέτασαν παραμέτρους ενδεικτικές της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατέδειξαν ότι ούτε η περινδοπρίλη, ούτε η λοσαρτάνη ελαττώνουν την εγκεφαλική αιματική ροή όταν χορηγηθούν μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> μέρας από την εγκατάσταση του ΑΕΕ [362]. Σε εξέλιξη βρίσκονται αρκετές μελέτες που εξετάζουν εάν θα πρέπει να ελαττώνεται η αρτηριακή πίεση μετά από οξύ ΑΕΕ και εάν η χορηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται ή να διακόπτεται κατά τις πρώτες ημέρες μετά την εγκατάσταση ΑΕΕ [363, 364]. Δεδομένης της απουσίας αξιόπιστων στοιχείων από κλινικές μελέτες, πολλοί κλινικοί ιατροί ανέπτυξαν πρωτόκολλα για τη ρύθμιση περιπτώσεων εξαιρετικά αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Σε ορισμένα κέντρα αποτελεί κοινή πρακτική η προσεκτική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης όταν καταγράφονται συστολικές διαστολικές τιμές άνω των 220 mmHg και των 120 mmHg αντίστοιχα. Άλλα κέντρα όμως προχωρούν στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μόνο εφόσον συνυπάρχει βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διαχωρισμός του αορτικού τόξου ή κακοήθης υπέρταση. Αποτελεί κοινή πρακτική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση ή αποφυγή τιμών συστολικής αρτηριακής πίεσης άνω των 185 mmHg.

Η υπογλώσσια χορήγηση νιφεδιπίνης πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου απότομης πτώσης της αρτηριακής πίεσης [365]. Η ενδοφλέβια χορήγηση λαβεταλόλης και ουραπιδίλης συνηθίζεται στη Βόρεια Αμερική. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση νιτροπρωσσικού νατρίου.

### ***Ρύθμιση Σακχάρου***

Υπεργλυκαιμία παρατηρείται στο 60% των ασθενών με ΑΕΕ χωρίς γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη [366, 367]. Η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας μετά από οξύ ΑΕΕ σχετίζεται με μεγάλης έκτασης έμφρακτα, προσβολή του εγκεφαλικού φλοιού και κακή λειτουργική έκβαση [368-370]. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της δραστικής ελάττωσης των επιπέδων σακχάρου στην έκβαση των ασθενών. Η μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη μελέτη που εξέτασε την ελάττωση των τιμών γλυκόζης με τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης, καλίου και ινσουλίνης, σε σύγκριση

με την ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού [357] δεν ανέδειξε καμιά διαφορά στη θνησιμότητα ή στο βαθμό αναπηρίας των ασθενών με ήπια έως μέτρια αύξηση των τιμών γλυκόζης (ενδιάμεση τιμή 137 mg/dl [7.6 mmol/l]). Το θεραπευτικό αυτό σχήμα αποδείχτηκε δύσχρηστο και σχετίστηκε με επεισόδια υπογλυκαιμίας. Στην παρούσα φάση δεν μπορεί να υποστηριχτεί η χορήγηση διαλυμάτων ινσουλίνης σε ασθενείς με μέτρια υπεργλυκαιμία. Η ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης όταν αυτά ξεπερνούν τα 180 mg/dl (10 mmol/l) αποτελεί κοινή πρακτική στις Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ [111]. Η ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού κατά το πρώτο 24ωρο αποτελεί κοινή πρακτική και φαίνεται να ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης [357].

Η υπογλυκαιμία (<50mg/dl [2.8 mmol/l]) μπορεί να μιμηθεί την κλινική εικόνα οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με την ενδοφλέβια χορήγηση δεξτρόζης σε δόση εφόδου ή διαλύματος γλυκόζης 10–20% [371].

### ***Ρύθμιση θερμοκρασίας σώματος***

Σε πειραματικά μοντέλα ΑΕΕ παρατηρήθηκε συσχέτιση της θερμοκρασίας σώματος με αύξηση του μεγέθους του εμφράκτου και χειρότερη έκβαση [372]. Η αύξηση της θερμοκρασίας μπορεί να είναι κεντρικής αιτιολογίας ή να οφείλεται σε συνυπάρχουσα λοίμωξη, ενώ σχετίζεται με πτωχότερη κλινική έκβαση [373-375]. Σε κάθε περίπτωση αύξησης της θερμοκρασίας πρέπει να γίνεται άμεση διερεύνηση για πιθανή λοίμωξη και να ξεκινά η ανάλογη θεραπεία. Κλινικές μελέτες σχετικές με τη χορήγηση αντιπυρετικών φαρμάκων δεν κατέληξαν σε σαφή συμπεράσματα. Η χορήγηση παρακεταμόλης σε ασθενείς με ΑΕΕ που παρουσιάζουν αύξηση της θερμοκρασίας σώματος (>37.5°C ) αποτελεί κοινή πρακτική.

## Ειδική θεραπεία ΑΕΕ

### Συστάσεις

- Συνιστάται η εντός 3 ωρών από την εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ ενδοφλέβια χορήγηση rtPA (0.9 mg/kg σωματικού βάρους, μέγιστη δόση 90 mg). Το 10% της συνολικής δόσης χορηγείται εφάπαξ και το υπόλοιπο στάγδην εντός 60 λεπτών **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Η ενδοφλέβια χορήγηση rtPA μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και μετά την πάροδο των πρώτων 3 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο B)**. Συνιστάται όμως η αποφυγή της υπέρβασης αυτού του χρονικού ορίου στην καθημερινή κλινική πρακτική.
- Η χρήση σύνθετων απεικονιστικών κριτηρίων μπορεί να είναι χρήσιμη για την επιλογή ασθενών που θα λάβουν θρομβολυτική αγωγή. Δεν έχει όμως ένδειξη στην καθημερινή κλινική πρακτική **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**
- Συνιστάται η ελάττωση των αυξημένων τιμών αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα κάτω των 185/110 mmHg πριν από τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Μπορεί να χορηγηθεί rtPA ενδοφλεβίως σε ασθενείς που εκδήλωσαν επιληπτικές κρίσεις κατά την εγκατάσταση του ΑΕΕ, εφόσον το νευρολογικό έλλειμμα σχετίζεται με την οξεία εγκεφαλική ισχαιμία **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Μπορεί επίσης να χορηγηθεί rtPA ενδοφλεβίως σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 και άνω των 80 ετών, παρά το γεγονός ότι κάτι τέτοιο δεν περιλαμβάνεται στην ισχύουσα Ευρωπαϊκή άδεια του φαρμάκου **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**
- Συνιστάται ως εναλλακτική λύση η ενδοαρτηριακή θρομβόλυση για την αντιμετώπιση της οξείας απόφραξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας εντός χρονικού διαστήματος 6 ωρών **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**
- Η ενδοαρτηριακή θρομβόλυση συνιστάται σε επιλεγμένους ασθενείς για την αντιμετώπιση της οξείας απόφραξης της βασικής αρτηρίας **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**. Η ενδοφλέβια θρομβόλυση αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική λύση για την απόφραξη της βασικής αρτηρίας ακόμη και μετά την πάροδο 3 ωρών **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**

- Συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης (160–325 mg δόση εφόδου) εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης ασπιρίνης ή άλλης αντιθρομβωτικής αγωγής εντός του πρώτου 24ωρου μετά από θρομβόλυση (**Κατηγορία IV, ΚΚΠ**)
- Δε συνιστάται η χορήγηση άλλων αντισταθμιστικών ουσιών (σε συνδυασμό ή ως μονοθεραπεία) στην οξεία φάση ισχαιμικού ΑΕΕ (**Κατηγορία III, Επίπεδο Γ**)
- Δε συνιστάται η χορήγηση αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης-IIb-IIIa (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Δε συνιστάται η χορήγηση ηπαρίνης, ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή ηπαρινοειδών για την αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)
- Επί του παρόντος δεν συνιστάται η χορήγηση νευροπροστατευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση ισχαιμικών ΑΕΕ (**Κατηγορία I, Επίπεδο A**)

## **Θρομβόλυση**

### **Ενδοφλέβια χορήγηση ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (rtPA)**

Η θρομβολυτική θεραπεία με την ενδοφλέβια χορήγηση rtPA εντός 3 ωρών από την εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ (0.9 mg/kg σωματικού βάρους, μέγιστη δόση 90mg) βελτιώνει σημαντικά την έκβαση ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ [118]: θα πρέπει να λάβουν 7 ασθενείς θεραπεία προκειμένου να καταγραφεί 1 καλή έκβαση στους 3 μήνες - NNT=7. Αντίθετα, όταν στις μελέτες ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) και ECASS II χορηγήθηκε θρομβολυτική θεραπεία εντός 6 ωρών δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή του rtPA [376, 377]. Οι κλινικές μελέτες του rtPA συμπεριέλαβαν συνολικά 2,889 άτομα και ανέδειξαν στατιστικά σημαντική ελάττωση του αριθμού των ασθενών που κατέληξαν ή παρουσίασαν βαριά αναπηρία (OR 0.83; 95% CI 0.73-0.94) [378]. Μια συγκεντρωτική ανάλυση μεμονωμένων στοιχείων των μελετών θρομβόλυσης με rtPA έδειξε ότι η ταχύτερη δυνατή έναρξη της θρομβόλυσης εντός του χρονικού παραθύρου των 3 ωρών οδηγεί σε καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα (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) [379]. Η ανάλυση αυτή ανέδειξε κλινικό όφελος εφόσον η θρομβόλυση χορηγηθεί μέχρι και 4.5 ώρες από την εγκατάσταση του ισχαιμικού

ΑΕΕ. Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες (ECASS III, IST-3) για ενδεχόμενα οφέλη της θρομβόλυσης με rtPA και μετά την πάροδο των πρώτων 3 ωρών.

Η μελέτη NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) με τη χρήση της κλίμακας ASPECT έδειξε ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται από την έκταση της εντός των 3 πρώτων ωρών απεικονισμένης ισχαιμικής βλάβης [380]. Παρόλα αυτά οι αρμόδιες Ευρωπαϊκές Αρχές δεν ενέκριναν τη θεραπεία με rtPA σε ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ (NIHSS  $\geq 25$ ), πρώιμα απεικονισμένες, εκτεταμένες ισχαιμικές βλάβες στην αξονική τομογραφία και ηλικία άνω των 80 ετών (σε αντίθεση με τις αντίστοιχες αρχές των ΗΠΑ). Παρόλα αυτά, μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η εντός 3 ωρών χορήγηση rtPA σε ασθενείς άνω των 80 ετών είναι ασφαλής και αποτελεσματική [381-383]. Αναμένονται ανάλογα στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες. Παραμένει ασαφής η σημασία του φύλου των ασθενών στην ανταπόκριση της θρομβόλυσης με rtPA [384].

Εφόσον η διάγνωση έχει τεθεί και η αξονική τομογραφία έχει εκτιμηθεί από εξειδικευμένο και έμπειρο ιατρό, τότε η χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική σε διάφορων τύπων νοσοκομεία [385-387]. Εφόσον είναι εφικτό, πρέπει να ενημερώνονται ο ασθενής και τα συγγενικά του πρόσωπα για τους πιθανούς κινδύνους και οφέλη του rtPA πριν την έναρξη χορήγησης του.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να βρίσκεται κάτω από τα 185/110 mmHg πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης θρομβόλυσης, καθώς και κατά το επόμενο 24ωρο. Οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά [118]. Παραβιάσεις του θεραπευτικού πρωτοκόλλου σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας [388, 389].

Η συνεχής εφαρμογή διακρανιακού υπερήχου έχει συσχετιστεί σε μια μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη με αυξημένα ποσοστά ταχείας αρτηριακής επανασυραγγοποίησης μετά τη χορήγηση rtPA [390]. Το θεραπευτικό αυτό αποτέλεσμα ενδέχεται να επιταχύνεται με τη χορήγηση μικροσφαιριδίων (microbubbles) [391]. Για αδιευκρίνιστους όμως λόγους διακόπηκε πρόσφατα η τυχαίοποιημένη μελέτη που εξέταζε αυτό το θέμα.



Η ενδοφλέβια χορήγηση tPA μπορεί να είναι ωφέλιμη ακόμη και όταν γίνει μετά την πάροδο των 3 πρώτων από την εγκατάσταση του ΑΕΕ. Δε συνιστάται όμως κάτι τέτοιο στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η χρήση σύνθετων απεικονιστικών κριτηρίων μπορεί να φανεί χρήσιμη για την επιλογή των ασθενών. Αρκετές μεγάλες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ότι με βάση εξελιγμένα απεικονιστικά ευρήματα είναι δυνατό να βελτιωθεί η ασφάλεια και πιθανόν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ενδοφλέβιας χορήγησης tPA και μετά την πάροδο του 3ωρου [123, 152, 392, 393]. Όμως τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με την αναντιστοιχία των απεικονιστικών ευρημάτων (mismatch), όπως αυτά προκύπτουν από σύνθετες ακολουθίες και τεχνικές μαγνητικής και αξονικής τομογραφίας, είναι εξαιρετικά περιορισμένα ώστε να στηρίξουν από μόνα τους τη θρομβόλυση στην καθημερινή κλινική πράξη (βλέπε επίσης το σχετικό κεφάλαιο για την απεικόνιση) [145].

Από τις κλινικές μελέτες θρομβόλυσης είχαν αποκλειστεί ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις κατά την εγκατάσταση του ΑΕΕ λόγω της πιθανής σύγχυσης με τα μετακριτικά φαινόμενα τύπου Todd. Δημοσιευμένες σειρές περιστατικών προτείνουν τη χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής σε ανάλογες περιπτώσεις, εφόσον τεκμηριώνεται η ύπαρξη νέου ισχαιμικού ΑΕΕ [381].

Post hoc αναλύσεις ανέδειξαν ότι οι παρακάτω παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικών αιμορραγικών επιπλοκών μετά τη χρήση tPA [394]:

- αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού
- ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη
- κλινική βαρύτητα κατά την έναρξη της θεραπείας
- προχωρημένη ηλικία
- χρονική καθυστέρηση μέχρι την έναρξη της θεραπείας
- προηγούμενη λήψη ασπιρίνης
- ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
- χαμηλή δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
- παραβιάσεις του πρωτοκόλλου NINDS

Κανένας από τους παράγοντες αυτούς δεν είναι σε θέση να αναστρέψει το συνολικό όφελος που επιφέρει η θεραπεία με tPA.

### **Άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα θρομβολυτικά φάρμακα**

Η ενδοφλέβια χορήγηση στρεπτοκινάσης έχει συσχετιστεί με απaráδεκτα υψηλό κίνδυνο αιμορραγιών και θανάτων [395, 396]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δύο μικρών τυχαιοποιημένων μελετών η ενδοφλέβια χορήγηση δεσμοτεπλάσης μεταξύ της 3<sup>ης</sup> και 9<sup>ης</sup> ώρας από την εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς που είχαν επιλεγεί με βάση την αναντιστοιχία διάχυσης και αιμάτωσης στη μαγνητική τομογραφία (perfusion/diffusion mismatch) σε σύγκριση με placebo σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επαναιμάτωσης και καλύτερη κλινική έκβαση [397, 398]. Τα ευρήματα αυτά όμως δεν επιβεβαιώθηκαν από τα αποτελέσματα της φάσης III μελέτης DIAS-II (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke). Η δράση της δεσμοτεπλάσης πρόκειται να μελετηθεί περαιτέρω.

### **Ενδοαρτηριακή και συνδυασμένη, ενδοφλεβια και ενδοαρτηριακή θρομβόλυση**

Σύμφωνα με τη μελέτη PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) η εντός 6 ωρών ενδοαρτηριακή θρομβολυτική αντιμετώπιση της οξείας απόφραξης στο εγγύς τμήμα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με τη χρήση προ-ουροκινάσης (PUK) σχετίζεται με σημαντικά καλύτερη έκβαση [146]. Σε άλλες μικρότερες τυχαιοποιημένες μελέτες με προ-ουροκινάση (PROACT I) και ουροκινάση (MELT), καθώς και στη μετα-ανάλυση των δεδομένων των μελετών PROACT I, PROACT II και MELT έχουν προκύψει οφέλη από την ενδοαρτηριακή θρομβολυτική θεραπεία σε ασθενείς με απόφραξη στο εγγύς τμήμα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας [399]. Η προ-ουροκινάση δεν είναι εμπορικά διαθέσιμη και η ενδοαρτηριακή θρομβόλυση με tPA δεν έχει εξεταστεί στα πλαίσια τυχαιοποιημένων μελετών. Υπάρχουν όμως σχετικά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης και μη τυχαιοποιημένες συγκρίσεις [147, 400].

Στο μεταξύ έχει ξεκινήσει μελέτη σύγκρισης της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης με rtPA και της συνδυασμένης ενδοφλέβιας και ενδοαρτηριακής θρομβόλυσης με rtPA (IMS3) [401].

Η ενδοαρτηριακή θρομβολυτική αντιμετώπιση της οξείας απόφραξης της βασικής αρτηρίας με ουροκινάση ή rtPA εφαρμόζεται εδώ και περισσότερο από 20 χρόνια. Αν και τα αποτελέσματα που καταγράφηκαν σε μελέτες παρατήρησης είναι ενθαρρυντικά [402, 403], δεν έχει μέχρι στιγμής δοκιμαστεί η μέθοδος αυτή στα πλαίσια κατάλληλα σχεδιασμένης τυχαιοποιημένης μελέτης [404]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ενδοαρτηριακής και ενδοφλέβιας θρομβόλυσης για την αντιμετώπιση της απόφραξης της βασικής αρτηρίας [405].

### **Συσκευές ενδοαρτηριακής επαναδιάνοιξης**

Η μελέτη MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) αξιολόγησε μια συσκευή που απομάκρυνε θρόμβους από ενδοκράνιες αποφραγμένες αρτηρίες. Επαναδιάνοιξη επιτεύχθηκε στο 48% (68/141) των ασθενών που η συσκευή χρησιμοποιήθηκε εντός 8 ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων [406]. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για καμία συσκευή αρτηριακής επαναδιάνοιξης.

### **Θεραπεία με αντ αιμοπεταλιακά**

Τα αποτελέσματα δύο μεγάλων, τυχαιοποιημένων, μη τυφλών μελετών παρέμβασης αποδεικνύουν ότι η χορήγηση ασπιρίνης είναι ασφαλής και αποτελεσματική εφόσον ξεκινήσει εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ [407, 408]. Σε απόλυτες τιμές για κάθε 1000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 13 ασθενείς περισσότεροι ήταν εν ζωή και χωρίς αναπηρία μετά το πέρας της περιόδου παρακολούθησης. Επιπλέον, η χορήγηση αγωγής αύξησε και τις πιθανότητες πλήρους αποθεραπείας (OR 1.06; 95% CI 1.01-1.11): 10 ασθενείς περισσότεροι παρουσίασαν πλήρη αποθεραπεία για κάθε 100 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Η χορήγηση αντ αιμοπεταλιακών σχετίστηκε με μια μικρή, σαφή όμως αύξηση των συμπτωματικών ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών (2 επιπλέον ασθενείς ανά 1000 που έλαβαν θεραπεία). Αυτό όμως υπερκαλύπτεται από τη σημαντική μείωση των υποτροπών και των πνευμονικών εμβολών (7 και 1 αντίστοιχα ανά 100 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία) που επιτεύχθηκε.

Μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη έδειξε ότι η εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ χορήγηση ασπιρίνης (325 mg ημερησίως για 5 μέρες) σε ασθενείς με ήπια πάρεση δεν περιορίζει σημαντικά την εξέλιξη του ΑΕΕ σε σύγκριση με το placebo (RR 0.95; 95% CI 0.62-1.45) [409].

Η χρήση κλοπιδογρέλης, διπυριδαμόλης ή συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακών ουσιών στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ δεν έχει μελετηθεί.

Σύμφωνα με μια διπλή τυφλή μελέτη φάσης II ο αναστολέας της γλυκοπρωτεΐνης-IIb-IIIa abciximab παρουσίασε σε σύγκριση με placebo στατιστικά μη σημαντική τάση για καλύτερη κλινική έκβαση, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη χρήση της τροποποιημένης κλίμακας Rankin (modified Rankin scores - mRS) μετά από 3 μήνες (OR 1.20; 95% CI 0.84-1.70) [410]. Μια μελέτη φάσης III που εξέταζε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του abciximab διακόπηκε πρόωρα μετά την τυχαίοποίηση συνολικά 808 ασθενών, λόγω των αυξημένων ποσοστών συμπτωματικών ή θανατηφόρων ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo (5.5% vs. 0.5%; P=0.002). Η μελέτη δεν ανέδειξε κάποια βελτίωση σε ό,τι αφορά την κλινική έκβαση των ασθενών που έλαβαν abciximab [411].

### **Χορήγηση αντιπηκτικών**

Η σε χαμηλές ή ενδιάμεσες δόσεις υποδόρια χορήγηση μη κλασματικής ηπαρίνης [407], ναδροπαρίνης [412, 413]; κερτοπαρίνης [414], τινζαπαρίνης [415], δαλτεπαρίνης [416] και η ενδοφλεβια χορήγηση δαναπαροΐδης [417] δεν είχε ευνοϊκά αποτελέσματα και δεν ανέδειξε έτσι κάποιο συνολικό όφελος από την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής μεταξύ της 24<sup>ης</sup> και 48<sup>ης</sup> ώρας από την εγκατάσταση ΑΕΕ. Πιθανή βελτίωση της κλινικής έκβασης ή μείωση του ποσοστού υποτροπών υπερκαλύπτονται από τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Σε μια μετα-ανάλυση δεδομένων από 22 μελέτες, η θεραπεία με αντιπηκτικά σχετίστηκε με περίπου 9 λιγότερα νέα ΑΕΕ (OR 0.76; 95% CI 0.65-0.88) αλλά και με περίπου 9 περισσότερες συμπτωματικές ενδοκράνιες αιμορραγίες (OR 2.52; 95% CI 1.92-3.30) για κάθε 1000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία [418]. Η ποιότητα όμως των μελετών αυτών δεν ήταν σε κάθε περίπτωση η ίδια. Τα αντιπηκτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μη κλασματική ηπαρίνη, ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, ηπαρινοειδή, αντιπηκτικά από του στόματος και αναστολείς της θρομβίνης.

Λίγες κλινικές μελέτες εξέτασαν τη σχέση κινδύνου / οφέλους από την πολύ πρώιμη χορήγηση ηπαρίνης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Ασθενείς με μη κenoχωριώδες έμφρακτο που έλαβαν αντιπηκτικά εντός των πρώτων 3 ωρών παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά αναπηρίας (38.9% vs. 28.6%; P=0.025), λιγότερους θανάτους (16.8% vs. 21.9%; P=0.189) και πιο πολλές συμπτωματικές ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (6.2% vs. 1.4%; P=0.008) [419]. Στη μελέτη RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage) οι ασθενείς που πήραν ηπαρίνη παρουσίασαν λιγότερες πρώιμες υποτροπές και σχεδόν ισάριθμες σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές σε σύγκριση με όσους έλαβαν ασπιρίνη [420]. Η επιδείνωση των ισχαιμιών ή των αιμορραγιών στην ομάδα της ηπαρίνης σχετίστηκε με ακατάλληλα επίπεδα ηπαρίνης στο αίμα. Δεδομένων των στοιχείων που προαναφέρθηκαν, η σημασία της χορήγησης μη κλασματικής ηπαρίνης αμέσως μετά την εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ , παραμένει θέμα ανοιχτό προς συζήτηση [421, 422].

Σύμφωνα με τυχαίοποιημένες μελέτες καμιά υποομάδα ΑΕΕ δεν έχει καθαρό όφελος από τη χορήγηση ηπαρίνης. Μια μετα-ανάλυση που περιορίστηκε σε ασθενείς με οξύ καρδιοεμβολικό ΑΕΕ έδειξε ότι η χορήγηση αντιπηκτικών εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ σχετίζεται με μια στατιστικά μη σημαντική μείωση των υποτροπών και μια ασήμαντη ελάττωση των θανάτων και της αναπηρίας [423]. Παρά την έλλειψη σχετικής τεκμηρίωσης, ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τον πλήρη ηπαρινισμό σε επιλεγμένους ασθενείς με καρδιογενή έμβολα και υψηλό κίνδυνο υποτροπιάζουσας εμβολής, με αρτηριακό διαχωρισμό ή προεγχειρητικά σε περιπτώσεις υψηλού βαθμού αρτηριακής στένωσης. Αντενδείξεις για θεραπεία με ηπαρίνη αποτελούν η ύπαρξη μεγάλων εμφράκτων (π.χ. μεγαλύτερα από το 50% του πεδίου άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας), η μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση και η βαριά μικροϊσχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

### **Νευροπροστασία**

Κανένα από τα ερευνητικά προγράμματα νευροπροστασίας δεν ανέδειξε κάποια αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά την κλινική έκβαση. Πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες με τη χρήση του NXY-059 που δεσμεύει ελεύθερες ρίζες [424] και του θειικού

μαγνησίου [425] ήταν αρνητικές. Μετά από μια ανάλογη μελέτη φάσης II, σε εξέλιξη βρίσκεται μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία η ενδοφλέβια χορήγηση rtPA ακολουθείται από αντιοξειδωτική θεραπεία με ουρικό οξύ [426]. Μια μετα-ανάλυση ανέδειξε ήπιο όφελος από τη χρήση citocoline [427]. Σχετική κλινική μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη.

### **Εγκεφαλικό οίδημα και αυξημένη ενδοκράνια πίεση**

#### **Συστάσεις**

- Συνιστάται η χειρουργική αποσυμπιεστική θεραπεία εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση ΑΕΕ σε ασθενείς κάτω των 60 ετών με εξελισσόμενο κακώθες έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η προεγχειρητική χορήγηση οσμωτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης πριν τη χειρουργική επέμβαση **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**
- Δεν μπορεί να δοθεί κάποια οδηγία σχετικά με την θεραπευτική υποθερμία σε ασθενείς με χωροκατακτητικά έμφρακτα **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Μπορεί να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο τοποθέτησης παροχέτευσης ή χειρουργικής αποσυμπίεσης σε ασθενείς με εκτεταμένα έμφρακτα της παρεγκεφαλίδας που συμπιέζουν το στέλεχος του εγκεφάλου **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**

Το χωροκατακτητικό εγκεφαλικό οίδημα αποτελεί το σημαντικότερο αίτιο πρώιμης κλινικής επιδείνωσης και θανάτου σε ασθενείς με εκτεταμένα, έμφρακτα υπερσκηνιδιακής εντόπισης. Ζωτικά επικίνδυνο εγκεφαλικό οίδημα συνήθως αναπτύσσεται μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> ημέρας από την εγκατάσταση του ΑΕΕ. Κλινική επιδείνωση εντός του πρώτου 24ωρου μπορεί όμως να παρατηρηθεί μέχρι και σε έναν στους τρεις ασθενείς [428, 429].

#### **Φαρμακευτική θεραπεία**

Η φαρμακευτική θεραπεία ασθενών με εκτεταμένα χωροκατακτητικά έμφρακτα και εγκεφαλικό οίδημα βασίζεται κυρίως σε αποτελέσματα μελετών παρατήρησης. Η στοιχειώδης αντιμετώπιση περιλαμβάνει την ανόρθωση της κεφαλής σε γωνία μέχρι

30°, την αποφυγή επώδυνων ερεθισμάτων, τη χορήγηση αναλγητικών, την επαρκή οξυγόνωση και τη ρύθμιση της θερμοκρασίας σώματος. Εφόσον είναι διαθέσιμη η συνεχής μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης, η πίεση της εγκεφαλικής αιμάτωσης (cerebral perfusion pressure) θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα άνω των 70 mmHg [430]. Όταν διαπιστωθούν κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα ενδεικτικά οιδήματος συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκερόλης (4 x 250 ml διαλύματος 10% γλυκερόλης εντός 30–60 λεπτών) ή μαννιτόλης (25–50 g κάθε 3–6 ώρες) ως θεραπείας πρώτης γραμμής [431, 432]. Η ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων είναι πιθανόν εξίσου αποτελεσματική [433]. Στα πλαίσια της υποκατάστασης υγρών θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση υπότονων ή σακχαρούχων διαλυμάτων. Δε χρησιμεύει η χορήγηση δεξαμεθαζόνης ή κορτικοστεροειδών I [434]. Η εφάπαξ χορήγηση θειοπεντάλης ελαττώνει σημαντικά και γρήγορα την ενδοκράνια πίεση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση οξέων κρίσεων. Η θεραπεία με βαρβιτουρικά προϋποθέτει συνεχή παρακολούθηση της ενδοκράνιας πίεσης, συνεχή ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή και προσεκτική παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, δεδομένου του κινδύνου σημαντικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης.

### **Υποθερμία**

Η ήπια υποθερμία (π.χ. θερμοκρασία εγκεφάλου μεταξύ 32-33°C) μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με βαριά έμφρακτα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Κατά τη φάση της επαναθέρμανσης είναι όμως πιθανόν να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, όπως υποτροπιάζουσες κρίσεις ενδοκράνιας υπέρτασης [435, 436]. Σύμφωνα με μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη ο συνδυασμός ήπιας υποθερμίας (35°C) και χειρουργικής αποσυμπίεσης υπερέχει της χειρουργικής αποσυμπίεσης ως προς την έκβαση (P=0.08) [437].

### **Χειρουργική αποσυμπίεση**

*Κακόηθες έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας:* Μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων 93 ασθενών που είχαν συμπεριληφθεί στις μελέτες DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery), και HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) έδειξε ότι 1 χρόνο αργότερα και σε σύγκριση με την

ομάδα ελέγχου, περισσότεροι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική αποσυμπίεση επέζησαν (NNTs 2, 4 και 2, αντίστοιχα) ή παρουσίασαν μικρότερου βαθμού αναπηρία (mRS  $\leq 4$  ή mRS  $\leq 3$ ) [438, 439]. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού των ασθενών που επιζούν σε φυτική κατάσταση (mRS 5). Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν εντός 45 ωρών από την εγκατάσταση ΑΕΕ (48 ώρες μέχρι τη χειρουργική επέμβαση) ασθενείς ηλικίας 18-60 ετών, με σκορ NIHSS  $>15$ , διαταραχές του επιπέδου συνείδησης (σκορ τουλάχιστον 1 μονάδας στο σημείο 1a της κλίμακας NIHSS), με απεινισμένο έμφρακτο που αφορά  $> 50$  % του πεδίου άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στην αξονική τομογραφία, ή με όγκο εμφράκτου  $>145$  cm<sup>3</sup> στις ακολουθίες διάχυσης της μαγνητικής τομογραφίας. Οι μελέτες DECIMAL και DESTINY εξετάζουν στην παρούσα φάση την επιβίωση και την κλινική κατάσταση των ασθενών μετά την πάροδο του πρώτου έτους παρακολούθησης [439].

Η συστηματική ανασκόπηση 12 αναδρομικών μελετών παρατήρησης ανέδειξε την ηλικία των 50 ετών και άνω ως προγνωστικό δείκτη κακής κλινικής έκβασης. Ο χρόνος της επέμβασης, το πάσχον ημισφαίριο, τα κλινικά σημεία εγκελοελασμού πριν το χειρουργείο και η προσβολή κι άλλων αρτηριακών πεδίων δεν επηρέασαν σημαντικά την έκβαση των ασθενών [440].

*Έμφρακτο της παρεγκεφαλίδας:* Αν και δεν υπάρχουν σχετικές τυχαίοποιημένες μελέτες, η κοιλιοστομία και η χειρουργική αποσυμπίεση θεωρούνται ως θεραπείες επιλογής σε περιπτώσεις χωροκατακτητικών εμφράκτων της παρεγκεφαλίδας. Όπως και στα υπερσκηνιδιακά χωροκατακτητικά έμφρακτα, έτσι κι εδώ η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να γίνει πριν την εμφάνιση σημείων εγκελοελασμού. Η πρόγνωση μεταξύ των επιζώντων, ακόμη κι όσων προεγχειρητικά ήταν σε κωματώδη κατάσταση, μπορεί να είναι πολύ καλή.



## Πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών

### Συστάσεις

- Συνιστάται η αντιμετώπιση των λοιμώξεων μετά από ΑΕΕ με τη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Δε συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών. Η λεβοφλαξίνη μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ **(Κατηγορία II, Επίπεδο Β)**
- Συνιστάται η ταχεία ενυδάτωση και η χρήση ειδικών καλτσών συμπίεσης για την αποφυγή φλεβικών θρομβεμβολών **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η ταχεία κινητοποίηση των ασθενών ώστε να προληφθούν επιπλοκές όπως η πνευμονία λόγω εισρόφησης, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και οι κατακλίσεις **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η υποδόρια χορήγηση χαμηλών δόσεων ηπαρίνης ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση **(Κατηγορία I, Επίπεδο Α)**
- Συνιστάται η χορήγηση αντιεπιληπτικών για την αποφυγή υποτροπής επιληπτικών κρίσεων μετά το ΑΕΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο Α)**. Δε συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιεπιληπτικών σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ που δεν έχουν παρουσιάσει επιληπτικές κρίσεις **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η εκτίμηση του κινδύνου πτώσεων σε όλους τους ασθενείς με ΑΕΕ **(Κατηγορία IV, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής πλούσιων σε Ασβέστιο και Βιταμίνη D σε ασθενείς με ΑΕΕ και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων **(Κατηγορία II, Επίπεδο Β)**
- Συνιστάται η χορήγηση διφωσφονικών (alendronate, etidronate και risedronate) σε γυναίκες με ιστορικό καταγμάτων **(Κατηγορία II, Επίπεδο Β)**
- Συνιστάται η εκτίμηση και αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων από ειδικούς **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**

- Συνιστάται η εκτίμηση της ικανότητας κατάποσης. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη σύσταση κάποιας ειδικής θεραπευτικής προσέγγισης **(Κατηγορία III, Επίπεδο ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής μόνο σε υποσιτισμένους ασθενείς χωρίς δυσφαγία **(Κατηγορία II, Επίπεδο Β)**
- Συνιστάται η έναρξη σίτισης μέσω ρινογαστρικού σωλήνα εντός 48 ωρών σε ασθενείς με ΑΕΕ και διαταραχές της κατάποσης **(Κατηγορία II, Επίπεδο Β)**
- Δε συνιστάται η γαστροστομία σε ασθενείς με ΑΕΕ πριν την πάροδο 2 εβδομάδων **(Κατηγορία II, Επίπεδο Β)**

### ***Εισρόφηση και πνευμονία***

Η μικροβιακή πνευμονία αποτελεί μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές σε ασθενείς με ΑΕΕ [441], και οφείλεται κυρίως σε εισρόφηση [442]. Εισρόφηση παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και διαταραχές της κατάποσης. Η από του στόματος σίτιση θα πρέπει να αποφεύγεται μέχρι ο ασθενής να είναι αποδεδειγμένα σε θέση να καταπίνει μικρές ποσότητες νερού και να μπορεί να βήξει κατόπιν εντολής. Η τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα ή γαστροστομίας μπορεί να προλάβει την πνευμονία λόγω εισρόφησης, ενώ η παλινδρόμηση υγρής τροφής, η υπόσταση, ο περιορισμός του βήχα και η ακινησία αυξάνουν τον κίνδυνο. Οι συχνές αλλαγές της θέσης του ασθενούς στο κρεβάτι και η αναπνευστική γυμναστική μπορεί να περιορίσουν τον κίνδυνο πνευμονίας από εισρόφηση. Η ανοσοκαταστολή που παρατηρείται σε ασθενείς με ΑΕΕ είναι κεντρικής αιτιολογίας και συμβάλλει στην ανάπτυξη λοιμώξεων [443, 444]. Η προφυλακτική χορήγηση λεβοφλοξακίνης (500 mg/100 ml ημερησίως για 3 μέρες) δεν υπερέχει έναντι της ιδανικής νοσηλευτικής φροντίδας σε ό,τι αφορά την πρόληψη λοιμώξεων σε μη σηπτικούς ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, ενώ σχετίζεται με χειρότερη έκβαση στις 90 ημέρες από την εγκατάσταση του ΑΕΕ (OR 0.19; 95% CI 0.04 to 0.87; P=0.03) [445].

### ***Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή***

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο κίνδυνος εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής μπορεί να περιοριστεί με την έγκαιρη ενυδάτωση και ταχεία κινητοποίηση των ασθενών. Αν και η χρήση καλτσών διαβαθμισμένης πίεσης

αποδεδειγμένα ελαττώνει τον κίνδυνο της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε πρόσφατα χειρουργημένους ασθενείς, δεν έχει αποδειχτεί η αποτελεσματικότητα αυτών των καλτσών σε ασθενείς με ΑΕΕ [446]. Η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ασθενείς με ΑΕΕ μειώνει τη συχνότητα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (OR 0.34; 95% CI 0.19-0.59) και πνευμονικής εμβολής (OR 0.36; 95% CI 0.15-0.87), χωρίς να αυξάνει ταυτόχρονα τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής (OR 1.39; 95% CI 0.53-3.67) ή άλλης αιμορραγίας (OR 1.44; 95% CI 0.13-16) [NNT: 7 και 38 για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή, αντίστοιχα]. Η χορήγηση μη κλασματικής ηπαρίνης σε χαμηλές δόσεις μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης (OR 0.17; 95% CI 0.11-0.26), χωρίς όμως να επηρεάζει τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής (OR 0.83, 95% CI 0.53-1.31). Ο κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένος (OR 1.67; 95% CI 0.97-2.87) [447]. Παρόλα αυτά, η προφυλακτική χορήγηση χαμηλών δόσεων μη κλασματικής ηπαρίνης (5,000 IU δις ημερησίως) ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους συνιστάται μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή (π.χ. λόγω ακινησίας, παχυσαρκίας, σακχαρώδους διαβήτη και παλαιότερου ΑΕΕ) [448, 449].

### ***Κατακλίσεις***

Συνιστάται η προληπτική χρήση υποστρωμάτων, η συχνή αλλαγή θέσης, η κατάλληλη σίτιση και η περιποίηση και ενυδάτωση του δέρματος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη κατακλίσεων [450]. Το δέρμα ασθενών με ακράτεια θα πρέπει να διατηρείται στεγνό. Σε ασθενείς ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου συνιστάται η χρήση αεροστρωμάτων.

### ***Επιληπτικές Κρίσεις***

Στην οξεία φάση ισχαιμικού ΑΕΕ μπορεί να παρατηρηθούν εστιακές ή δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις. Ακολουθώντας τις βασικές αρχές αντιμεπιληπτικής θεραπείας πρέπει να χορηγηθεί κλασσική αντιμεπιληπτική αγωγή. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη για πιθανό όφελος από την προληπτική χορήγηση αντιμεπιληπτικών..

### ***Διέγερση***

Επεισόδια διέγερσης και σύγχυσης σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ μπορεί να οφείλονται στο ίδιο το ΑΕΕ, μπορεί όμως να αποτελούν επιπλοκή πυρετού, αφυδάτωσης ή

λοίμωξης. Η κατάλληλη αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου πρέπει να προηγηθεί της όποιας χορήγησης ηρεμιστικών ή αντιψυχωτικών φαρμάκων.

### **Πτώσεις**

Πτώσεις παρατηρούνται συχνά (έως 25%) σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ [451] κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης [452], αλλά και κατά την πορεία της νόσου [453]. Οι διαταραχές των ανώτερων λειτουργιών [454], η κατάθλιψη, η χρήση πολλών φαρμάκων και οι αισθητηριακές διαταραχές αποτελούν επιπλέον παράγοντες κινδύνου πτώσεων μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ [455, 456]. Σε ποσοστό 5% καταγράφονται σοβαροί τραυματισμοί [451], συμπεριλαμβανομένων και καταγμάτων του ισχίου (4 φορές πιο συχνά από ό,τι σε υγιείς συνομήλικους) [457]), οι οποίοι σχετίζονται με κακή έκβαση [458]. Η σωματική άσκηση [459], τα συμπληρώματα ασβεστίου [460] και τα διφωσφονικά [461] βελτιώνουν την αντοχή των οστών και μειώνουν τα ποσοστά καταγμάτων σε ασθενείς με ΑΕΕ. Η χρήση ειδικών κηδεμόνων που προφυλάσσουν τα ισχία μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των καταγμάτων σε ιδρυματοποιημένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για πτώσεις. Τα ανάλογα στοιχεία σχετικά με τη χρήση των κηδεμόνων σε ασθενείς που ζουν εκτός ιδρυμάτων δεν είναι ενθαρρυντικά για τη χρήση τους στην καθημερινή ζωή των ασθενών [462].

### **Ουρολοιμώξεις και ακράτεια ούρων**

Η πλειοψηφία των ενδονοσοκομειακών ουρολοιμώξεων σχετίζονται με τη χρήση μόνιμων ουροκαθετήρων [463, 464]. Ο διαλείπων καθετηριασμός δε μειώνει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Εφόσον διαγνωστεί ουρολοιμώξη πρέπει να ακολουθεί η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού. Για την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβιακών λοιμώξεων πρέπει να αποφεύγεται η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών.

Ακράτεια ούρων παρατηρείται συχνά μετά από ΑΕΕ, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα και ασθενείς με αναπηρία ή διαταραχές ανωτέρων λειτουργιών [465]. Σύμφωνα με πρόσφατες εκτιμήσεις υπολογίζεται ότι το 40-60% του συνόλου των ασθενών με οξύ ΑΕΕ παρουσιάζουν ακράτεια ούρων, ενώ το 25% και 15% εξ αυτών θα εξακολουθεί να έχει ακράτεια κατά την έξοδο του από το νοσοκομείο και από 1 χρόνο μετά αντίστοιχα [466]. Η ακράτεια ούρων αποτελεί ένα ισχυρό προγνωστικό δείκτη κακής έκβασης, ανεξαρτήτως ηλικίας ή λειτουργικής κατάστασης [467]. Τα υπάρχοντα

στοιχεία δεν αρκούν για να δικαιολογήσουν ειδική φροντίδα της κύστης σε ασθενείς με ΑΕΕ [464, 468]. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι με εξειδικευμένη προσέγγιση και αντιμετώπιση του προβλήματος μπορεί να περιοριστεί η ακράτεια ούρων και τα συναφή συμπτώματα. Συγκροτημένη προσέγγιση και κατάλληλη φυσιοθεραπεία βελτιώνει τη λειτουργία της κύστης σε ασθενείς με ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [464, 466]. Δεν υπάρχουν όμως αρκετές ποιοτικές μελέτες που να τεκμηριώνουν με αξιοπιστία τέτοιου είδους συστάσεις [468].

### ***Δυσφαγία και σίτιση***

Δυσφαγία παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι 50% των ημίπληκτων ασθενών [469]. Η εμφάνιση δυσφαγίας είναι πιο συχνή κατά την οξεία φάση και μειώνεται στο 15% εντός τριμήνου [470]. Η δυσφαγία σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών και συνολικά αυξημένη θνησιμότητα [469].

Η διακοπή ή ο περιορισμός της σίτισης μπορεί να επιβαρύνει την καταβολική κατάσταση που σχετίζεται με οξείες νόσους όπως τα ΑΕΕ. Το 7-15% των ασθενών παρουσιάζουν πλημμελή θρέψη κατά την άφιξη τους στο νοσοκομείο [471, 472]. Το ποσοστό αυτό φτάνει στο 22-35% μετά από 2 βδομάδες [473]. Κακή θρέψη συναντάται σε ποσοστό μέχρι 50% των ασθενών που έχουν ανάγκη παρατεταμένης θεραπείας αποκατάστασης [474]. Η πλημμελής διατροφή προδικάζει πτωχή κλινική έκβαση [475] και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα [476, 477]. Η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής στο σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ δεν επιφέρει όμως βελτίωση της έκβασης, ούτε μείωση του αριθμού των επιπλοκών [478]. Δεν υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένες μελέτες που να εξετάζουν τη χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής σε ασθενείς με ΑΕΕ που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κακής θρέψης.

Σε ασθενείς με παρατεταμένη δυσφαγία υπάρχει η δυνατότητα εντερικής σίτισης μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή γαστροστομίας. Μελέτη η οποία συνέκρινε την ταχεία (εντός 48 ωρών) με την όψιμη έναρξη (1 εβδομάδα) σίτισης μέσω ρινογαστρικού σωλήνα δεν ανέδειξε σημαντικά οφέλη από την πρώτη επιλογή, παρά μόνο μια τάση για λιγότερους θανάτους [478]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας παρόμοιας μελέτης που συνέκρινε την εντός 30 ημερών έναρξη σίτισης μέσω ρινογαστρικού

σωλήνα ή γαστροστομίας, η σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα όχι μόνο δεν υπερτερούσε, αλλά ήταν δυνητικά επιβλαβής [478]. Η σίτιση μέσω γαστροστομίας έχει μελετηθεί και σε ασθενείς με παρατεταμένη δυσφαγία. Σε σύγκριση με την μακράς διάρκειας σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, δύο μελέτες έδειξαν μια τάση προς καλύτερη θρέψη σε ασθενείς που σιτίστηκαν μέσω γαστροστομίας. Οι διαφορές όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικές [479, 480]. Αντίθετα σε μελέτες που εξετάστηκε η ποιότητα ζωής των ασθενών διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με γαστροστομία [481, 482].

## **Αποκατάσταση**

Ακόμη και με την καλύτερη δυνατή φροντίδα σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ και τη λήψη θρομβολυτικής θεραπείας λιγότερο από το ένα τρίτο των ασθενών ανακάμπτει πλήρως [379]. Η θεραπεία αποκατάστασης έχει σα σκοπό να βοηθήσει τους ασθενείς να ανακτήσουν και να διατηρήσουν την καλύτερη δυνατή φυσική, νοητική, ψυχολογική και/ή κοινωνική λειτουργία [483]. Ο στόχος της αποκατάστασης μπορεί να μην περιορίζεται στην προσπάθεια ελαχιστοποίησης της αναπηρίας, αλλά και να επεκτείνεται σε πιο περίπλοκες παρεμβάσεις που είναι σχεδιασμένες για να ενισχύσουν την ενεργό συμμετοχή του ασθενούς.

### ***Συνθήκες για τη θεραπεία αποκατάστασης***

#### **Συστάσεις**

- Συνιστάται η μεταφορά ασθενών με ΑΕΕ σε Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ προκειμένου να λάβουν συντονισμένη πολυδύναμη θεραπεία αποκατάστασης **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η ταχεία έναρξη της θεραπείας αποκατάστασης **(Κατηγορία III, Επίπεδο Γ)**
- Σε σταθεροποιημένους ασθενείς με ήπιο ή μέτριο κλινικό έλλειμμα συνιστάται η ταχεία έξοδος από το νοσοκομείο, εφόσον στη συνέχεια υπάρχει η δυνατότητα παροχής θεραπείας αποκατάστασης από μια πολυδύναμη ομάδα ειδικών σε θέματα ΑΕΕ **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας αποκατάστασης και μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο για ένα έτος από την εγκατάσταση του ΑΕΕ **(Κατηγορία II, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η αύξηση της διάρκειας και η εντατικοποίηση της θεραπείας αποκατάστασης **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**

Βασικό χαρακτηριστικό των Μονάδων Αντιμετώπισης ΑΕΕ είναι η παροχή θεραπείας αποκατάστασης από εξειδικευμένη πολυδύναμη ομάδα [484]. Η μελέτη Stroke Unit Trialists' Collaboration [56] έδειξε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης και καλύτερη κλινική έκβαση σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ειδικά τμήματα νοσηλείας ασθενών με

ΑΕΕ. Διαπιστώθηκαν επίσης και μακροπρόθεσμα λειτουργικά οφέλη από τη νοσηλεία σε τέτοια τμήματα, ακόμη και μετά την πάροδο 5 και 10 ετών [485] [486]. Οι οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες της παρατεταμένης νοσηλείας κινητοποίησαν το ενδιαφέρον για τη δημιουργία δομών και υπηρεσιών που θα επιτρέψουν την ταχύτερη επάνοδο των ασθενών στην κοινότητα. Με τη βοήθεια πολυδύναμης εξειδικευμένης ομάδας, η οποία θα απαρτίζεται (τουλάχιστον) από νοσηλεύτη/-τρια, φυσιοθεραπευτή/-τρια και εργοθεραπευτή/-τρια είναι δυνατό να περιορισθεί σημαντικά η διάρκεια της νοσηλείας ασθενών που από την αρχή παρουσιάζουν ήπιο ή μέτριο κλινικό έλλειμμα [497, 498]. Απαιτείται όμως η εξειδικευμένη φροντίδα και υποστήριξη των ασθενών αυτών, γιατί η παροχή γενικής φροντίδας στα πλαίσια της κοινότητας μετά από βραχείας διάρκειας νοσηλεία έχει συσχετιστεί με σημαντική αύξηση της θνησιμότητας [487].

Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η συνέχιση της θεραπείας αποκατάστασης και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και για διάστημα ενός έτους μειώνει τον κίνδυνο επιδείνωσης της λειτουργικότητας και βελτιώνει τις δραστηριότητες στην καθημερινή ζωή των ασθενών [488]. Οι παρεμβάσεις που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αυτή περιελάμβαναν την εργοθεραπεία, τη φυσιοθεραπεία και τις πολυδύναμες ομάδες αποκατάστασης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην είναι δυνατό να διατυπωθεί κάποια ειδικότερη σύσταση για τον ενδεικνυόμενο τύπο θεραπείας αποκατάστασης.

### ***Έναρξη, διάρκεια και ένταση της θεραπείας αποκατάστασης***

Το ερώτημα για την πλέον κατάλληλη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας αποκατάστασης παραμένει αναπάντητο. Οι υποστηρικτές της ταχείας έναρξης της θεραπείας αποκατάστασης στηρίζονται σε δεδομένα λειτουργικής νευροαπεικόνισης [489] και πειραματικών μελετών σε ζώα [490, 491] που αναφέρουν τη χρονική περίοδο αμέσως μετά την εγκατάσταση του εμφράκτου ως την ιδανική για την έναρξη θεραπείας αποκατάστασης. Αν και η ταχεία έναρξη αποκατάστασης αποτελεί βασικό συστατικό του μοντέλου της θεραπείας σε Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ [56] υπάρχει ακόμη ασυμφωνία σχετικά με τον ορισμό του όρου «πρώιμη θεραπεία». Μελέτες που συνέκριναν την «πρώιμη» και την «όψιμη» έναρξη της θεραπείας αποκατάστασης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόγνωση των ασθενών είναι καλύτερη όταν η θεραπεία αποκατάστασης ξεκινά μεταξύ της 20<sup>ης</sup> και 30<sup>ης</sup> ημέρας [492, 493]. Πολλές από τις άμεσες επιπλοκές ενός ΑΕΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, συγκάμψεις,



δυσκοιλιότητα, πνευμονία) σχετίζονται με την ακινησία [494]. Ως εκ τούτου η κινητοποίηση των ασθενών αποτελεί θεμελιώδη αρχή της πρώιμης θεραπείας αποκατάστασης. Αν και είναι ασφές ποιος είναι ο ενδεδειγμένος χρόνος για την πρώτη προσπάθεια κινητοποίησης του ασθενούς, η κινητοποίηση τις πρώτες κιόλας μέρες φαίνεται να είναι καλά ανεκτή [495]. Τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης AVERT που ακόμη βρίσκεται σε εξέλιξη και εξετάζει τα οφέλη της έναρξης της θεραπείας αποκατάστασης από το πρώτο κιόλας 24ωρο, δείχνουν ότι η άμεση έναρξη φυσιοθεραπείας γίνεται καλά ανεκτή και δε σχετίζεται με αύξηση των επιπλοκών [496].

Τα αποτελέσματα μελετών που εξέτασαν ενδεχόμενο όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας αποκατάστασης και πέραν του έτους από την εγκατάσταση του ΑΕΕ δεν επιτρέπουν ασφαλή συμπεράσματα και ως εκ τούτου δεν μπορεί να διατυπωθεί σχετική οδηγία [497].

Η εντατικοποίηση της θεραπείας αποκατάστασης και ιδίως η αύξηση του χρόνου ενασχόλησης με δραστηριότητες της καθημερινής ζωής έχουν συσχετιστεί με καλύτερη λειτουργική έκβαση [498, 499]. Μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών για την αποκατάσταση της λειτουργικότητας του άνω άκρου έδειξε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ έντασης της θεραπείας και θεραπευτικού αποτελέσματος. Η ετερογένεια των διαφόρων μελετών δεν επιτρέπει όμως την ύπαρξη ενός κοινού και έγκυρου μέτρου εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος [500]. Τα μεγαλύτερα οφέλη παρατηρήθηκαν σε μελέτες αποκατάστασης με ασκήσεις των κάτω άκρων και ενασχόλησης με δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.

Η οργάνωση και η ποιότητα της θεραπείας αποκατάστασης μπορεί τελικά να είναι σημαντικότερες από τον απόλυτο αριθμό ωρών θεραπείας [501]. Σε μια σύγκριση της θεραπείας αποκατάστασης που παρέχεται από πολυδύναμη θεραπευτική ομάδα της Μονάδας Αντιμετώπισης ΑΕΕ ή από το προσωπικό ενός κοινού τμήματος νοσηλείας, διαπιστώθηκε ότι η πολυδύναμη θεραπευτική ομάδα είχε καλύτερα αποτελέσματα μετά από σημαντικά λιγότερες ώρες θεραπείας [502].

## **Θεραπεία αποκατάστασης**

### **Συστάσεις**

- Συνιστάται φυσιοθεραπεία, αν και παραμένει αδιευκρίνιστο ποια είναι η ιδανική μέθοδος **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται εργοθεραπεία, αν και παραμένει αδιευκρίνιστο ποια είναι η ιδανική μέθοδος **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η εκτίμηση των ελλειμμάτων επικοινωνίας. Δεν υπάρχουν όμως αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη σύσταση για κάποια ειδική θεραπεία **(Κατηγορία III, ΚΚΠ)**
- Συνιστάται η πληροφόρηση των ασθενών και των φροντιστών τους, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί η σημασία της χρήσης των υπηρεσιών ενός ειδικού συνδέσμου από το σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**
- Συνιστάται η θεραπεία αποκατάστασης σε όλους τους ασθενείς με ΑΕΕ. Δεν υπάρχουν όμως στοιχεία για την ενδεδειγμένη προσέγγιση ασθενών με βαριά αναπηρία **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**
- Αν και η εκτίμηση τυχόν γνωστικών ελλειμμάτων είναι επιθυμητή, δεν υπάρχουν όμως αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη σύσταση για κάποια ειδική θεραπεία **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και μετά από αυτή για το ενδεχόμενο εμφάνισης κατάθλιψης **(Κατηγορία IV, Επίπεδο B)**
- Συνιστώνται φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη βελτίωση της διάθεσης **(Κατηγορία I, Επίπεδο A)**
- Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της ευσυγκινησίας **(Κατηγορία II, Επίπεδο B)**
- Συνιστάται η χορήγηση τρικυκλικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε επιλεγμένους ασθενείς για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου μετά από ΑΕΕ **(Κατηγορία III, Επίπεδο B)**

- Αν και τα λειτουργικά οφέλη παραμένουν ασαφή, συνιστάται η χορήγηση αλαντικής τοξίνης για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ **(Κατηγορία III, Επίπεδο Β)**

Τα αποτελέσματα των μελετών για τις Μονάδες Αντιμετώπισης ΑΕΕ υποστηρίζουν τη δημιουργία πολυδύναμων θεραπευτικών ομάδων με εξειδίκευση στη φροντίδα ασθενών με ΑΕΕ [503]. Η σύνθεση των ομάδων αυτών δεν έχει τυπικά καθοριστεί, αλλά συνήθως συμπεριλαμβάνει εξειδικευμένους ιατρούς, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές, εργοθεραπευτές και λογοπαιδικούς.

### **Φυσιοθεραπεία**

Δεν υπάρχει κάποιο μοντέλο φυσιοθεραπείας το οποίο να υπερέχει σε ό,τι αφορά την αποκατάσταση ασθενών με ΑΕΕ [504, 505]. Ορισμένα στοιχεία υποστηρίζουν συγκεκριμένες μεθόδους. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μυϊκή ισχύς μπορεί να βελτιωθεί χωρίς να αυξηθεί η σπαστικότητα [500]. Η λειτουργική ηλεκτρική διέγερση μπορεί να αυξήσει τη μυϊκή ισχύ. Η κλινική σημασία αυτού του αποτελέσματος παραμένει ασαφής [506].

Μια συστηματική ανασκόπηση δεν ανέδειξε κάποια ουσιαστική βελτίωση της βάρδισης μετά από άσκηση στον τροχό [507]. Η ηλεκτρομηχανική άσκηση της βάρδισης σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία πιθανόν να υπερέχει της σκέτης φυσιοθεραπείας [508]. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση ορθώσεων και άλλων υποβοηθητικών συσκευών [509].

Η καρδιοαγγειακή αντοχή και υγεία μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη φάση ανάκαμψης μετά από ΑΕΕ. Αυτή η φυσιολογική εξασθένιση επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία αποκατάστασης και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για άλλα συμβάματα [510]. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση η αεροβική άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη σωματική αντοχή των ασθενών που παρουσιάζουν ήπιο έως μέτριο κλινικό έλλειμμα μετά από ΑΕΕ [459].

Ειδική μορφή κινησιοθεραπείας περιλαμβάνει έντονες στοχευμένες κινήσεις του παρετικού άκρου με ταυτόχρονη καθήλωση του μη παρετικού άκρου.

Σύμφωνα με τη μελέτη EXCITE η εφαρμογή αυτής της μεθόδου μεταξύ 3<sup>ου</sup> και 9<sup>ου</sup> μήνα μετά το ΑΕΕ σε ιατρικά σταθεροποιημένους ασθενείς επιφέρει κάποια βελτίωση στην κινητικότητα του άνω άκρου, που παραμένει και μετά την πάροδο ενός έτους [511].

### **Εργοθεραπεία**

Η συστηματική ανασκόπηση στοιχείων εννέα μελετών που συνέκριναν την εργοθεραπεία που επικεντρώνεται στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και την κοινή φροντίδα των ασθενών περιέγραψε βελτιωμένη κλινική έκβαση στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εργοθεραπεία [512]. Τα στοιχεία όμως αυτά δεν επιτρέπουν συμπεράσματα για την ιδανική μέθοδο εργοθεραπείας.

Καλύτερη απόδοση στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής διαπιστώθηκε και στα πλαίσια μιας μετα-ανάλυσης για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εργοθεραπεία εντός της κοινότητας. Τα καλύτερα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς με τη χρήση στοχευμένων παρεμβάσεων [513]. Ειδικές μορφές εργοθεραπείας που αξιοποιούν τον ελεύθερο χρόνο δεν φαίνεται να βοηθούν στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Μια άλλη μελέτη που εξέτασε την εργοθεραπεία σε ασθενείς με ΑΕΕ που ζούσαν σε ιδρύματα ή γηροκομεία διαπίστωσε μικρότερου βαθμού κλινική επιδείνωση [514]. Δεν υπάρχουν μελέτες που να παρέχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της εργοθεραπείας μετά την πάροδο ενός έτους από το ΑΕΕ.

### **Λογοθεραπεία**

Η λογοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την κατάποση και να βοηθήσει στην ικανότητα επικοινωνίας του ασθενούς. Δυο μελέτες δεν ανέδειξαν κάποια διαφορά μεταξύ της τυπικής λογοθεραπείας και της κοινής φροντίδας ασθενών με ΑΕΕ σε ό,τι αφορά τη βελτίωση της δυσφαγίας [515]. Επίσης μια άλλη μελέτη που συνέκρινε μια σειρά απλών γραπτών οδηγιών με τη διαβαθμισμένη λεκτική και γλωσσική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της δυσφαγίας δε διαπίστωσε ουσιώδεις διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων [516].

Η αφασία και η δυσαρθρία αποτελούν συχνά συμπτώματα ΑΕΕ και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών [517]. Αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα

μια συστηματικής ανασκόπησης με αντικείμενο τη λογοθεραπεία για την αντιμετώπιση της δυσαρθρίας σε σταθεροποιημένους ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη (λόγω ΑΕΕ ή κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης) [518]. Παρομοίως, τα αποτελέσματα άλλης συστηματικής ανασκόπησης με αντικείμενο τη λογοθεραπεία για την αντιμετώπιση της αφασίας [519] δεν θεωρήθηκαν ικανά να τεκμηριώσουν κανενός τύπου σχετική οδηγία. Η ανασκόπηση αυτή συμπεριέλαβε μελέτες που έγιναν με βάση τις δομές της κοινότητας και εξέτασαν το αποτέλεσμα της λογοθεραπείας που κατά μέσο όρο ξεκίνησε τρεις μήνες μετά το ΑΕΕ και ως εκ τούτου δεν παρέχουν στοιχεία για τα οφέλη της λογοθεραπείας αμέσως μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ. Δύο σχετικές, όχι όμως ικανοποιητικά σχεδιασμένες, μετα-αναλύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λογοθεραπεία ωφελεί όταν ξεκινάει νωρίς [520, 521]. Περιορισμένα στοιχεία υπάρχουν σχετικά με τροποποιημένες μορφές θεραπείας ασθενών με αφασία [522, 523].

### **Σύνδεσμοι και παροχή πληροφοριών**

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση συνέκρινε πιθανά οφέλη από την ύπαρξη συνδέσμων αφιερωμένων στους ασθενείς με ΑΕΕ και την απλή φροντίδα των ασθενών αυτών και δε διαπίστωσε διαφορά σε ό,τι αφορά τις δραστηριότητες τις καθημερινής ζωής ή την ατομική υγεία των ασθενών και των φροντιστών τους [524]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομοάδων, οι παρεχόμενες υπηρεσίες από τέτοιους συνδέσμους είναι χρήσιμες σε νεότερους ασθενείς με σχετικά μικρό κλινικό έλλειμμα εφόσον δίνεται βάρος στην εκπαίδευση των ενδιαφερομένων.

Η παροχή ακατάλληλης πληροφόρησης αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους [525]. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που δείχνουν ότι ο συνδυασμός της ενημέρωσης μαζί με εκπαιδευτικές εκδηλώσεις βελτιώνει περισσότερο τις γνώσεις των ενδιαφερομένων από την απλή ενημέρωση [526]. Καθώς ο ασθενής εγκαταλείπει τη νοσοκομειακή θεραπεία αποκατάστασης επιστρέφοντας στην κοινότητα, η συμμετοχή των φροντιστών στην περαιτέρω διαδικασία αποκατάστασης αποκτά ολοένα αυξανόμενη σημασία. Η βασική εξάσκηση των φροντιστών στην παροχή φροντίδας στους πάσχοντες ελαττώνει σημαντικά το οικονομικό κόστος και βελτιώνει την ποιότητα ζωής [527].

### **Άλλες ομάδες**

Ανάλογα με τις ανάγκες και τους στόχους κάθε ασθενούς η βοήθεια κι άλλων επαγγελματικών ομάδων μπορεί να φανεί χρήσιμη. Διαιτολόγοι, κοινωνικοί λειτουργοί και οπτικοί μπορεί να προσφέρουν πολύτιμες υπηρεσίες. Αν και δεν υπάρχει συστηματική σχετική έρευνα, πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ύπαρξη εξειδικευμένων στελεχών δημιουργεί ένα «εμπλουτισμένο περιβάλλον», το οποίο ενισχύει και ενθαρρύνει τη συνεχή άσκηση κι εκτός του χρόνου της τυποποιημένης θεραπείας αποκατάστασης [528].

### **Νοητικές διαταραχές**

Νοητικές διαταραχές αποτελούν συχνό επακόλουθο των ΑΕΕ και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής. Προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη χρησιμότητα ειδικής θεραπείας αποκατάστασης της μνήμης [529]. Ασκήσεις βελτίωσης του ελλείμματος προσοχής δεν οδήγησαν σε κάποια αξιοσημείωτη κλινική πρόοδο σε ό,τι αφορά τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών [530]. Ασκήσεις για τη χωρική παραμέληση (spatial neglect) φαίνεται να βελτιώνουν το σχετικό κλινικό έλλειμμα, δεν έχουν όμως κάποια επίδραση στην εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων [531]. Λίγες μελέτες προχώρησαν στην αξιολόγηση τεχνικών αποκατάστασης της οπτικής παραμέλησης (visual inattention) και της απραξίας, χωρίς όμως να καταλήξουν σε κάποια σαφή συμπεράσματα [532].

### **Σεξουαλικότητα**

Διαταραχές της σεξουαλικότητας μπορεί να παρατηρηθούν μετά από ΑΕΕ. Η ύπαρξη υποκείμενων λειτουργικών περιορισμών και η συνύπαρξη αγγειακής νόσου μπορεί να επιβαρυνθούν περαιτέρω από τις παρενέργειες της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής [533]. Ίσως να είναι σκόπιμο και επιθυμητό να γίνεται συζήτηση πάνω σε θέματα σεξουαλικότητας και σεξουαλικών σχέσεων [534]. Μεγάλη σημασία έχει η παροχή υποστήριξης και ενημέρωσης. Πολλοί ασθενείς εσφαλμένα θεωρούν ότι η σεξουαλική τους επαναδραστηριοποίηση ενδεχομένως να επιφέρει και νέο ΑΕΕ [535].

### **Επιπλοκές που επηρεάζουν την αποκατάσταση**

Η διαδικασία αποκατάστασης μπορεί να παρεμποδιστεί από διάφορες επιπλοκές, οι οποίες γενικά θεωρούνται ως ισχυροί δείκτες κακής έκβασης και αυξημένης

θνησιμότητας. Η κατάθλιψη, το άλγος στην καρδιά, οι πτώσεις, οι διαταραχές της λειτουργίας της κύστης και η πνευμονία λόγω εισρόφησης αποτελούν τις συνηθέστερες επιπλοκές κατά τη θεραπεία αποκατάστασης εντός του νοσοκομείου [548]. Συζητούνται ενδελεχώς στο κεφάλαιο «Πρόληψη επιπλοκών».

### ***Κατάθλιψη μετά από ΑΕΕ***

Η εμφάνιση κατάθλιψης μετά από ΑΕΕ σχετίζεται με πτωχότερη αποκατάσταση και συνολικά χειρότερη έκβαση [536, 537]. Στην κλινική πρακτική, σε λίγους μόνο ασθενείς τίθεται η διάγνωση της κατάθλιψης και σε ακόμη λιγότερους δίδεται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή [538]. Έχουν αναφερθεί ποσοστά κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ μέχρι και 33%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε δείγμα πληθυσμού με ανάλογη κατανομή φύλου και ηλικίας φτάνει το 13% [539]. Οι αξιόπιστες όμως εκτιμήσεις της συχνότητας της κατάθλιψης στον πληθυσμό των ασθενών με ΑΕΕ είναι περιορισμένες [537]. Η σημαντική αναπηρία, οι νοητικές διαταραχές και η βαρύτητα του ΑΕΕ αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση κατάθλιψης [537]. Δεν υπάρχει συμφωνία για την ενδεδειγμένη μέθοδο ανίχνευσης ή διάγνωσης της κατάθλιψης μετά από ΑΕΕ. Οι ευρέως χρησιμοποιούμενες κλίμακες κατάθλιψης πιθανόν να είναι ακατάλληλες για ασθενείς με αφασία ή νοητικές διαταραχές [540, 541].

Η χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (π.χ. αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs και τρικυκλικά) μπορούν να βελτιώσουν τη διάθεση μετά από ΑΕΕ [542, 543]. Δεν υπάρχουν όμως στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα τους σε ό,τι αφορά την πλήρη ύφεση μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου ή την πρόληψη της κατάθλιψης. Οι SSRIs είναι γενικά καλύτερα ανεκτοί. [544]. Δεν τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη της κατάθλιψης μετά από ΑΕΕ [545], αν και μια τέτοιου είδους παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει τη διάθεση. Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με τη σημασία της θεραπείας της κατάθλιψης μετά από ΑΕΕ για την αποκτάσταση και τη λειτουργική έκβαση των ασθενών.

Η ευσυγκινησία αποτελεί ένα ιδιαίτερα δυσάρεστο σύμπτωμα, τόσο για τους ασθενείς, όσο και τους φροντιστές. Η χορήγηση SSRIs μπορεί να περιορίσει τις εξάρσεις αυτές, Είναι όμως ασαφές εάν και κατά πόσο επηρεάζει την ποιότητα ζωής [546].

### ***Πόνος και σπαστικότητα***

Το άλγος στην κατ' ώμο άρθρωση μετά από ΑΕΕ αποτελεί συχνό σύμπτωμα [547], ιδίως μεταξύ ασθενών με περιορισμένη λειτουργικότητα του άνω άκρου και κακή γενική κατάσταση, ενώ σχετίζεται με χειρότερη κλινική έκβαση. Οι παθητική κίνηση του παρετικού άκρου μπορεί να προλάβει τυχόν επιδείνωση [548]. Η ηλεκτρική διέγερση χρησιμοποιείται συχνά, η αποτελεσματικότητά της όμως δεν έχει τεκμηριωθεί [549]. Μια συστηματική ανασκόπηση δεν ανέδειξε στοιχεία που να υποστηρίζουν επαρκώς τη χρήση ορθωτικών συσκευών για το υπεξάρθρωμα του ώμου, παρά μόνο ενδείξεις χρησιμότητας της περίδεσης του προσβεβλημένου άνω άκρου [550].

Η λαμοτριγίνη και γκαμπαπεντίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου [551]. Αν και φαίνεται να είναι καλώς ανεκτά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τυχόν παρενέργειες αυτών των φαρμάκων που επηρεάζουν τις ανώτερες λειτουργίες.

Η σπαστικότητα κατά τη χρόνια πλέον φάση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής και τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών [552]. Η κινησιοθεραπεία και άλλες μέθοδοι εφαρμόζονται ευρέως, χωρίς όμως να υπάρχει η σχετική τεκμηρίωση [553]. Η φαρμακευτική θεραπεία με έγχυση αλαντικής τοξίνης αποδεδειγμένα βελτιώνει το μυϊκό τόνο σε άνω και κάτω άκρα. Δεν έχουν όμως μελετηθεί επαρκώς τα λειτουργικά οφέλη της θεραπείας αυτής [554-556]. Η από του στόματος φαρμακευτική αντιμετώπιση της σπαστικότητας είναι περιορισμένης σημασίας λόγω παρενεργειών [557].

### ***Κριτήρια επιλογής ασθενών για θεραπεία αποκατάστασης***

Η αρχική βαρύτητα του ΑΕΕ αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την πορεία της αποκατάστασης [536]. Τυχόν προϋπάρχουσα αναπηρία σαφώς και επηρεάζει το αποτέλεσμα [558]. Άλλοι παράγοντες, όπως το φύλο [559], η αιτιολογία του ΑΕΕ [560], η ηλικία [561] και η εντόπιση της βλάβης [562] έχουν εξεταστεί ως πιθανοί δείκτες προγνωστικής σημασίας για την πορεία της αποκατάστασης. Δεν έχει όμως αποσαφηνιστεί εάν οι μη τροποποιήσιμοι αυτοί παράγοντες θα πρέπει να επηρεάζουν την απόφαση για την έναρξη και τον τύπο θεραπείας αποκατάστασης [563]. Η νοσηλεία σε εξειδικευμένη Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ βελτιώνει την



έκβαση όλων των ασθενών με ΑΕΕ, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία και τη βαρύτητα του ΑΕΕ [56].

Ο αποκλεισμός των ασθενών με προηγούμενη αναπηρία από τη θεραπεία αποκατάστασης αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας [564, 565]. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι στις διάφορες μελέτες αποκατάστασης είχαν εξαιρεθεί ασθενείς με βαρύτατα γνωστικά ή κλινικά ελλείμματα, με συνέπεια τα όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως να μην έχουν την ίδια απήχηση στη συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών [566]. Υπάρχουν λίγα στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η ενεργός θεραπεία αποκατάστασης επιτρέπει και σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα να επιστρέψουν στο σπίτι τους [567, 568]. Για τους ασθενείς που δεν είναι σε θέση να συμμετάσχουν ενεργά, συνιστώνται παθητικές κινήσεις για την αποφυγή συρρίκνωσης των μυών και κατακλίσεων [2].

## Παράρτημα

Συγγραφική Επιτροπή των οδηγιών του ESO (EUSI)

Προεδρεύων: Werner Hacke, Heidelberg, Γερμανία

Συμπροεδρεύοντες: Marie-Germaine Bousser, Paris, Γαλλία; Gary Ford, Newcastle, Ηνωμένο Βασίλειο

*Εκπαίδευση, Διακομιδή και Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών*

Συμπροεδρεύοντες: Michael Brainin, Krems, Αυστρία; José Ferro, Lisbon, Πορτογαλία

Μέλη: Charlotte Cordonnier, Lille, Γαλλία; Heinrich P. Mattle, Bern, Ελβετία; Keith Muir, Glasgow, Ηνωμένο Βασίλειο; Peter D. Schellinger, Erlangen, Γερμανία

Ουσιώδης υποστήριξη από: Isabel Henriques, Lisbon, Πορτογαλία

*Stroke Units*

Συμπροεδρεύοντες: Hans-Christoph Diener, Essen, Γερμανία; Peter Langhorne, Glasgow, Ηνωμένο Βασίλειο

Μέλη: Antony Davalos, Barcelona, Ισπανία; Gary Ford, Newcastle, Ηνωμένο Βασίλειο Veronika Skvortsova, Moscow, Ρωσία

*Απεικόνιση και Διαγνωστικός Έλεγχος*

Συμπροεδρεύοντες: Michael Hennerici, Mannheim, Γερμανία; Markku Kaste, Helsinki, Φινλανδία

Μέλη: Hugh S. Markus, London, Ηνωμένο Βασίλειο; E. Bernd Ringelstein, Münster, Γερμανία; Rüdiger von Kummer, Dresden, Γερμανία; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Ηνωμένο Βασίλειο

Ουσιώδης υποστήριξη από: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Γερμανία

*Πρόληψη*

Συμπροεδρεύοντες: Philip Bath, Nottingham, Ηνωμένο Βασίλειο; Didier Leys, Lille, Γαλλία

Μέλη: Álvaro Cervera, Barcelona, Ισπανία; László Csiba, Debrecen, Ουγγαρία; Jan Lodder, Maastricht, Ολλανδία; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Σουηδία

*Γενική αντιμετώπιση*

Συμπροεδρεύοντες: Christoph Diener, Essen, Γερμανία; Peter Langhorne, Glasgow, Ηνωμένο Βασίλειο

Μέλη: Antony Davalos, Barcelona, Ισπανία; Gary Ford, Newcastle, Ηνωμένο Βασίλειο; Veronika Skvortsova, Moscow, Ρωσία

*Αντιμετώπιση οξείας φασης και αντιμετώπιση επιπλοκών*

Συμπροεδρεύοντες: Angel Chamorro, Barcelona, Ισπανία; Bo Norrving, Lund, Σουηδία

Μέλη: Valerica Caso, Perugia, Ιταλία; Jean-Louis Mas, Paris, Γαλλία; Victor Obach, Barcelona, Ισπανία; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Γερμανία; Lars Thomassen, Bergen, Νορβηγία

*Αποκατάσταση*

Συμπροεδρεύοντες: Kennedy Lees, Glasgow, Ηνωμένο Βασίλειο; Danilo Toni, Rome, Ιταλία

Μέλη: Stefano Paolucci, Rome, Ιταλία; Juhani Sivenius, Kuopio, Φινλανδία; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Σουηδία; Marion F. Walker, Nottingham, Ηνωμένο Βασίλειο

Ουσιώδης υποστήριξη από: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

## Πίνακες

**Πίνακας 1:** Τεκμηρίωση των διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων (βλ. [569])

	Τεκμηρίωση των διαγνωστικών μεθόδων	Τεκμηρίωση των θεραπευτικών μεθόδων
Κατηγορία I	<p>Προοπτική μελέτη σε μεγάλο αριθμό ατόμων που ενδεχομένως πάσχουν χρησιμοποιώντας την πλέον τεκμηριωμένη διαγνωστική μέθοδο ως μέθοδο αναφοράς, με τυφλή μέθοδο αξιολόγησης.</p> <p>Τυφλή εφαρμογή της μεθόδου και δυνατότητα αξιολόγησης της διαγνωστικής ακρίβειας των κατάλληλων δοκιμασιών.</p>	<p>Στατιστικώς ισχυρή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη προοπτική κλινική μελέτη, το νοσολογικό αποτέλεσμα της οποίας να έχει αξιολογηθεί τυφλά και η οποία αφορά αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού ή στατιστικώς ισχυρή συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων προοπτικών κλινικών μελετών το νοσολογικό αποτέλεσμα των οποίων να έχει τυφλά αξιολογηθεί και οι μελέτες αυτές να αφορούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού. Τα κάτωθι είναι απαραίτητα:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Τυφλή τυχαιοποίηση</li> <li>II. Το νοσολογικό αποτέλεσμα που τελικά θα αξιολογηθεί να ορίζεται σαφώς</li> <li>III. Να ορίζονται σαφώς τα κριτήρια αποκλεισμού και συμμετοχής στη μελέτη</li> <li>IV. Να υπολογίζεται με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια ο αριθμός των ατόμων που ενδέχεται να εγκαταλείψουν, για οποιοδήποτε λόγο, τη μελέτη. Ο αριθμός αυτός να είναι όσο το δυνατόν μικρότερος ώστε να αποφεύγεται το συστηματικό σφάλμα.</li> <li>V. Τα σχετικά βασικά χαρακτηριστικά να αναδεικνύονται και να κατανέμονται εξίσου μεταξύ των ομάδων που θα λάβουν θεραπεία ή οι διαφορές μεταξύ των ομάδων να έχουν υποστεί προτύπωση</li> </ol>
Κατηγορία II	<p>Προοπτική μελέτη σε περιορισμένο αριθμό ατόμων που ενδεχομένως πάσχουν, ή καλά σχεδιασμένη αναδρομική μελέτη σε μεγάλο αριθμό ατόμων που σίγουρα πάσχουν σύμφωνα με την πλέον τεκμηριωμένη διαγνωστική μέθοδο, σε σύγκριση με πολυπληθή ομάδα ελέγχου. Τυφλή εφαρμογή της μεθόδου και δυνατότητα αξιολόγησης της διαγνωστικής ακρίβειας των κατάλληλων δοκιμασιών.</p>	<p>Προοπτικές μελέτες με εξομοίωση κριτηρίων μεταξύ των ομάδων που να αφορούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού και το νοσολογικό τους αποτέλεσμα να έχει τυφλά αξιολογηθεί και να πληρεί τα κριτήρια I-IV ή τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη που να αφορά αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού, στην οποία να απουσιάζει ένα από τα κριτήρια I-IV.</p>

Κατηγορία III	Στοιχεία προκύπτουν από αναδρομική μελέτη είτε με μικρό αριθμό ατόμων που σίγουρα πάσχουν, είτε με μικρή ομάδα ελέγχου. Τυφλή εφαρμογή της μεθόδου.	Όλες οι άλλες ελεγχόμενες μελέτες (συμπεριλαμβανομένης της σαφώς περιγραφείσας φυσικής πορείας των μαρτύων ή των ασθενών που λειτουργούν οι ίδιοι και ως μάρτυρες) που να αφορούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού και η αξιολόγηση του νοσολογικού αποτελέσματος να είναι ανεξάρτητη από τη θεραπεία του ασθενούς
Κατηγορία IV	Στοιχεία που προκύπτουν από μη ελεγχόμενες μελέτες, σειρές περιπτώσεων, αναφορές περιπτώσεων και γνώμες ειδικών.	Στοιχεία που προκύπτουν από μη ελεγχόμενες μελέτες, σειρές περιπτώσεων, αναφορές περιπτώσεων και γνώμες ειδικών.

**Πίνακας 2:** Ορισμός του επιπέδου τεκμηρίωσης των κατευθυντηρίων οδηγιών (βλ. [569])

Επίπεδο Α	Η διαγνωστική μέθοδος τεκμηριώνεται ως χρήσιμη /προγνωστικής αξίας ή όχι χρήσιμη/ μη προγνωστικής αξίας ενώ η θεραπευτική μέθοδος ως αποτελεσματική/ αναποτελεσματική/ επιβλαβής. Απαιτείται τουλάχιστον μια έγκυρη μελέτη Κατηγορίας I ή τουλάχιστον δύο έγκυρες μελέτες Κατηγορίας II.
Επίπεδο Β	Η διαγνωστική μέθοδος τεκμηριώνεται ως χρήσιμη/ προγνωστικής αξίας ή όχι χρήσιμη/ μη προγνωστικής αξίας ενώ η θεραπευτική μέθοδος ως αποτελεσματική/ αναποτελεσματική/ επιβλαβής. Απαιτείται τουλάχιστον μια έγκυρη μελέτη Κατηγορίας II ή αξιόπιστα στοιχεία Κατηγορίας III.
Επίπεδο Γ	Η διαγνωστική μέθοδος τεκμηριώνεται ως χρήσιμη/ προγνωστικής αξίας ή όχι χρήσιμη/ μη προγνωστικής αξίας ενώ η θεραπευτική μέθοδος ως αποτελεσματική/ αναποτελεσματική/ επιβλαβής. Απαιτούνται τουλάχιστον δύο μελέτες Κατηγορίας III.
Καλή Κλινική Πρακτική (ΚΚΠ)	Η ενδεικνυόμενη κλινική πρακτική βασίζεται στην εμπειρία των μελών της Συγγραφικής Ομάδας των Κατευθυντηρίων Οδηγιών. Η πρακτική αυτή στηρίζεται σε κλινικώς ασαφή στοιχεία Κατηγορίας IV, μπορεί όμως να είναι χρήσιμη στους επαγγελματίες της υγείας.

**Πίνακας 3:** Άμεσος διαγνωστικός έλεγχος ασθενών με οξύ ΑΕΕ

---

**Σε όλους τους ασθενείς**

---

- 1 Απεικόνιση του εγκεφάλου: αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία
  - 2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα
  - 3 Εργαστηριακές εξετάσεις:  
γενική αίματος, αιμοπετάλια, χρόνος προθρομβίνης, INR, PTT  
ηλεκτρολύτες αίματος, σάκχαρο αίματος  
ΤΚΕ, CRP  
έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
- 

**Εφόσον υπάρχει ένδειξη**

---

- 4 Εξωκρανιακή και διακρανιακή υπερηχογραφία
  - 5 Μαγνητική ή υπολογιστική αγγειογραφία
  - 6 Μαγνητική τομογραφία με ακολουθίες διάχυσης και αιμάτωσης (diffusion & perfusion) ή αξονική τομογραφία αιμάτωσης
  - 7 Υπερηχοκαρδιογράφημα (διαθωρακικό και / ή διοισοφάγειο)
  - 8 Ακτινογραφία θώρακος
  - 9 Παλμική οξυμετρία και ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος
  - 10 Οσφυονωτιαία παρακέντηση
  - 11 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
  - 12 Τοξικολογικός έλεγχος
-

**Πίνακας 4:** Συνιστώμενες προδιαγραφές για κέντρα αντιμετώπισης ασθενών με οξύ ΑΕΕ

<b>Πρωτοβάθμιο Κέντρο Αντιμετώπισης ΑΕΕ</b>	<b>Ολοκληρωμένο Κέντρο Αντιμετώπισης ΑΕΕ</b>
Αξονικός τομογράφος διαθέσιμος σε 24ωρη βάση	Μαγνητική τομογραφία, μαγνητική αγγειογραφία, υπολογιστική αγγειογραφία
Καθιερωμένες οδηγίες αντιμετώπισης ΑΕΕ και λειτουργικά πρωτόκολλα που συμπεριλαμβάνουν και τη θρομβόλυση	Διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα
Στενή συνεργασία μεταξύ νευρολόγων, παθολόγων και ιατρών αποκατάστασης	Αγγειογραφία εγκεφάλου
Ειδικά εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό	Διακρανιακό υπερηχογράφημα
Ταχεία έναρξη θεραπείας αποκατάστασης από πολυδύναμη ομάδα που περιλαμβάνει λογοπαιδικούς, εργοθεραπευτές και φυσιοθεραπευτές	Εξωκρανιακό και ενδοκρανιακό έγχρωμο υπερηχογράφημα
Υπερηχογραφικός έλεγχος εξωκρανίων αρτηριών εντός 24 ωρών	Εξειδικευμένη νευρακτινολογική νεροχειρουργική και αγγειοχειρουργική κάλυψη (συμπεριλαμβανομένων και δικτύων τηλεϊατρικής)
Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα	Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή
Εργαστηριακές εξετάσεις (συμπεριλαμβάνεται και έλεγχος πηκτικότητας)	Αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent
Συνεχής παρακαλούθηση και καταγραφή αρτηριακής πίεσης, ηλεκτροκαρδιογραφήματος, κορεσμού οξυγόνου, γλυκόζης ορού και θερμοκρασίας σώματος	Αυτόματη συνεχής καταγραφή παλμικής οξυμετρίας και αρτηριακής πίεσης
Αυτόματη συνεχής καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος στην κλίνη του ασθενούς	Ύπαρξη δικτύου φορέων αποκατάστασης για την παροχή συνεχούς φροντίδας σε συνεργασία με εξωτερικά κέντρα αποκατάστασης

**Πίνακας 5:** Περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις, ανάλογα με τον τύπο του ΑΕΕ και την υποτιθέμενη αιτιολογία

Σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ	Γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, γλυκόζη, λιπίδια, κρεατινίνη, CRP ή ΤΚΕ
Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων, υπερπηκτικότητα	Έλεγχος θρομβοφιλίας, ΑΤ3, Μεταλλάξεις των παραγόντων 2 και 5 (FII, FV), παραγοντας 8 (F VIII), πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, d-dimers, ομοκυστεΐνη
Αιμορραγικές διαταραχές	INR, aPTT, ινωδογόνο, κλπ.
Αγγειίτιδα ή συστηματικά νοσήματα	Έλεγχος εγκεφαλονωτιαίου υγρού, ανοσολογικός έλεγχος, ειδικός έλεγχος για HIV, σύφιλη, μπορελίοση, φυματίωση και μυκητιάσεις, τοξικολογικός έλεγχος. Καλλιέργεια αίματος.
Υποψία κληρονομικών νοσημάτων: [π.χ. μιτοχονδριακά νοσήματα (MELAS), CADASIL, δρεπανοκυτταρική αναιμία, N. Fabry, κλπ.]	Γενετικός έλεγχος

**Πίνακας 6:** Αριθμός ασθενών που θα πρέπει να λάβουν θεραπεία (*Number needed to treat - NNT*) ώστε να προληφθεί ένα ΑΕΕ το χρόνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση λόγω στένωσης της έσω καρωτίδας. Όλα τα αναφερόμενα ποσοστά υπολογίζονται σύμφωνα με τη μέθοδο NASCET (τροποποίηση σύμφωνα με [570] και [331])

<b>Νόσος</b>	<b>NNT για την πρόληψη ενός ΑΕΕ το χρόνο</b>
Ασυμπτωματική (60–99%)	85
Συμπτωματική (70–99%)	27
Συμπτωματική (50–69%)	75
Συμπτωματική (>50%) σε άνδρες	45
Συμπτωματική (>50%) σε γυναίκες	180
Συμπτωματική (>50%) > 75 ετών	25
Συμπτωματική (>50%) < 65 ετών	90
Συμπτωματική (>50%) < 2 εβδομάδες μετά το ΑΕΕ	25
Συμπτωματική (>50%) > 12 εβδομάδες μετά το ΑΕΕ	625
Συμπτωματική (≤50%)	Κανένα όφελος



**Πίνακας 7:** Ελάττωση του σχετικού κινδύνου (*relative risk reduction - RRR*), ελάττωση του απόλυτου κινδύνου (*absolute risk reduction - ARR*) και αριθμός ασθενών που θα πρέπει να λάβουν θεραπεία (*number needed to treat - NNT*) ώστε να προληφθεί ένα μείζον αγγειακό συμβάν το χρόνο σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (τροποποίηση σύμφωνα με [311, 314, 570])

Νόσος	Θεραπεία	RRR %	ARR % το χρόνο	NNT για την πρόληψη ενός ΑΕΕ το χρόνο
Μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ	Ασπιρίνη / PCB	13	1.0	100
	Ασπιρίνη + Διπυριδαμόλη / PCB	28	1.9	53
	Ασπιρίνη + Διπυριδαμόλη / Ασπιρίνη	18	1.0	104
	Κλοπιδογρέλη / PCB	23	1.6	62
	Κλοπιδογρέλη / Ασπιρίνη	10	0.6	166
Κολπική μαρμαρυγή (πρωτογενής πρόληψη)	Βαρφαρίνη / PCB	62	2.7	37
	Ασπιρίνη / PCB	22	1.5	67
Κολπική μαρμαρυγή (δευτερογενής πρόληψη)	Βαρφαρίνη / PCB	67	8	13
	Ασπιρίνη / PCB	21	2.5	40

PCB: placebo.

**Πίνακας 8:** Ελάττωση του σχετικού κινδύνου (*relative risk reduction - RRR*), ελάττωση του απόλυτου κινδύνου (*absolute risk reduction - ARR*) και αριθμός ασθενών που θα πρέπει να λάβουν θεραπεία (*number needed to treat - NNT*) ώστε να προληφθεί ένα μείζον αγγειακό σύμβαμα το χρόνο σε ασθενείς με ρύθμιση των αγγειακών παραγόντων κινδύνου (τροποποίηση σύμφωνα με [279, 281, 285, 570])

Κλινικά στοιχεία	Θεραπεία	RRR %	ARR % ανά έτος	NNT για την αποφυγή ενός συμβάματος ανά έτος
Γενικός πληθυσμός με αυξημένη ΑΠ	Αντιυπερτασικά	42	0.4	250
Γενικός πληθυσμός υψηλού αγγειακού κινδύνου	ΑΜΕΑ	22	0.65	154
Μετά από ΑΕΕ/ΠΙΕ με αυξημένη ΑΠ	Αντιυπερτασικά	31	2.2	45
Μετά από ΑΕΕ/ΠΙΕ με φυσιολογική ΑΠ	ΑΜΕΑ ± Διουρητικά	24	0.85	118
Μετά από ΑΕΕ/ΠΙΕ	Στατινές	16	0.44	230
	Διακοπή καπνίσματος	33	2.3	43

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση – ΑΜΕΑ: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου

**Πίνακας 9:** Κίνδυνος ΑΕΕ ή θανάτου σύμφωνα με μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την ενδοαγγειακή και τη χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρού βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας. (*intention-to-treat data – CAS: Αγγειοπλαστική με τοποθέτηση Stent - CEA: ενδαρτηρεκτομή*)

Έκβαση	ΑΕΕ ή θάνατος εντός 30 ημερών		Βαρύ ΑΕΕ ή θάνατος εντός 30 ημερών		Ομόπλευρο ΑΕΕ εντός 30 ημερών	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)
CAVATAS [339]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 <sup>+</sup>	10 <sup>+</sup>
SAPPHIRE [338]	8 (4.8)	9 (5.4)	άγνωστο	άγνωστο	άγνωστο	άγνωστο
SPACE [337, 571]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S [336]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

<sup>+</sup>: Μέση διάρκεια παρακολούθησης 1.95 έτη; \*: μετά από 6 μήνες

## Βιβλιογραφία

Σημαντικές βιβλιογραφικές αναφορές για ειδικά θέματα σημειώνονται χαρακτηριστικά (\*\*).

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. \*\* 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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-DeRenzly 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
13. 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](http://www.sosse/sosmenyeh.htm) 2000:Article number: 2002-2102-2001.
14. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.
15. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
16. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
53. 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.
54. Camerlingo M, Casto L, Corsi 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.
55. 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.
56. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
57. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.

58. 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.
59. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
65. 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.
66. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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
78. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;70:1238-1243.
79. 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.
80. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
81. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
82. •• 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.



87. 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.
88. 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.
89. Goldstein LB, Simel DL: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
101. 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.
102. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
103. 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.
104. 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.

105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. ••• 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.
109. 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.
110. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
111. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
112. 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.
113. 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.
114. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
115. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
116. 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.
117. 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.
118. ••• 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.
119. ••• 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.
120. ••• 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.

121. ••• Schellinger PD, Fiebich JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
122. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J: What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix-x, 1-180.
123. ••• 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.

136. •• 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.
137. 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.
138. 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.
139. •• 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. ••• 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.
146. •• 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.
147. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingon 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.
148. 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.
149. 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.

150. 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.
151. 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.
152. ••• 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.
153. ••• 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.
154. 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.
155. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorov V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
161. 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.
162. ••• 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.
163. 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.
164. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.

165. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
166. 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.
167. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
168. 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.
169. 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.
170. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altdorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:193-199.
171. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
172. ••• 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
177. 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.
178. 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.
179. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
180. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.

181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.

197. 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.

198. 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.

199. 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.

200. 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.

201. 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.

202. •• 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, Hellemans 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.

203. ••• 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.

204. 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.

205. 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.

206. 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.



207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. ••• 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.
213. ••• 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.
214. 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.
215. 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.
216. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
217. 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.
218. 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.
219. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
220. 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.
221. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.

222. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
223. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.

237. 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.
238. 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
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. ••• 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.
243. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. ••• 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.

252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. ••• 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.
259. 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.
260. ••• 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.
261. 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.
262. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.
263. ••• 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.
264. ••• 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.
265. 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.
266. 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.

267. 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.
268. ••• Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
269. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
270. ••• 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.
271. ••• 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.
272. 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.
273. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
274. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
275. 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.
276. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.
277. 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.
278. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.

284. 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.

285. ••• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.

286. •• 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.

287. 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.

288. 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.

289. 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.

290. ••• 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.

291. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.

292. 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.

293. Bonaa 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.

294. 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.

295. 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.

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

297. 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.

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

299. 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.

300. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
301. 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.
302. Wahl A, Krumdordf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
303. 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.
304. ••• 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.
305. ••• 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
310. ••• 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.
311. ••• CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
312. ••• 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.
313. •• 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.
314. ••• 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.
315. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
316. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.

317. ••• 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.
318. 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.
319. ••• 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.
320. 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.
321. ••• 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
327. 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.
328. •• 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.
329. ••• 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.
330. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
331. •• 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.



332. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000160.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. ••• 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, Pillot 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.
337. ••• 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.
338. 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.
339. ••• 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.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.

346. 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.
347. •• 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.
348. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
349. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
350. 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.
351. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
352. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. 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.
357. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
358. 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.
359. 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.
360. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
361. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
362. 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.

363. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
379. ••• 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.

380. 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.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
386. 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.
387. ••• 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.
388. 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.
389. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
390. 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.
391. 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.
392. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebich JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
393. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.

394. •• 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.
395. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.
396. (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.
397. •• 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.
398. •• 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.
399. 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.
400. 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.
401. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
402. Brandt T, von Kummer R, Muller Kuppers M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
403. 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.
404. 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.
405. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
406. •• 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.
407. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
408. ••• CAST-Collaborative-Group: CAST:randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
409. 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.

410. ••• 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.
411. ••• 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.
412. ••• 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.
413. ••• 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.
414. ••• 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.
415. •• 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.
416. ••• 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.
417. ••• 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.
418. ••• Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.
419. 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.
420. 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.
421. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
422. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
423. ••• 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.
424. •• 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.

425. ••• 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.
426. 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. 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.
432. Berezcki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.
433. 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.
434. •• Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064.
435. 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.
436. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
437. 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.
438. ••• 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.
439. 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.
440. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
441. 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.

442. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
443. 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.
444. 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.
445. 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.
446. •• 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.
447. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
448. ••• 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.
449. ••• 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.
450. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
451. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
452. 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.
453. 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.
454. 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.
455. 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.
456. 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.
457. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
458. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.



459. ••• 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.
460. 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.
461. 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.
462. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
463. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
464. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
465. 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.
466. 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.
467. 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.
468. 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.
469. 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.
470. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
471. 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.
472. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
473. 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.
474. 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.
475. 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.

476. 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.
477. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
478. •• 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.
479. 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.
480. 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.
481. 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.
482. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
483. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
484. Langhorne P, Dennis MS. *Stroke units, an evidence based approach*. London: BMJ Publishing group; 1998.
485. 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.
486. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
487. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
488. ••• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
489. 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.
490. 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.
491. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
492. 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.
493. 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.

494. 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.
495. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
496. 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.
497. ••• 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
498. ••• 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.
499. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
500. ••• 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.
501. 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.
502. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
503. ••• 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.
504. ••• 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.
505. ••• 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.
506. ••• 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.
507. ••• Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
508. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
509. 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.
510. 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.

511. 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.

512. ••• 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.

513. ••• 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.

514. 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.

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

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

517. 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.

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

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

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

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

522. 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.

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

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

525. 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.

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

527. 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.

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

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

530. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
531. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
532. 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.
533. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
534. 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.
535. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
536. 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.
537. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
538. 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.
539. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
540. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
541. 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.
542. ••• 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.
543. ••• Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
544. ••• 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.
545. ••• Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
546. ••• House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
547. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
548. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
549. ••• Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.

550. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
551. ••• 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.
552. ••• Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
553. 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.
554. 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.
555. 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.
556. 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.
557. 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.
558. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
559. Wyller TB, Sodrings KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
560. 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.
561. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
562. 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.
563. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
564. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
565. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
566. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helden 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.
567. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.

568. Schmidt JG, Drew-Cates J, Dombovy ML: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
569. 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.
570. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
571. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.