

**Linee guida per la gestione dell'ictus ischemico e dell'attacco ischemico  
transitorio 2008**

**The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO  
Writing Committee**

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

**Indirizzo per la corrispondenza:**

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

**Parola chiave:**

Linee guida, Ictus ischemico, Prevenzione, Educazione, Stroke Unit, Imaging,  
trattamento acuto, riabilitazione

## Glossario

---

ADC	Coefficiente apparente di diffusione
ADL	Attività di vita quotidiana
FA	Fibrillazione atriale
AR	Rischio assoluto
PA	Pressione arteriosa
SAC	Stenting arteria carotidea
CEA	Endoarterectomia carotidea
CE-MRA	Angio RM con contrasto
CI	Intervallo di confidenza
CSF	Liquor cefalo-rachidiano
TC	Tomografia computerizzata
CTA	Angio TC
CV	Cardiovascolare
DSA	Angiografia digitale
TVP	Trombosi venosa profonda
DWI	RM in diffusione
ECG	Elettrocardiogramma
ED	Dipartimento di emergenza
EEG	Elettroencefalografia
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMS	Servizio medico di emergenza
ESO	European stroke organisation
EUSI	European stroke initiative
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GCP	Regole di buona condotta clinica
HR	Hazard ratio
ICA	Arteria carotide interna
PIC	Pressione intracranica
INR	International normalized ratio
IV	Intravenoso
LDL	Lipoproteine a bassa densità
ACM	Arteria cerebrale media
IMA	Infarto del miocardio
MRA	Risonanza magnetica con sequenze angio
RMI	Immagini di risonanza magnetica
mRS	Scala di Rankin modificata
NASCET	North american symptomatic carotid endarterectomy trial
SNG	Sondino nasogastrico
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH	Numbers needed to harm
NNT	Numbers needed to treat
OSAS	Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno
OR	Odds ratio
OT	Terapia occupazionale
EP	Embolia polmonare
PEG	Gastrostomia Endoscopica Percutanea

---

---

PFO	Patent foramen ovale
pUK	Pro-urochinasi
QTc	Intervallo QT corretto
RCT	Trial clinico randomizzato
RR	Rischio relativo
rtPA	Attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante
TLP	Logoterapia
SSRI	Inibitori selettivi dell'uptake della serotonina
TCD	Doppler transcranico
TEE	Ecocardiogramma transesofageo
TIA	Attacco ischemico transitorio
TTE	Ecocardiogramma transtoracico
UFH	Eparina non frazionata

---

## **Prefazione**

Questo articolo rappresenta un aggiornamento delle raccomandazioni dell' European Stroke Initiative (EUSI) per la gestione dell'ictus, pubblicate la prima volta in questo giornale nel 2000 [1, 2], e poi tradotte in diverse lingue (spagnolo, portoghese, italiano, tedesco, greco, turco, lituano, polacco, russo e cinese mandarino). Un primo aggiornamento è stato pubblicato nel 2003 [2]. Nel 2006 l'EUSI ha deciso che un gruppo più ampio di autori dovesse preparare questo nuovo aggiornamento. Nel frattempo è stata fondata una nuova società europea (ESO) che ha portato avanti il compito di creare delle linee guida. Conseguentemente, le nuove raccomandazioni sono state preparate dai membri della vecchia commissione di redazione dell'EUSI e dall'ESO (vedi appendice). Nel dicembre 2007 i membri della commissione di redazione si sono incontrati a Heidelberg, in Germania, per 3 giorni per concludere la stesura delle raccomandazioni. I membri della commissione di redazione sono stati divisi in sei gruppi e ad ogni gruppo è stato assegnato un tema diverso. Ogni gruppo è stato presieduto da due colleghi e includeva fino a cinque membri. Per evitare conflitti di interesse nessuno dei presidenti aveva avuto alcun coinvolgimento nei trial clinici o negli studi discussi dai rispettivi gruppi. Inoltre, un modulo di rilevazione di conflitto di interesse è visibile sul file che l'editore ha allegato alla versione elettronica del giornale. Infatti, a causa del numero ampio degli autori, l'esclusione dei conflitti di interesse dettagliata non è stata elencata nella versione stampata. Queste linee guida si occupano sia di Ictus ischemico e che dell'attacco ischemico transitorio (TIA), che è considerato una entità singola. Se le raccomandazioni si differenziano per le due condizioni, questo sarà esplicitamente menzionato; altrimenti le raccomandazioni si intendono valide per entrambe le condizioni. Linee guida apposite per l'emorragia cerebrale[3] e per l'emorragia subaracnoidea già esistono o stanno per essere preparate. Le classi di evidenza e i livelli di raccomandazioni utilizzati in queste linee guida sono definiti secondo i criteri dell' European Federation of Neurological Societies (EFNS) (Tabella 1, Tabella 2). Il manoscritto è diviso nei seguenti sottocapitoli: trasporto del paziente, la gestione nel reparto di emergenza, Stroke Unit, diagnostica, prevenzione primaria e secondaria, trattamento generale dell'ictus, trattamento specifico incluso la gestione dell'ictus acuto, la gestione delle complicanze, e la riabilitazione.

- I cambiamenti delle linee guida dovuti a nuove evidenze saranno continuamente aggiornati sulla versione on-line che può essere trovata sul sito web dell' ESO ([eso-stroke.org](http://eso-stroke.org)). Si consiglia il lettore di controllare la versione online quando deve prendere decisioni importanti.

## **Introduzione**

L'ictus e' una delle principali cause di mortalità e morbilità nel mondo [4]. Ci sono delle differenze notevoli nell'incidenza, prevalenza e mortalità tra l'Europa dell'est e quella occidentale. Questo fenomeno e' stato attribuito alla differenza dei fattori di rischio, in quanto i livelli maggiori di ipertensione e altri fattori di rischio sono responsabili di ictus più gravi nell'Europa dell'Est [5]. Notevoli differenze regionali sono state individuate anche all'interno dell'Europa occidentale. L'ictus è la più importante causa di morbilità e disabilità a lungo termine in Europa, ed i cambiamenti demografici porteranno ad un aumento sia della incidenza che della prevalenza. E' inoltre la seconda causa più comune di demenza, la causa più frequente di epilessia negli anziani ed una causa frequente di depressione n [6, 7].

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicate molte linee guida e raccomandazioni per la gestione dell'ictus o per specifici aspetti della cura dell'ictus [2, 8-18]. Di recente, nella dichiarazione di Helsingborg aggiornata, è stato focalizzato l'interesse sugli standard della cura dell'ictus e sulla necessità di incrementare la ricerca in Europa in questo campo[19]. In futuro, l'armonizzazione globale delle linee guida sull'ictus sarà lo scopo primario della World Stroke Organisation, supportato dall'ESO e altre società nazionali e regionali sull'ictus.

## **Pubblica conoscenza ed educazione**

### **Raccomandazioni**

- Programmi educativi sono indicati per aumentare la conoscenza sull'ictus a livello della popolazione (**Classe II, Livello B**)
- Programmi educativi sono indicati per aumentare la conoscenza sull'ictus tra i professionisti sanitari (paramedici, medici dell'emergenza) (**Classe II, Livello B**).

Il concetto di “tempo e cervello” significa che il trattamento dell'ictus deve essere considerato un'emergenza. Perciò evitare i ritardi dovrebbe essere lo scopo primario della fase pre-ospedaliera del trattamento dell'ictus acuto. Questo concetto ha profonde implicazioni per quanto riguarda il riconoscimento dei segni e dei sintomi dell'ictus da parte del paziente stesso, dei suoi familiari o da parte di terzi. Inoltre queste implicazioni interessano sia il tipo di primo contatto con il medico sia i mezzi di trasporto verso l'ospedale.

I ritardi nel trattamento dell'ictus acuto sono stati identificati a diversi livelli [20]:

- A livello della popolazione, dovuto al mancato riconoscimento dei sintomi dell'ictus e della chiamata dei servizi di emergenza.
- A livello del servizio di emergenza e dei medici dell'emergenza, dovuto all'incapacità di dare l'opportuna priorità al trasporto di emergenza dei pazienti con ictus.
- A livello dell'ospedale, dovuto al ritardo nel neuroimaging e ad una presa in carico non efficiente.

Una gran parte del tempo viene perso prima dell'arrivo in ospedale [21]. Da uno studio effettuato in un ospedale universitario portoghese emerge che il ritardo preospedaliero è del 82%[22]. Altri studi hanno identificato fattori demografici, sociali, culturali, comportamentali e clinici che sono associati con un ritardo pre-ospedaliero che possono fornire i target per campagne educative [23, 24].

L'intervallo dall'insorgenza dei sintomi alla ricerca di aiuto medico è la parte predominante del ritardo pre-ospedaliero [25-28]. I principali motivi del ritardo sono la mancata consapevolezza dei sintomi dell'ictus e il riconoscimento della loro gravità, ma anche la negazione della malattia e la speranza che i sintomi possano regredire. Questo dato suggerisce che educando la popolazione a riconoscere i sintomi dell'ictus e cambiando l'atteggiamento delle persone verso l'ictus acuto, si potrebbe ridurre sensibilmente il ritardo dall'insorgenza dell'ictus al coinvolgimento del dipartimento di emergenza.

L'aiuto medico viene raramente cercato dai pazienti: in molti casi il contatto viene avviato da un membro della famiglia [28-30]. L'informazione e le campagne sanitarie dovrebbero essere per questo rivolte sia alle persone ad alto rischio di ictus che a quelle che le circondano.

La conoscenza dei sintomi dell'ictus dipende da fattori demografici e socio-culturali e da una personale conoscenza medica. La conoscenza dei segni di avvertimento dell'ictus varia notevolmente, dipendendo dai sintomi e dal modo in cui vengono poste le domande (per esempio a risposta libera o scelta multipla [31, 32]).

Mentre la maggior parte delle persone è concorde sul fatto che l'ictus sia un'emergenza e che per questo si dovrebbe cercare immediatamente aiuto medico, solo un 50% dei pazienti chiama un servizio di emergenza come il 118. In molti casi il primo contatto è con un familiare o con il medico generico; in alcuni studi emerge che una percentuale tra il 45% e il 48% dei pazienti viene inviata tramite medico di base. [29, 33-36].

La maggior parte degli studi dimostra che approssimamente solo il 33-50% dei pazienti riconosce i propri sintomi come ictus. Ci sono considerevoli discrepanze tra la conoscenza teorica dell'ictus e la reazione in caso di ictus acuto. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato che pazienti con una buona conoscenza dei sintomi dell'ictus, non sempre arrivano prima in ospedale.



Le fonti di informazione più comuni sono i mass media [37-39], e amici e familiari che hanno avuto esperienza con la patologia ictale. Solo raramente l'informazione deriva dal medico di base e dai libri. [40-44]. Le fonti di informazioni variano con l'età: persone più anziane ottengono l'informazione spesso da campagne sanitarie o dai medici di base, mentre la maggior parte dei giovani raccolgono informazioni dalla televisione [38-40].

Durante gli studi che cercavano di intervenire sull'informazione della popolazione sono stati misurati gli effetti dell'educazione sulla conoscenza dell'ictus. Otto studi non randomizzati hanno valutato l'impatto delle misure educative sul ritardo pre-ospedaliero o sull'utilizzo della trombolisi [45-52]. In sei studi questo intervento su popolazione è stato abbinato ad un programma educativo diretto a paramedici e personale sanitario impiegato nel servizio pubblico, mentre in due studi l'educazione era diretta solo alla popolazione. Solo il TLL Temple Foundation Stroke Project ha incluso un gruppo di controllo [50, 51]. Tutti gli studi avevano un disegno pre e post intervento. L'utilizzo della terapia trombolitica è aumentato dopo l'educazione nel gruppo di studio nel TLL study, ma solo per sei mesi dopo l'intervento educativo [51]. Questo dato suggerisce che la pubblica educazione deve essere mantenuta per sostenere la consapevolezza dell'ictus nella popolazione.

L'educazione dovrebbe essere diretta ai paramedici e allo staff del dipartimento di emergenza per migliorare il riconoscimento dell'ictus e velocizzare il trasporto all'ospedale [53]. L'educazione dei paramedici aumenta la conoscenza dell'ictus, la capacità clinica e comunicativa e riduce il ritardo pre-ospedaliero [54].

L'educazione degli studenti di medicina sulle conoscenze base dell'ictus durante i primi anni di medicina, ha dimostrato che informazioni fornite in questo periodo hanno un effetto maggiore e vengono mantenute più a lungo.[55]. Il valore del training post-laurea è universalmente accettato, ma i programmi di training per gli

specialisti dell'ictus non sono omogenei in tutta Europa. Per superare questa eterogeneità e per aumentare il numero di specialisti disponibili per il trattamento dell'ictus, alcuni paesi (per esempio Francia e Inghilterra) hanno sviluppato e aumentato la consegna di curricula nazionali (e.g. Francia, Regno Unito), mentre altri paesi si affidano solo al training specialistico fornito ai neurologi in formazione. Nell'ottica di armonizzare il training è stato istituito un programma di Master Europeo per la medicina dell'ictus (<http://www.donauuni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>) e la "Stroke Summer School" a cadenza annuale (<http://www.eso-stroke.org>),

## Invio e trasporto dei pazienti

### **Raccomandazioni**

- E' indicato un contatto immediato con il servizio medico di emergenza (EMS) e il trasporto prioritario di emergenza (**Classe II, Livello B**).
- E' indicato un trasporto prioritario con notifica in anticipo all'ospedale ricevente (fuori e dentro l'ospedale) (**Classe III, Livello B**).
- E' indicato che i pazienti con sospetto ictus vengano trasportati senza ritardo al più vicino centro medico con una stroke unit che possa fornire un trattamento immediato ed ultra-rapido (Classe III, Livello B).
- E' indicato che il personale di trasporto e dell'ambulanza siano formati a riconoscere l'ictus utilizzando degli strumenti semplici come il "Face-Arm-Speech-Test" (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato eseguire immediato triage al Pronto Soccorso, valutazione clinica, laboratoristica e di neuroimaging, diagnosi accurata, decisione terapeutica e somministrazione del trattamento appropriato all'ospedale ricevente (Classe III, Livello B).
- E' indicato che in zone remote o rurali un trasporto con l'elicottero dovrebbe essere considerato per migliorare l'accesso al trattamento (Classe III, Livello C).
- E' indicato che in zone remote o rurali venga considerata la telemedicina per migliorare l'accesso al trattamento (Classe II, Livello B).
- E' indicato che i pazienti con TIA vengano inviati senza ritardo ad una TIA clinic o ad un centro medico con una stroke unit dove e' possibile una valutazione esperta ed un trattamento immediato (Classe III, Livello B).

Il trattamento di successo dei pazienti con ictus inizia dal riconoscimento da parte del personale sanitario [56] che l'ictus è un'emergenza, come l'infarto del miocardio o il trauma. In pratica la maggioranza dei pazienti non riceve l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rtPA), perché non raggiunge in tempo l'ospedale [22, 36, 57, 58]. La gestione di emergenza dei pazienti con ictus dipende da quattro

gradini:

- Rapido riconoscimento e reazione ai segni dell'ictus e TIA
- Contatto immediato dell'EMS e del trasporto prioritario EMS
- Trasporto prioritario con notifica all'ospedale ricevente
- Triage immediato al pronto soccorso, valutazione clinica, laboratoristica e di neuroimaging, diagnosi accurate e somministrazione del trattamento adeguato nell'ospedale ricevente.

Una volta che si sospettano sintomi dell'ictus, i pazienti o i familiari dovrebbero chiamare l'EMS. L'EMS dovrebbe possedere un algoritmo elettronico validato per diagnosticare l'ictus durante il colloquio telefonico [33, 59]. Gli autisti dell'ambulanza e i paramedici dovrebbero essere capaci di riconoscere l'ictus usando degli strumenti semplici come il Face-Arm-Speech-Test [60]. Gli stessi dovrebbero essere anche capaci di identificare e provvedere ad un aiuto appropriato ai pazienti che necessitano di cure immediate a causa delle complicazioni precoci o comorbidity dell'ictus, come la riduzione dello stato di coscienza, crisi comiziali, vomito o instabilità emodinamica.

I pazienti con sospetto ictus dovrebbero essere trasportati senza ritardo nel più vicino centro medico che può fornire un trattamento ultra-rapido. Pazienti con insorgenza dell'ictus entro tre ore dovrebbero avere una priorità nella valutazione e nel trasporto [20]. In ogni comunità ci dovrebbe essere una rete di stroke unit o, se non ci sono ancora le stroke unit, una rete di centri medici che provvedono al trattamento dell'ictus. Questi ultimi dovrebbero essere implementati e pubblicizzati tra la popolazione generale, tra il personale sanitario e nel sistema di trasporto dell'emergenza [61, 62].

Se un medico riceve una chiamata od una richiesta di consulenza per un paziente con sospetto ictus, dovrebbe consigliare o organizzare un trasporto, preferibilmente attraverso un trasporto di emergenza, come il 118, al più vicino ospedale con una stroke unit, in modo che venga fornito un trattamento specifico per l'ictus acuto ed

una terapia ultra-rapida. I sanitari che ricevano la chiamata di emergenza dovrebbero informare le stroke unit e descrivere le condizioni cliniche del paziente . I familiari che possono descrivere i sintomi di esordio o l'anamnesi patologica del paziente dovrebbero accompagnare il paziente.

Pochi studi interventistici hanno valutato se la riduzione del ritardo tra insorgenza dei sintomi e arrivo in ospedale possa rendere accessibile il trattamento ultra-rapido ad una porzione più ampia della popolazione. La maggioranza di questi studi, che hanno utilizzato un disegno pre- e-post intervento, non erano né randomizzati né in cieco verso l'intervento o la valutazione dell'outcome, e spesso non avevano un gruppo di controllo[23, 53]. I tipi di intervento includevano programmi educativi e di training, trasferimento in elicottero, telemedicina e riorganizzazione dei protocollo pre-ed intra-ospedalieri per pazienti con ictus acuto.

Il modo più veloce per l'invio del paziente è la presentazione diretta al dipartimento di emergenza o attraverso il trasporto di emergenza [28, 53, 63-65]. Il trasporto in elicottero può ridurre il tempo tra l'invio e l'arrivo in ospedale [66, 67] e può, inoltre, promuovere l'accesso alla terapia trombolitica in aree remote e rurali [68]. Nelle aree miste rurali e urbane le distanze per via aerea e per via di terra possono essere calcolate usando delle semplici regole [69]. Nessuno studio ha confrontato il trasporto aereo o di terra specificamente per pazienti con ictus. In uno studio, in cui erano valutati soprattutto i pazienti con trauma, le ambulanze di terra avevano un tempo di arrivo più breve con distanze inferiori a 10 miglia ( $\cong$ 16 km) dall'ospedale; anche quando ci sono solo dei brevi ritardi nel trasporto aereo. Il trasporto aereo era più veloce nelle distanze maggiori di 45 miglia ( $\cong$ 72km) [70]. Uno studio del trasporto con l'elicottero ha dimostrato che in pazienti con sospetto ictus ischemico acuto e potenziali candidati per la trombolisi era efficace dal punto di vista dei costi [71].

La telemedicina che utilizza un sistema di video-conferenza bidirezionale per fornire educazione sanitaria o assistere il personale sanitario in posti distanti, è un mezzo fattibile, valido e affidabile per facilitare l'utilizzo della trombolisi in ospedali distanti e rurali, dove un trasporto via aria o terra non è fattibile. La qualità del trattamento, le percentuali di complicanze e l'outcome a breve e lungo termine sono simili nei

pazienti con ictus acuto trattati con rtPA attraverso il consulto tramite tele-medicina negli ospedali di zone rurali e quelli trattati da centri accademici [72-81].

L'attivazione del codice per l'ictus caratterizzata da una speciale infrastruttura con chiamata immediata del neurologo vascolare in stroke unit e trasporto prioritario del paziente in questo centro è efficace nell'incrementare la percentuale dei pazienti trattati con fibrinolisi, riducendo inoltre il ritardo pre-ospedaliero [82, 83].

Studi recenti di comunità e basati sui registri ospedalieri hanno dimostrato un alto rischio di ictus subito dopo un TIA [6, 84]. Studi osservazionali hanno mostrato che un'urgente valutazione presso una TIA clinic riduce il rischio di ictus. [85, 86]. Questo fatto pone l'accento sulla necessità di un invio urgente dei TIA per una valutazione specialistica ed un trattamento immediato

## GESTIONE IN EMERGENZA

### **RACCOMANDAZIONI**

- E' indicata l'organizzazione dei percorsi e dei sistemi pre ed intraospedalieri (Classe III, Livello C).
- E' indicata l'esecuzione di esami ancillari come indicati in tabella 3 (**Classe IV, GCP**).

Il ritardo intra-ospedaliero rappresenta il 16% della perdita di tempo tra l'insorgenza dell'ictus e l'esecuzione della tomografia cerebrale (TC) [22]. Le ragioni del ritardo intra-ospedaliero sono:

- Mancato riconoscimento dell'ictus come emergenza
- Trasporto intraospedaliero inefficiente
- Ritardo della valutazione medica
- Ritardo del neuroimaging
- Incertezza nel somministrare la terapia trombolitica [20, 21, 24].

Percorsi organizzati dei pazienti con ictus potrebbero portare ad una maggiore efficienza, anche se dati di una meta-analisi non hanno supportato la loro applicazione routinaria [87]. Tali percorsi possono ridurre i ritardi negli intervalli di tempo arrivo in ospedale-ricovero, arrivo in ospedale-neuroimmagini, [88, 89], arrivo in ospedale-trattamento [89] e se necessario arrivo in ospedale-angiografia.

La gestione dell'ictus acuto deve integrare l'EMS, il team dell'emergenza e gli specialisti dell'ictus. La comunicazione e la collaborazione tra l'EMS, il team dell'emergenza, radiologi e laboratorio sono importanti per una rapida somministrazione del trattamento [90-92]. Si è visto che integrando l'EMS e lo staff dell'emergenza, l'utilizzo della trombolisi è stato incrementato[93]. Gli ospedali dove il paziente non è trasportato direttamente in Stroke Unit, dovrebbero implementare un

sistema che permetta al dipartimento d'emergenza di avvertire lo stroke team il più presto possibile. L'informazione routinaria dei medici dell'emergenza e dei medici della stroke unit durante il trasporto, è associato a minore ritardo intra-ospedaliero [82, 94-96], aumentato utilizzo della trombolisi [93, 94], ridotta degenza ospedaliera [96] e ridotta mortalità intra-ospedaliera [93].

Uno strumento per riconoscere l'ictus con un'alta accuratezza diagnostica è necessario per un rapido triage [97]. Infatti alcune condizioni cliniche che possono simulare l'ictus come l'emicrania e le crisi comiziali potrebbero essere un problema [98, 99]. Gli strumenti di riconoscimento dell'ictus come il "Face-Arm-Speech-Test and Recognition of Stroke" (ROSIER) utilizzati nei dipartimenti d'emergenza possono aiutare ad un corretto riconoscimento da parte del loro personale [60, 98, 100].

Un neurologo o medico vascolare dovrebbe essere coinvolto nella gestione acuta dei pazienti con ictus e disponibile al dipartimento di emergenza [99]. Confrontando la gestione neurologica e non, due studi negli Stati Uniti hanno mostrato che i neurologi rispetto a non neurologi eseguono degli esami più approfonditi e più costosi ma che i loro pazienti avevano una più bassa mortalità intraospedaliera, mortalità a 90 giorni ed erano meno disabili alla dimissione [101, 102]. In ogni modo è anche vero che in alcuni paesi, come l'Inghilterra, la maggior parte dei medici che si occupano d'ictus non sono neurologi e sono esperti nella gestione dei pazienti con TIA e ictus.

La riorganizzazione dei reparti per l'ictus potrebbe evitare l'intasamento dei reparti stessi e un trasporto inutile all'ospedale. Gli edifici della neuroradiologia dovrebbero essere localizzati vicino alla stroke unit o al dipartimento d'emergenza, e i pazienti dovrebbero avere accesso preferenziale [90]. I neuroradiologi dovrebbero essere avvertiti al più presto possibile [90]. In uno studio finlandese, i ritardi intra-ospedalieri sono stati ridotti notevolmente, avvicinando la TC-cerebrale al dipartimento d'emergenza e incrementando nello stesso tempo il sistema di preavviso [95]. La trombolisi dovrebbe iniziare all'interno della sala della TC o in vicinanza della stessa. Anche il set angiografico dovrebbe essere prontamente accessibile, se un trattamento endovascolare dovesse essere necessario.



Protocolli scritti per la gestione dei pazienti con ictus acuto dovrebbero essere disponibili. Si è visto che i centri che utilizzano questi protocolli hanno una più alta percentuale di trombolisi [93]. L'implementazione di uno schema di miglioramento continuo della qualità può diminuire i ritardi all'interno dell'ospedale [81, 103]. Gli obiettivi da raggiungere devono essere predefiniti, e misurati in ogni istituzione e sviluppati per le reti nazionali e regionali. Come requisiti minimi dovrebbero essere monitorizzati i tempi arrivo in ospedale-neuroimmagini e arrivo in ospedale-trattamento.

Nonostante solo pochi pazienti con ictus presentino immediatamente una condizione di pericolo di vita, molti hanno significative patologie o comorbidità. Sintomi e segni che possono predire complicazioni successive come infarti maligni od occupanti spazio, emorragie o recidive di ictus e complicanze mediche come crisi ipertensive, infarto del miocardio concomitante, polmonite ab ingestis, devono essere riconosciuti al più presto. La gravità dell'ictus va valutata da un personale esperto usando la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [104].

Gli esami iniziali dovrebbero includere:

- Osservazione del respiro e della funzione polmonare
- Segni precoci di disfagia, preferibilmente con un test validato [105].
- Valutazione di malattia cardiaca concomitante.
- Misurazione della pressione arteriosa (PA) e frequenza cardiaca
- Determinazione della saturazione arteriosa dell'ossigeno usando la pulsossimetria se disponibile.

Nello stesso tempo, dovrebbero essere effettuati i prelievi ematici per il biochimico, glicemia, coagulazione e profilo ematologico e dovrebbe essere preso un accesso venoso. La visita del paziente dovrebbe includere la ricerca dei fattori di rischio per ictus e malattie cardiovascolari, l'anamnesi farmacologica, e le condizioni che possono predisporre a complicazioni emorragiche. Un'anamnesi di abuso di sostanze stupefacenti, pillola anticoncezionale, infezione, trauma o emicrania possono dare degli indizi preziosi, particolarmente in pazienti giovani.

## **Stroke service e stroke units**

### **Raccomandazioni**

- E' indicato che tutti i pazienti che presentano un ictus debbano essere trattati in stroke unit (Classe I, Livello A).
- E' indicato che il sistema sanitario assicuri che i pazienti con ictus acuto debbano avere un accesso all'alta tecnologia medica e chirurgica quando sono necessarie (Classe III, Livello B).
- E' indicato lo sviluppo di una rete clinica per aumentare l'accesso al trattamento specialistico tecnologico per l'ictus (Classe II, Livello B).

### ***La fornitura di Stroke Services***

Tutti i pazienti con ictus acuto dovrebbero essere ammessi in una Stroke Unit e pazienti selezionati necessitano inoltre di interventi di alta tecnologia. Il sistema sanitario dovrebbe stabilire delle infrastrutture che forniscono questi interventi a tutti i pazienti che ne hanno necessità. L'unica ragione per escludere i pazienti dalle stroke unit è se le loro condizioni non necessitano di un trattamento attivo. In un recente documento di consensus [11, 106] sono stati definiti i ruoli degli stroke center di primo e secondo livello (Tabella 4).

*Gli Stroke Center di primo livello* sono definiti come centri che hanno il personale, le infrastrutture, l'expertise e programmi necessari per fornire una diagnosi e trattamento per la maggior parte dei pazienti con ictus. Alcuni pazienti con disordini rari, ictus complesso, e malattie multiorgano potrebbero avere bisogno di un trattamento specializzato e di risorse che non sono disponibili negli stroke center *di primo livello*.

*Gli stroke center di secondo livello* sono definiti come centri che possono fornire una corretta diagnosi e trattamento per la maggior parte dei pazienti con ictus, e sono inoltre in grado di provvedere ad un trattamento medico e chirurgico di livello tecnico avanzato (metodi diagnostici e riabilitativi nuovi, esami specialistici, monitoraggio

automatica di molteplici parametri fisiologici, radiologia interventistica, chirurgia vascolare e neurochirurgia).

L'organizzazione della rete clinica usando la telemedicina è raccomandata per facilitare le possibilità terapeutiche che non erano possibili prima negli ospedali remoti. La somministrazione di rtPA durante la consultazione di telemedicina è fattibile e sicura [107]. La rete clinica che usa la telemedicina riesce ad ottenere un aumentato utilizzo di rtPA [80, 108], una migliore gestione dell'ictus e un outcome migliore [80].

### ***Il trattamento in Stroke unit***

Una recente revisione sistematica ha confermato una riduzione significativa di morte (riduzione assoluta del 3%), disabilità (aumento dei 5% di sopravvissuti indipendenti) e della necessità di ricovero in case di cura (riduzione del 2%) dei pazienti trattati in Stroke Unit, paragonati ai pazienti trattati in reparti di medicina generale. Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, sesso, età, sottotipi di ictus e gravità dell'ictus, beneficiano del trattamento in stroke unit [61, 109]. Questi risultati sono stati confermati da ampi studi osservazionali di pratica clinica routinaria [110-112]. Anche se il trattamento in stroke unit è più costoso rispetto a quello nel reparto neurologico generale o in reparti medici, questo riduce i costi post-acuti del paziente ricoverato ed è efficace dal punto di vista dei costi [115-118].

Una stroke unit consiste in un'area distinta del reparto che è esclusivamente o quasi dedicata ai pazienti con ictus ed è dotata di un team multidisciplinare [61]. Le discipline principali sono medicina, infermieristica, fisioterapia, logopedia e assistenza sociale [119]. Il team multidisciplinare dovrebbe lavorare in modo coordinato per pianificare la gestione del paziente. Programmi regolari di educazione e di training dovrebbero essere forniti al personale [119]. In tutti i trial clinici gli elementi tipici della gestione delle stroke unit sono [119]:

- Valutazione medica e diagnosi, incluso il neuroimaging (TC, risonanza magnetica [RM]), e valutazione precoce dei bisogni assistenziali e terapeutici.
- Gestione precoce, che consiste in una mobilitazione precoce, prevenzione delle complicanze e trattamento dell'ipossia, iperglicemia, ipertensione e

disidratazione.

- Riabilitazione precoce, impostando la gestione da parte di un team multidisciplinare e precoce valutazione dei bisogni dopo la dimissione.

Sia le stroke unit acute che quelle miste acute-riabilitative ammettono i pazienti in fase acuta e continuano il trattamento per alcuni giorni. Le stroke unit riabilitative ammettono i pazienti dopo 1-2 settimane e continuano, se necessario, il trattamento e la terapia di riabilitazione per diverse settimane. La maggior parte delle evidenze dell'efficacia delle stroke unit deriva dai trial sulle stroke unit miste e su quelle riabilitative [61, 120]. Gli stroke team mobili, che forniscono assistenza in diversi reparti, probabilmente non influenzano l'outcome e non possono essere raccomandati [121]. Questi team sono stati avviati in ospedali dove non erano disponibili le stroke unit

La stroke unit dovrebbe avere una dimensione sufficiente da fornire assistenza multidisciplinare per tutta la durata della degenza in ospedale. Gli ospedali più piccoli possono raggiungere quest'obiettivo con un'unica stroke unit comprensiva, ma ospedali più grandi potrebbero raggiungere lo stesso obiettivo assistenziale con una stroke unit acuta e una riabilitativa.

## Diagnostica

### Diagnostica per immagini

#### **Raccomandazioni**

- E' indicato in pazienti con sospetto TIA e ictus eseguire una TC-cerebrale (**Classe I**) urgente, o in alternativa una RM (**Classe II**). Se viene eseguita una RM, E' indicata l'inclusione di sequenze in diffusione e pesate in T2 (**Classe II, Livello A**).
- E' indicato in pazienti con TIA, ictus minore o in caso di recupero spontaneo precoce, effettuare una valutazione immediata, includendo esami vascolari urgenti (ecodoppler, Angio-TC o RM con sequenze angiografiche) (**Classe I, Livello A**).

La diagnostica per immagini cerebrale e dei vasi cerebrali è cruciale per la valutazione dei pazienti con ictus e TIA. Le immagini cerebrali distinguono l'ictus ischemico dall'emorragia intracerebrale e da condizioni che possono mimare l'ictus. Inoltre possono identificare il tipo e anche la causa dell'ictus. Possono anche aiutare a differenziare l'area di tessuto irreversibilmente danneggiata da quella che potenzialmente può recuperare. In questo caso l'esame fa da guida per l'emergenza e il trattamento conseguente. Nello stesso tempo la diagnostica per immagini può aiutare a predire l'outcome. Le immagini cerebrali possono identificare la sede e la causa delle ostruzioni cerebrali e identificare i pazienti ad alto rischio di recidiva.

#### **Principi generali**

I pazienti con ictus dovrebbero avere una precedenza su altri pazienti per la diagnostica per immagini, perché il tempo è cruciale. In pazienti con sospetto TIA o ictus, l'esame generale e neurologico, seguito subito da una diagnostica per immagini, devono essere eseguiti immediatamente all'arrivo in ospedale in modo che il trattamento possa essere iniziato tempestivamente. Le indagini per il TIA sono ugualmente urgenti, perché fino al 10% dei pazienti può presentare un ictus nelle successive 48 ore. L'accesso immediato alla diagnostica per immagini è facilitato dalla notifica pre-ospedaliera e da una buona comunicazione con la neuroradiologia. Gli stroke service dovrebbero lavorare strettamente con la neuroradiologia in modo

da sfruttare al meglio le risorse.

La diagnostica per immagini deve essere sensibile e specifica nella scoperta delle patologie ictali, particolarmente nelle fasi precoci dell'ictus. Essa deve fornire delle immagini affidabili e dovrebbe essere tecnicamente fattibile in pazienti con ictus acuto. Una valutazione neurologica rapida e finalizzata è utile per capire quale tipo di neuroimaging dovrebbe essere utilizzato, considerando le condizioni del paziente [122]. In effetti, solo fino al 45% dei pazienti con ictus grave possono tollerare l'esame RM a causa delle controindicazioni e delle loro condizioni mediche [123-125].

#### Imaging in pazienti con ictus acuto

Pazienti ammessi entro 3 ore dall'insorgenza dall'ictus possono essere candidati per la trombolisi endovenosa [126]. La TC-cerebrale è solitamente sufficiente per guidare la trombolisi routinaria. I pazienti che arrivano più tardi potrebbero essere candidati ad esami che valutano una finestra terapeutica prolungata per la trombolisi oppure altre terapie sperimentali di riperfusione.

Una TC-cerebrale senza mezzo di contrasto è ampiamente disponibile e distingue l'ictus acuto da quello emorragico nei primi 5-7 giorni [127-129]. La TC-cerebrale immediata è la strategia più efficace dal punto di vista dei costi per la diagnostica per immagini in pazienti con ictus acuto [130], ma non è sensibile per vecchie emorragie. Complessivamente, la TC-cerebrale è meno sensibile della RM, ma ugualmente specifica, per le alterazioni ischemiche precoci [131]. Due terzi dei pazienti con ictus moderato o severo hanno alterazioni ischemiche visibili nelle prime ore.[131-135]. Al contrario non più del 50% dei pazienti con ictus minore, hanno alterazioni rilevanti visibili alla TC-cerebrale, soprattutto nelle prime ore [136]. Un training per identificare le alterazioni precoci ischemiche sulla TC [135, 137, 138], e l'utilizzo di un sistema di punteggio [134] migliora il rilevamento di queste alterazioni.

Le alterazioni precoci della TC includono una sfumata ipodensità della sostanza grigia e/o corticale, l'appiattimento dei solchi dovuto all'edema precoce e l'iperdensità arteriosa che indica la presenza di un trombo intraluminale con un'alta specificità [139]. [132, 140, 141]. La presenza di segni precoci non dovrebbe escludere i pazienti dalla trombolisi entro le prime tre ore, anche se i pazienti con

un'ipodensità superiore ad un terzo del territorio della cerebrale media (ACM) possono beneficiare meno della trombolisi [126, 134, 135, 142, 143].

Alcuni centri preferiscono utilizzare la RM come primo esame routinario. La RM con le sequenze in diffusione (DWI) ha il vantaggio della maggiore sensibilità per i cambiamenti ischemici precoci [131]. Questa sensibilità è particolarmente utile per la diagnosi di ictus del circolo posteriore e di infarti lacunari e corticali di piccole dimensioni. La RM può inoltre evidenziare piccole e vecchie emorragie per un tempo prolungato con le sequenze di RM in T2\* (gradient echo) [144]. Tuttavia, la DWI può essere negativa in paziente con ictus[145].

La diffusione ristretta evidenziata alla DWI, misurata con il coefficiente di diffusione apparente (ADC), non è specifica al 100% per il danno cerebrale. Anche se la presenza di tessuto alterato in DWI precede l'infarto, questo può recuperare. Questo significa che le sequenze in DWI non mostrano il tessuto irreversibilmente danneggiato [146, 147]. Il tessuto con una modesta riduzione dei valori ADC potrebbe essere permanentemente danneggiato; ma non ci sono ancora dei dati attendibili, se questo tessuto è ancora vitale [148, 149]. Altre sequenze di RM (T2, FLAIR, T1) sono meno sensibili per evidenziare i segni precoci del danno cerebrale.

La RM è particolarmente importante in pazienti con ictus con una presentazione diversa e con un'eziologia non-comune, o quando si sospetta di essere di fronte ad una condizione che simula l'ictus, ma l'esame TC non è stato sufficiente a dirimere questo dubbio. Se si sospetta una dissezione arteriosa, una RM del collo con le sequenze in T1 che escludono il grasso è necessaria per evidenziare l'ematoma subintimale.

La RM è meno adatta per pazienti agitati o per quelli che potrebbero vomitare o aspirare. Se è necessario il supporto delle funzioni vitali dovrebbe essere continuato, mentre il paziente esegue la RM, specialmente in quelli con ischemia grave, in quanto in posizione supina il paziente potrebbe diventare ipossico durante l'esame [125]. Il rischio d'aspirazione è aumentato in una proporzione elevata nel paziente che non è in grado di proteggere le vie aeree.

La TC perfusionale e l'angioTC possono essere utilizzate in pazienti selezionati con

ictus ischemico (per esempio la finestra terapeutica non chiara, l'ammissione tardiva) per aiutare nella decisione di utilizzare la trombolisi, anche se non ci sono delle evidenze che i pazienti con particolare pattern perfusionale possono beneficiare più o meno della trombolisi [150-153]. Pazienti selezionati con occlusione intracranica potrebbero essere candidati per la trombolisi intra-arteriosa, anche se ci sono solo esperienze limitate per supportare questo approccio [154, 155]. I pazienti con occlusione dell'arteria carotide interna (ICA) associata a quella dell'ACM hanno una minore possibilità di recupero con la trombolisi intravenosa, rispetto al paziente con occlusione dell'ACM isolata [156]. Si è visto che in pazienti con l'occlusione dell'ACM, è spesso associata un'occlusione della carotide interna [157, 158].

Il mismatch tra il volume del tessuto cerebrale con ipoperfusione critica (che può recuperare dopo la riperfusione) ed il volume del tessuto infartuato (che non recupera neanche dopo la riperfusione) può essere evidenziato con una moderata affidabilità attraverso le immagini di RM in diffusione/perfusione [159]. Tuttavia, non è ancora una strategia convalidata per migliorare la risposta alla trombolisi entro 9 ore dall'insorgenza dell'ictus [160]. C'è disaccordo su come identificare al meglio il tessuto cerebrale irreversibilmente danneggiato e come definire la riduzione critica del flusso sanguigno [150, 153, 161]. La quantificazione della perfusione alla RM è difficile [162] e ci sono diverse associazioni tra parametri di perfusione e outcome clinico e radiologico [150]. Le riduzioni del flusso sanguigno alla TC-perfusionale sono associate ad un danno tissutale conseguente [151, 152], ma le possibilità terapeutiche della TC-perfusionale non sono ancora chiarite. Anche se l'espansione dell'infarto può verificarsi in una percentuale più alta nei pazienti con mismatch, fino al 50% dei pazienti senza mismatch possono avere l'espansione dell'infarto e così beneficiare dal recupero tessutale [153, 163]. Il mismatch clinico-neuroradiologico, cioè quello tra l'estensione della lesione vista con DWI o TC e l'estensione della lesione prevista dalla severità del deficit neurologico, ha prodotto diversi risultati [164, 165]. Quindi le immagini della TC perfusionale o dell'RM non possono essere raccomandate per una decisione terapeutica routinaria.

Microemorragie sono presenti alla RM nelle sequenze T2\* fino al 60% dei pazienti con ictus emorragico, e sono associate ad età avanzata, ipertensione, diabete,



leucoaraiosi, infarto lacunare e angiopatia amiloidea [166]. L'incidenza di emorragia sintomatiche intracraniche non è aumentata in pazienti ischemici che presentavano microemorragie alle sequenze RM T2 pesati prima del trattamento con trombolisi [167].

La diagnostica per immagini dovrebbe essere eseguita rapidamente per identificare pazienti con stenosi marcata che potrebbero beneficiare dell'endarterectomia o angioplastica. Esami non-invasivi come ecocolordoppler dei vasi extra ed intracranici, angio-TC (CTA), o angio-RM con contrasto(CE-MRA) sono ampiamente disponibili. Questi approcci sono relativamente liberi da rischio, mentre l'angiografia intra-arteriosa può avere un rischio del 1-3% nel determinare l'ictus in pazienti con stenosi sintomatica [168, 169]. L'angiografia a sottrazione digitale (DSA) potrebbe diventare necessaria in alcune circostanze, per esempio quando i test non invasivi hanno dato risultati non conclusivi.

Sia l'ecocolordoppler carotideo che l'MRA e CTA visualizzano la stenosi carotidea. Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi non randomizzati indicano che la CE-MRA è la modalità non invasiva più sensibile e specifica per la stenosi carotidea, seguita subito dall'ecocolordoppler e dalla CTA, mentre l'esame angio-RM senza contrasto è quello meno affidabile [170, 171].

Alcuni dati suggeriscono che il TIA vertebro-basilare e l'ictus lieve sono associati ad un alto rischio di recidiva [172]. L'ecocolordoppler dei vasi vertebrali extracranici è utile, ma l'esame intracranico del circolo vertebro-basilare può essere fuorviante a causa della bassa specificità. Alcuni dati suggeriscono che CE-MRA e CTA danno la possibilità di immagini non-invasive delle arterie vertebrali e della basilare intracranica [173].

Diversamente da altre possibilità diagnostiche, le tecniche con ultrasuoni sono veloci, non-invasive e possono essere eseguite con macchinari portatili. Per questo sono applicabili in pazienti che non sono in grado di collaborare all'esecuzione della MRA o CTA [158]. Tuttavia, anche se permettono ripetuti esami al letto del malato, gli esami doppler da soli forniscono poche informazioni, sono operatore-dipendente e

richiedono operatori esperti.

Il doppler transcranico (TCD) è utile nella diagnosi delle anomalie dei grossi vasi cerebrali alla base cranica. Tuttavia, nel 7% e 20% dei pazienti con ictus acuto, in particolare pazienti anziani o in quelli di alcuni gruppi etnici, non si trova una finestra acustica adeguata [174, 175]. Questo problema può essere notevolmente ridotto con l'utilizzo dei mezzi di contrasto per ultrasuoni, che permette studi perfusionali nella fase acuta [176-178] ed una monitoraggio continua delle risposte emodinamiche cerebrali [179]. La combinazione d'immagini ad ultrasuoni e di MRA fornisce risultati eccellenti simili alla DSA [180]. La reattività cerebrale e l'autoregolazione cerebrale sono compromesse in pazienti con occlusioni dei vasi extracerebrali (particolarmente stenosi carotidea e occlusione) e circoli collaterali inadeguati, che sono a rischio aumentato di recidiva.[181, 182]. Il TCD è l'unica tecnica che evidenzia emboli intracranici [183], che sono particolarmente frequenti in pazienti con malattie dei grossi vasi. In pazienti con stenosi carotidea sintomatica sono dei predittori indipendenti di rischio di recidiva precoce di ictus e TIA [184], e sono stati utilizzati come marker surrogati per valutare l'efficacia dei farmaci anti-aggreganti [185]. IL TCD con lo studio delle microbolle può essere utilizzato per identificare uno shunt destra-sinistra che è causato principalmente da un forame ovale pervio (PFO) [186].

Diagnostica per immagini in pazienti con TIA, ictus minore non-disabilitante e con recupero spontaneo

Pazienti che hanno presentato un TIA, sono ad alto rischio di recidiva precoce (fino al 10% nelle prime 48 ore) [187]. Per questo motivo necessitano di diagnosi cliniche urgenti per trattare le alterazioni generali, modificare i fattori di rischio e identificare le cause trattabili, in particolare una stenosi arteriosa o altre fonti emboligene. Gli esami vascolari sono prioritari in pazienti con TIA o ictus lieve, più che in quelli con ictus maggiore nei quali la chirurgia non porta beneficio a breve termine. Un trattamento preventivo immediato ridurrà il rischio di recidiva di ictus, la disabilità e la mortalità [86, 188]. Semplici scale cliniche possono essere utilizzate per identificare pazienti ad alto rischio [187]. Anche i pazienti con ictus lieve non-disabilitante e con recupero clinico spontaneo rapido sono ad alto rischio di recidiva [58].

Pazienti con patologie cerebrali diverse possono presentare dei deficit neurologici identici al TIA. La TC evidenzia in modo affidabile alcune di queste patologie (per esempio l'emorragia intracranica, l'ematoma sottodurale, tumori) [130], ma altre sono meglio definite con l'RM (p.e. sclerosi multipla, encefalite, danno ipossico cerebrale etc.), mentre altri (p.e. disturbi metabolici) sono raramente visibili. Le emorragie intracraniche sono raramente causa di TIA.

Tra il 20-50% dei pazienti con TIA possono avere lesioni ischemiche acute alla DWI [145, 189, 190]. Questi pazienti sono ad aumentato rischio di recidiva precoce disabilitante [190]. Tuttavia, non ci sono evidenze che la DWI è un indice prognostico migliore rispetto ai punteggi clinici [191]. Il rischio di recidiva precoce disabilitante è pure aumentato in paziente con TIA e lesione evidente alla TC [192].

La possibilità della DWI di identificare lesioni ischemiche di piccole dimensioni è particolarmente utile in pazienti che arrivano tardi o in quelli con ictus minore, dove è difficile trovare la causa clinica [131]. Le sequenze RM in T2\* sono l'unico metodo affidabile per identificare le emorragie dopo la fase acuta, quando le emorragie non sono più evidenziabili alla TC [144].

### **Altri test diagnostici**

### **Raccomandazioni**

- E' indicato in pazienti con ictus acuto e TIA, eseguire una valutazione clinica immediata, che includa la valutazione dei parametri fisiologici e gli esami ematici routinari (Classe I, Livelli A).
- E' indicato per tutti i pazienti con ictus e TIA un panel di esami ematici (Tabella 3, Tabella 5).
- E' indicato che tutti i pazienti con ictus acuto e TIA vengano sottoposti ad un ECG a 12 derivazioni. Inoltre è raccomandata una monitoraggio cardiaca continua in pazienti con ictus e TIA (Classe I, Livello A)

- E' indicato che in pazienti con ictus a TIA dopo la fase acuta sia eseguito un ECG-Holter, quando si sospetta un'aritmia e non è possibile trovare altre cause di ictus (**Classe I, Livello A**).
- E' indicato ecocardiogramma in pazienti selezionati (**Classe III, Livello B**).

#### Valutazione cardiologica

Le anomalie cardiache ed elettrocardiografiche sono frequenti in pazienti con ictus [193]. In particolare, un QTc prolungato, slivellamento del tratto ST e inversione delle onde T sono prevalenti in pazienti con ictus, specialmente quando è coinvolta la corteccia insulare [194, 195]. Per questo motivo, tutti i pazienti con ictus acuto e TIA devono eseguire un'ECG a 12 derivazioni.

La monitorizzazione cardiaca dovrebbe essere condotta routinariamente dopo un evento cerebrovascolare acuto per screenare una grave aritmia cardiaca. Non è stato ancora chiarito se la monitorizzazione cardiaca continua a letto del malato è equivalente all'Holter per la diagnosi di fibrillazione atriale (FA). Il monitoraggio Holter è superiore all'ECG di routine per la diagnosi di FA in pazienti con ritmo sinusale dove si sospetta un ictus tromboembolico [196]; tuttavia, ECG a 12 derivazioni seriati possono essere sufficienti per diagnosticare FA di nuova insorgenza all'interno di una stroke unit [197]. Una recente revisione sistematica ha evidenziato che la FA di nuova insorgenza è stata diagnosticata in 4.6% dei pazienti con ictus ischemico recente o TIA, indipendentemente dall'ECG basale e dall'esame clinico [198]. Una monitorizzazione prolungata, una registrazione prolungata degli eventi e limitare l'Holter a pazienti non lacunari, potrebbero migliorare la scoperta di FA. [199].

L'ecocardiogramma può scoprire cause potenziali diverse di ictus [200], ma ci sono controversie sull'indicazione e per il tipo di ecocardiografia in pazienti con ictus e TIA. L'ecocardiogramma transesofageo (ETE) è stato dichiarato superiore a quello transtoracico (EET) per la scoperta di fonti cardiache potenzialmente emboligene [201], indipendentemente dall'età [202].

L' Ecocardiogramma è particolarmente indicato in pazienti con:

- evidenza di malattia cardiaca, anamnestica, obbiettiva e all'ECG.
- sospetta fonte cardiaca di emboli cardiaci (p.e. infarti in territori cerebrali e sistemici multipli).
- sospetta malattia aortica
- sospetta embolia paradossa
- non altre cause di ictus identificabili

L'ETT è sufficiente per la valutazione dei trombi murali, particolarmente all'apice del ventricolo; questa tecnica ha una sensibilità e specificità maggiore del 90% per trombi ventricolari dopo infarto del miocardio [203]. L'ETE è superiore per la valutazione dell'arco aortico, atrio sinistro e setto [200]. Questo esame permette una stratificazione del rischio per ulteriori eventi tromboembolici in pazienti con FA [204].

Il ruolo della TC e RM cardiaca per la diagnosi di fonti emboligene in pazienti con ictus non è stato valutato in modo sistematico.

### **Esami ematici**

Gli esami ematici necessari all'ammissione in urgenza sono elencati in tabella 3. I test successivi dipendono dal tipo di ictus e dall'eziologia sospetta (Tabella 5).

## **Prevenzione primaria**

Lo scopo della prevenzione primaria è di ridurre il rischio di ictus in pazienti asintomatici. Il rischio relativo (RR), rischio assoluto (AR), odds ratio (OR), i numeri di pazienti da trattare per anno di trattamento (NNT) per evitare un evento vascolare maggiore l'anno, i numeri di pazienti da trattare per causare una complicazione maggiore (NNH), sono indicati nelle tabelle 6-8.

## **Gestione dei fattori di rischio vascolare**

### **Raccomandazioni**

- La pressione arteriosa deve essere controllata regolarmente. E' indicato che l'ipertensione sia gestita con modificazioni dello stile di vita e una farmacoterapia individuale (**Classe I, Livello A**) puntando a valori normali di 120/80 mmHg (**Classe IV, GCP**). Per pazienti con pressione borderline (120-139/80-90 mmHg) con scompenso cardiaco, IMA, diabete, o insufficienza renale cronica la terapia anti-ipertensiva è indicata (**Classe I, Livello A**)
- La glicemia dovrebbe essere controllata regolarmente. E' indicato che il diabete sia gestito con modificazioni dello stile di vita e una farmacoterapia individuale (Classe IV, Livello C). In pazienti diabetici, l'ipertensione dovrebbe essere trattata aggressivamente cercando di raggiungere livelli al di sotto di 130/80 mmHg (Classe IV, Livello C). Ove possibile, si dovrebbe includere un farmaco inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un farmaco antagonista del recettore dell'angiotensina. (Classe I, Livello A)
- La colesterolemia dovrebbe essere controllata regolarmente. E' indicato che livelli alti di colesterolo (p.e. 150 mg/dl; 3.9 mmol/l) siano gestiti con modificazioni dello stile di vita (Classe IV, Livello C) ed con una statina (Classe I, Livello A)
- E' indicata l'astensione dal fumo di sigaretta (**Classe III, Livello B**)
- E' indicato scoraggiare l'uso smodato di alcolici (**Classe III, Livello B**).
- E' indicata un'attività fisica regolare (**Classe III, Livello B**)

- E' indicata una dieta a basso contenuto di sale e acidi grassi saturi, e un consumo elevato di frutta e verdura (Classe III, Livello B).
- E' indicato che soggetti con un indice di massa corporea elevato inizino una dieta ipocalorica. **(Classe III, Livello B)**.
- Integratori vitaminici antiossidanti non sono indicati. **(Classe I, Livello A)**
- Terapia ormonale sostitutiva non è indicata per la prevenzione primaria dell'ictus. **(Classe I, Livello A)**

Uno stile di vita sano, che consiste nell'astensione dal fumo di sigaretta, indice di massa corporea basso, consumo di alcolici moderato, esercizio fisico regolare e una dieta sana, è associato ad una riduzione di rischio per l'ictus ischemico (RR 0.29; 95% CI 0.14-0.63) [205].

### **Ipertensione arteriosa**

Una pressione arteriosa (PA) elevata (> 120/80 mmHg) è fortemente e direttamente associata ad una maggiore mortalità vascolare e complessiva, senza che vi sia un'evidenza di valore soglia minimo [206]. Abbassando la PA si riduce sostanzialmente il rischio di ictus e malattia coronarica. Questo dipende soprattutto dal grado di riduzione [207-209]. La PA dovrebbe essere abbassata a 140/85 mmHg o più bassa [210], la terapia anti-ipertensiva dovrebbe essere più aggressiva in pazienti diabetici (vedi sotto) [211]. Una combinazione di due o più farmaci anti-ipertensivi è spesso necessaria per raggiungere questi obiettivi.

La maggior parte degli studi che confrontano diversi farmaci antiipertensivi non suggerisce che un tipo sia superiore all'altro [207, 208, 212]. Tuttavia, lo studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) ha evidenziato che Losartan era superiore all'Atenololo in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra (NNT per prevenire un ictus 270) [213, 214]. Analogamente lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) ha messo in evidenza che il Clortalidone era più efficace dell'Amlodipina e Lisinopril [215]. I beta-bloccanti possono essere ancora considerati un'opzione per il trattamento iniziale o successivo [210]. In soggetti anziani, il controllo dell'ipertensione sistolica isolata (pressione sistolica >140 mmHg e diastolica

<90 mmHg) è vantaggioso [208, 216].

#### Diabete Mellito

Non c'è evidenza che migliorando il controllo glicemico si riduca l'ictus [217]. In pazienti diabetici la pressione arteriosa dovrebbe essere abbassata a meno di 130/80 mmHg [211]. Il trattamento con statine nei pazienti diabetici riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, incluso l'ictus [218-220].

#### Iperlipidemia

In una revisione di 26 studi con statine (95,000 pazienti), l'incidenza di ictus era ridotta dal 3.4% al 2.7% [221]. Questo era dovuto soprattutto alla riduzione di ictus non fatale dal 2.7% al 2.1%. La revisione include il trial "Heart Protection Study" che era in parte di prevenzione secondaria [222]. Tuttavia, questo studio ha evidenziato un eccesso di miopatie in 1 su 10,000 pazienti trattati per anno [222]. Non ci sono dati che suggeriscano che le statine prevengono l'ictus in pazienti con colesterolo LDL inferiore a 150 mg/dl (3.9 mmol/l).

#### Fumo di sigaretta

Studi osservazionali hanno dimostrato che il fumo di sigaretta è un fattore di rischio indipendente per l'ictus ischemico [223] sia per l'uomo che la donna [224-228]. Anche il fumo passivo potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di ictus [229]. Una meta-analisi ha dimostrato che il fumo raddoppia il rischio di ictus ischemico [230]. I soggetti che smettono di fumare riducono il rischio del 50% [225]. Proibire il fumo in tutti gli ambienti di lavoro porterebbe un considerevole beneficio economico e sanitario [231].

#### Consumo di alcol

Forti consumatori di alcool (>60 g/die) hanno un rischio aumentato di ictus ischemico (RR 1.69; 95% CI 1.34-2.15) ed emorragico (RR 2.18; 95% CI 1.48-3.20). Al contrario, un consumo leggero (<12 g/die) è associato con una riduzione del rischio di tutti gli ictus (RR 0.83; 95% CI 0.75-0.91) e di quello ischemico (RR 0.80; 95% CI 0.67-0.96), e un consumo moderato (12-24 g/die) è associato con una riduzione del rischio di ictus ischemico. (RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) [232]. Il consumo di vino rosso è associato con una maggiore riduzione del rischio confrontato ad altre



bevande [233]. La pressione arteriosa sembra essere un importante intermediario nel rapporto tra consumo alcolico ed ictus [234].

#### Attività fisica

In una meta-analisi di studi di coorte e di studi caso-controllo, gli individui fisicamente attivi hanno un rischio minore di ictus o morte rispetto a quelli meno attivi (RR 0.73; 95% CI 0.67-0.79). Anche gli individui moderatamente attivi, hanno un rischio minore di ictus, rispetto a quelli inattivi (RR 0.80; 95% CI 0.74-0.86) [235]. Questa associazione è mediata in parte attraverso gli effetti benefici sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa, sulla colesterolemia e sulla tolleranza glucidica. L'attività fisica del tempo libero (2 a 5 ore a settimana) è indipendentemente associata ad una ridotta gravità dell'ictus ischemico all'ammissione e ad un migliore esito clinico a breve termine [236].

#### Dieta

##### ***Frutta, verdure e consumo di pesce***

In studi osservazionali, un consumo elevato di frutta e verdure era associato ad un rischio di ictus ridotto paragonato ad un consumo più basso (RR 0.96 per ogni incremento di 2 porzioni/die; 95% CI 0.93-1.00) [237]. Il rischio di ictus ischemico era minore nelle persone che consumavano pesce almeno una volta al mese (RR 0.69; 95% CI 0.48-0.99) [238]. Il consumo di grano intero era associato ad una riduzione delle malattie cardiovascolari (OR 0.79; 95% CI 0.73-0.85) ma non ictus [239]. Il consumo di calcio dai prodotti derivati del latte era associato ad una minore mortalità per ictus nella popolazione giapponese [240]. Tuttavia in un altro studio, non c'era interazione tra consumo di grasso o colesterolo e rischio di ictus nell'uomo [241].

In uno studio randomizzato controllato su donne, gli interventi dietetici non hanno ridotto l'incidenza degli eventi coronarici e di ictus nonostante vi sia stata una riduzione del 8.2% dell'introito di grasso ed un aumentato consumo di verdure, frutta e grano [242].

##### ***Peso corporeo***

Un alto indice di massa corporea (BMI 25) è associato ad un rischio aumentato di

ictus negli uomini [243] e nelle donne [244], principalmente mediato da ipertensione arteriosa concomitante e diabete. L'adiposità addominale è un fattore di rischio per gli uomini ma non per le donne [245]. Sebbene la perdita di peso riduca la pressione arteriosa [246], non riduce il rischio di ictus [247].

### ***Vitamine***

Un basso consumo di vitamina D è associato ad un aumentato rischio di ictus [248], anche se il supplemento con calcio e vitamina D non riduce il rischio di ictus [249]. Supplementi con tocoferolo e beta carotene non riducono il rischio di ictus [250]. Una meta-analisi su studi fatti sull'integrazione alimentare di vitamina E ha evidenziato una mortalità aumentata se utilizzata ad alti dosaggi ( $\geq 400$  IU/d) [251].

Un'omocisteinemia elevata è associata ad un aumentato rischio di ictus (OR 1.19; 95% CI 1.05 – 1.31) [252]. Da quando la FDA ha approvato la possibilità di arricchire i prodotti a base di grano con acido folico, vi è stata una riduzione della mortalità per ictus [253]. In una meta-analisi si è concluso che l'integrazione con acido folico poteva ridurre il rischio di ictus (RR 0.82; 95% CI 0.68-1.00) [254]; ma il beneficio era maggiore in trial che utilizzavano il trattamento a lungo termine e nei paesi dove il grano non è stato arricchito

### ***Terapia ormonale sostitutiva post-menopausa***

L'incidenza di ictus cresce rapidamente nella donna dopo la menopausa. Tuttavia, in un'analisi basata su un follow-up di 16 anni su 59,337 donne in fase post-menopausa che partecipavano al "Nurses' Health Study", si è riscontrata solo un'associazione debole tra ictus e terapia ormonale sostitutiva [255]. Secondo il trial HERS II, la terapia ormonale sostitutiva in donne sane è associata ad un aumentato rischio di ictus ischemico [256]. Una revisione sistematica della Cochrane [257] ha evidenziato che la terapia ormonale sostitutiva è associata ad un rischio maggiore di ictus (RR 1.44; 95% CI 1.10-1.89). Un'analisi secondaria dello studio randomizzato-controllato "Women's Health Initiative" suggerisce che il rischio è aumentato solo nelle donne con uso prolungato di terapia ormonale sostitutiva ( $> 5$  anni; RR 1.32; 95% CI 1.12-1.56) [258, 259].

## **Terapia antitrombotica**

### **Raccomandazioni**

- E' indicata l'assunzione di basse dosi di aspirina in donne di 45 anni o più che non presentano un rischio aumentato di emorragia intracerebrale e che hanno una buona tolleranza gastro-intestinale; tuttavia l'effetto è molto limitato **(Classe I, Livello A)**.
- E' indicato che basse dosi di aspirina possano essere considerate nella profilassi primaria per l'infarto del miocardio nell'uomo; tuttavia questa non riduce il rischio di ictus ischemico **(Classe II, Livello A)**
- Farmaci antiaggreganti oltre all'aspirina non sono indicati nella prevenzione primaria dell'ictus **(Classe IV, GCP)**.
- L'aspirina potrebbe essere raccomandata in pazienti che presentano FA non-valvolare, che sono più giovani di 65 anni e senza fattori di rischio vascolari **(Classe I, Livello A)**.
- Se non controindicati, l'aspirina o un anticoagulante orale (international normalized ratio [INR] 2.0-3.0) sono indicati in pazienti con FA-non-valvolare tra 65-75 anni e senza fattori di rischio vascolare **(Classe I, Livello A)**.
- Se non controindicata, l'anticoagulazione orale (INR 2.0 3.0) è raccomandata in pazienti con FA non valvolare ed un'età >75, o più giovani ma con fattori di rischio come ipertensione, disfunzione ventricolare o diabete mellito **(Classe I, Livello A)**.
- E' indicato che a pazienti con FA che non possono ricevere anticoagulanti orali dovrebbe essere prescritta l'aspirina **(Classe I, Livello A)**.
- E' indicato che i pazienti con FA che hanno protesi valvolari meccaniche dovrebbero ricevere terapia anticoagulante a lungo termine con un INR basato sul tipo di protesi, ma non inferiore ad un INR 2-3 **(Classe II, Livello B)**
- E' indicata l'assunzione di aspirina a basse dosi in pazienti con stenosi carotidea asintomatica >50% per ridurre il loro rischio di eventi vascolari **(Classe II, Livello B)**

### Soggetti a basso rischio

Sei grandi trial randomizzati hanno valutato il beneficio dell'aspirina per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari (CV) in uomini e donne (47,293 con aspirina, 45,580 controlli) con un'età media 64.4 anni [260-265]. L'aspirina riduce gli eventi coronarici e cardiovascolari, ma non l'ictus, la mortalità CV, o tutte le cause di mortalità [266]. Nelle donne, l'aspirina riduce il rischio di ictus (OR 0.83; 95% CI 0.70-0.97) e ictus ischemico (OR 0.76; 95% CI 0.63-0.93) [267]. In un altro studio in 39,876 donne sane con 45 anni o più, l'aspirina riduce l'ictus (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99) e l'ictus ischemico (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.93), e causa un aumento non significativo di ictus emorragico per 10 anni e non riduce il rischio di IMA fatale e non, o di morte cardiovascolare [268].

Attualmente non ci sono dati disponibili su altri anti-aggreganti in prevenzione primaria in soggetti a basso rischio.

### Soggetti con fattori di rischio vascolari

Una revisione sistematica dei trial randomizzati che confrontano gli agenti antitrombotici con placebo in pazienti con ipertensione e nessuna malattia cardiovascolare, ha mostrato che l'aspirina non riduce l'ictus o gli eventi cardiovascolari complessivi [267]. Nello studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), la combinazione di aspirina e clopidogrel è risultata meno efficace dell'aspirina da sola, in un sottogruppo di pazienti con fattori di rischio multipli ma senza eventi ischemici [269].

### Placca ateromasica dei grossi vasi

Pazienti con malattia aterosclerotica dei grossi vasi hanno un aumentato rischio di IMA, ictus e morte cardiovascolare. L'aspirina riduce il rischio di IMA in pazienti con stenosi carotidea asintomatica [270], e riduce il rischio di ictus dopo endoarterectomia carotidea [271].

### Fibrillazione atriale

La FA è un fattore di rischio indipendente per l'ictus. Una meta-analisi di trial

randomizzati con un follow-up di almeno 3 mesi, ha mostrato che gli antiaggreganti riducono il rischio di ictus in pazienti con FA non-valvolare (RR 0.78; 95% CI 0.65-0.94) [272]. La warfarina (INR target: 2.0-3.0) è più efficace dell'aspirina nel ridurre il rischio di ictus (RR 0.36; 95% CI 0.26-0.51) [272]. Poiché il rischio di ictus in pazienti con FA varia notevolmente, è utile una stratificazione del rischio per valutare se questi pazienti devono ricevere anticoagulanti, antiaggreganti o niente [14]. L'anticoagulazione orale è più efficace nei pazienti con FA che hanno uno o più fattori di rischio, come precedenti embolie sistemiche, età superiore a 75 anni, ipertensione arteriosa o ridotta funzione ventricolare sinistra [14]. Nella meta-analisi descritta sopra, il rischio assoluto d'emorragia extracranica maggiore era inferiore alla riduzione assoluta di ictus [272]. Gli studi WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) [273] e BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [274] hanno dimostrato che la warfarina è sicuro e efficace in soggetti anziani. Lo studio ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) ha messo in evidenza che la combinazione di aspirina e clopidogrel era meno efficace della wafarina e presentava percentuali di emorragie simili [275].

Pazienti con protesi valvolari cardiache con o senza FA, dovrebbero ricevere anticoagulazione a lungo termine con un INR target basato sul tipo delle protesi (protesi biologiche: INR 2.0–3.0; protesi meccaniche: INR 3.0-4.0 [276].

### ***Chirurgia carotidea e angioplastica***

#### **Raccomandazioni**

- La chirurgia carotidea in soggetti asintomatici con stenosi carotidea significativa (NASCET 60-99%) non è indicata, eccetto che in quelli ad alto rischio (**Classe I, Livello C**).
- L'angioplastica carotidea con o senza stenting non è indicata in pazienti con stenosi asintomatica (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato che i pazienti dovrebbero ricevere l'aspirina prima e dopo l'intervento (**Classe I, Livello A**)

Nonostante gli studi della chirurgia carotidea abbiano concluso che l'intervento alla

carotide riduce l'incidenza dell'ictus ipsilaterale (RR 0.47-0.54) e di tutti gli ictus, il beneficio assoluto è limitato (approssimativamente 1% per anno) [277-279], mentre la percentuale dell'ictus perioperatorio è del 3%. La gestione medica è la più appropriata per la maggior parte dei soggetti asintomatici. Solo in centri con complicanze perioperatorie del 3% o meno, si dovrebbe considerare la chirurgia. Pazienti con rischio alto di ictus (uomini con una stenosi > 80% ed un'aspettativa di vita superiore ai cinque anni) possono beneficiare della chirurgia in centri appropriati [277, 279]. Tutte le stenosi dovrebbero essere valutate seguendo il metodo NASCET (stenosi distale) [280].

L'endarterectomia (TEA) è efficace nei pazienti più giovani e anziani, ma non porta alcun beneficio alle donne [277]. Pazienti con occlusione della carotide interna controlaterale non beneficiano delle TEA [281, 282]. Il rischio di ictus ipsilaterale aumenta con il grado di stenosi [281, 283]. La TEA è efficace indipendentemente dal grado della stenosi ipsilaterale sopra il 60-99% [277]. La TEA non presenta beneficio in pazienti asintomatici che hanno un'aspettativa di vita inferiore a 5 anni. L'aspirina non deve essere interrotta nei pazienti che si sottopongono all'intervento di TEA [284]. I pazienti dovrebbero essere seguiti dal medico referente dopo l'intervento. Non ci sono dati da trial randomizzati sul beneficio dell'angioplastica carotidea rispetto alla TEA in pazienti asintomatici [285].

## Prevenzione secondaria

### 1) *La gestione ottimale dei fattori di rischio vascolari*

#### **Raccomandazioni**

- E' indicato un controllo regolare della pressione arteriosa. E' indicato l'abbassamento della pressione arteriosa dopo la fase acuta, incluso nei pazienti normotesi (**Classe I, Livello A**).
- E' indicato un controllo regolare della glicemia. E' indicato che il diabete sia gestito con cambiamenti dello stile di vita e con farmacoterapia individualizzata (**Classe IV, GCP**).
- E' indicata nei pazienti con diabete di tipo 2 che non necessitano di insulina, la terapia con pioglitazone. (**Classe III, Livello B**)
- E' indicata terapia con statine in pazienti con ictus non cardioembolico (**Classe I, Livello A**)
- E' indicato scoraggiare il fumo di sigaretta (**Classe III, Livello C**).
- E' indicato scoraggiare il consumo pesante di alcolici (**Classe IV, GCP**).
- E' indicata un'attività fisica regolare (**Classe IV, GCP**).
- E' indicata una dieta a basso contenuto di sale, acidi grassi saturi, ricca di frutta e verdure e ricca di fibre (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato ai soggetti con massa corporea elevata di adottare una dieta dimagrante (**Classe IV, Livello C**).
- Gli integratori vitaminici non sono raccomandati (**Classe I, Livello A**).
- Non è indicata la terapia ormonale sostitutiva per la prevenzione secondaria dell'ictus (**Classe I, Livello A**).
- E' indicato trattare i disordini respiratori del sonno come l'apnea ostruttiva con ventilazione a pressione positiva continua (**Classe III, Livello GCP**).
- E' indicato considerare la chiusura endovascolare del PFO in pazienti con ictus criptogenetico con PFO ad alto rischio (**Classe IV, GCP**).

Una meta-analisi di sette trial randomizzati ha mostrato che i farmaci anti-ipertensivi riducono la recidiva di ischemia dopo ictus e TIA (RR 0.76; 95% CI 0.63-0.92) [286]. Quest'analisi include lo studio PATS (indapamide), HOPE (ramipril) e PROGRESS (perindopril, con o senza indapamide) [287-290]. Quindi, la PA dovrebbe essere abbassata e monitorizzata in modo indefinito dopo ictus e TIA. Il target pressorio assoluto e l'entità della riduzione non sono definiti e dovrebbero essere individualizzati. Comunque è stato osservato un beneficio con una riduzione media di circa 0/5 mmHg, ed un target normale che è stato definito <120/80 mmHg. [291]. Tuttavia, la pressione arteriosa non dovrebbe essere abbassata intensivamente in pazienti con sospetta ischemia emodinamica o in quelli con stenosi carotidea bilaterale. L'antagonista del recettore dell'angiotensina eprosartan sembra più efficace del calcioantagonista nitrendipina. [292].

#### Diabete mellito

In uno studio randomizzato prospettico, a doppio-cieco PROactive di 5,238 pazienti con diabete di tipo 2 ed un'anamnesi di malattia macrovascolare, è stato valutato il pioglitazone verso placebo. In pazienti con pregresso ictus (n=486 nel gruppo pioglitazone, n=498 nel gruppo placebo), vi era un beneficio nel gruppo trattato con pioglitazone per l'endpoint combinato di morte ed eventi vascolari maggiori (HR 0.78; 95% CI 0.60-1.02; P=0.067). Da un'analisi secondaria risulta che il pioglitazone riduce l'ictus fatale e non (HR 0.53; 95% CI 0.34-0.85; P=0.0085) e la morte cardiovascolare, IMA non fatale, o ictus non fatale (HR 0.72; 95% CI 0.52-1.00; P=0.0467) [293].

#### Iperlipidemia

Nello studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) la terapia con atorvastatina riduce la recidiva di ictus (HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99) [294], mentre nel trial Heart Protection Study la simvastatina riduce gli eventi vascolari in pazienti con pregresso ictus e riduce l'ictus in pazienti con altre malattie vascolari (RR 0.76) [222]. Nessun trial ha valutato l'efficacia in rapporto ai sottotipi di ictus, e nello studio SPARCL non sono stati inclusi pazienti con presunto ictus cardioembolico. [222, 294]. Il rischio di emorragia era leggermente aumentato in entrambi gli studi [222, 294]. La riduzione di rischio ottenuta con la terapia con statine è bassa (NNT 112-143 per 1/anno). La sospensione delle statine in fase acuta può



essere associata ad un aumentato rischio di morte e dipendenza [295].

Fumo di sigaretta

Non ci sono dati specifici per la prevenzione secondaria. Vedi prevenzione primaria.

Dieta

Sovrappeso

Non ci sono dati specifici per la prevenzione secondaria. Vedi prevenzione primaria.

La perdita di peso può essere di beneficio in quanto riduce la pressione arteriosa. [246].

### **Vitamine**

Da una meta-analisi si deduce che il Beta carotene aumenta il rischio di morte cardiovascolare sia nei trial di prevenzione primaria che secondaria (RR 1.10; 95% CI 1.03-1.17) [296]. L'integrazione con vitamina E non previene gli eventi vascolari[297]. Gli antiossidanti liposolubili possono addirittura aumentare la mortalità [298].

Le vitamine che riducono l'omocisteinemia (folati, B12, B6) non sembrano ridurre le recidive di ictus. Esse potrebbero addirittura aumentare gli eventi vascolari [299-302], ma ulteriori trial sono in corso [303].

### **Disordini respiratori durante il sonno**

Disordini respiratori durante il sonno rappresentano sia un fattore di rischio che una conseguenza dell'ictus. Sono inoltre legati ad un esito clinico peggiore a lungo termine e ad una aumentata mortalità a lungo termine [304]. Più del 50% dei pazienti con ictus hanno disordini respiratori durante il sonno, soprattutto in forma di apnea ostruttiva (OSAS). Questa può migliorare dopo l'ictus, ma necessita di terapia. La ventilazione a pressione positiva continua è il trattamento di prima scelta per l'OSAS. L'Ossigeno ed altre forme di ventilazione potrebbero essere utili in altre forme di disordini respiratori (p.e centrali) durante il sonno

### Patent foramen ovale

Diversi case report e studi caso controllo indicano un'associazione tra PFO e ictus criptogenetico sia in pazienti giovani che anziani [305, 306]. Due studi di popolazione che vanno nella stessa direzione non confermano questi risultati [307, 308]. In pazienti con PFO isolato il rischio globale di recidiva è basso. Tuttavia, se il PFO è abbinato con un aneurisma del setto atriale, una valvola di Eustachio, una rete di Chiari, o si evidenzia in pazienti che hanno presentato più di un ictus, il rischio di recidiva è sostanziale[309]. La chiusura endovascolare del PFO senza o con aneurisma del setto è fattibile[310] e potrebbe ridurre il rischio di ictus paragonato alla terapia medica [311]; tuttavia, mancano RCT per confermare questa ipotesi.

### Terapia sostitutiva ormonale post-menopausa

La terapia sostitutiva ormonale post-menopausa non protegge contro gli eventi vascolari ma aumenta addirittura la gravità dell'ictus [312].

### ***Terapia antitrombotica***

#### **Raccomandazioni**

- E' indicato che i pazienti con ictus ricevano terapia antitrombotica (**Classe I, Livello A**)
- E' indicato che i pazienti che non necessitano di anticoagulazione dovrebbero ricevere terapia anti-aggregante (**Classe I, Livello A**). Ove possibile dovrebbe essere somministrata aspirina più dipiridamolo o clopidogrel da solo. Alternativamente, aspirina o triflusal da soli, potrebbero essere utilizzati per la prevenzione secondaria (**Classe I, Livello A**)
- La combinazione di aspirina e clopidogrel non è indicata in pazienti con ictus ischemico recente, eccetto nei pazienti con specifiche indicazioni (p.e. angina instabile o IMA non-Q, stenting recente); il trattamento dovrebbe essere somministrato fino a 9 mesi dopo l'evento (**Classe I, Livello A**)
- E' indicato che i pazienti che hanno un ictus durante terapia anti-aggregante dovrebbero essere rivalutati per la patofisiologia ed i fattori di rischio (**Classe IV, GCP**)

- E' indicata l'anticoagulazione orale (INR 2.0–3.0) dopo ictus ischemico associato a FA (**Classe I, Livello A**). L'anticoagulazione orale non è raccomandata in pazienti con comorbidità come tendenza alle cadute, scarsa compliance, epilessia non controllata o emorragie gastro-intestinali (**Classe III, Livello C**). L'età avanzata da sola non è una controindicazione per l'anticoagulazione orale (**Classe I, Livello A**)
- E' indicato che pazienti con ictus cardioembolico non correlato a FA dovrebbero ricevere terapia anticoagulante (INR 2.0-3.0) se il rischio di recidiva è alto. (**Classe III, Livello C**)
- E' indicato che l'anticoagulazione orale non dovrebbe essere utilizzata dopo ictus non cardioembolico eccetto alcune situazioni specifiche come una placca dell'aorta, aneurisma fusiforme dell'arteria basilare, dissezioni carotidiche o PFO associato a trombosi degli arti inferiori (TVP) o aneurisma del setto interatriale (**Class IV, GCP**)
- E' indicato che la combinazione di aspirina e dipiridamolo debba essere somministrata se l'anticoagulazione orale è controindicata (**Classe IV, GCP**)

#### Terapia anti-aggregante

La terapia anti-aggregante, riduce gli eventi vascolari, inclusi IMA non-fatale, ictus non-fatale e morte vascolare in pazienti con pregresso ictus o TIA.(RR 0.78; 95% CI 0.76-0.80) [313].

#### **Aspirina**

L'aspirina riduce le recidive indipendentemente dalle dosi (50 a 1300 mg/d) [314-317], anche se le alte dosi (>150mg/day) aumentano gli eventi avversi. In pazienti con stenosi sintomatiche intracraniche l'aspirina è efficace quanto l'anticoagulante orale ma presenta meno complicanze emorragiche [318].

#### **Clopidogrel**

Il Clopidogrel è leggermente più efficace dell'aspirina nel prevenire gli eventi vascolari (RR 0.91; 95% CI 0.84-0.97) [319]. Potrebbe essere più efficace in pazienti ad alto rischio (p.e con pregresso ictus, malattia dei vasi periferici, malattia

coronarica sintomatica o diabete) [269].

### ***Dipiridamolo***

Il Dipiridamolo riduce la recidiva di ictus con efficacia simile a quella dell'aspirina [320].

### ***Triflusal***

Il Triflusal riduce la recidiva di ictus con efficacia simile a quella dell'aspirina ma con meno effetti avversi [321].

### ***Dipiridamolo più aspirina***

La combinazione di aspirina (38-300 mg/d) e dipiridamolo (200 mg a rilascio prolungato due volte al giorno) riduce il rischio di morte vascolare, ictus e IMA, paragonata ad aspirina da sola (RR 0.82; 95% CI 0.74-0.91) [320, 322]. Il Dipiridamolo può causare cefalea; comunque l'incidenza può essere ridotta aumentando gradualmente il dosaggio [323, 324].

### ***Clopidogrel più aspirina***

Paragonata a clopidogrel da solo, la combinazione di aspirina e clopidogrel non riduce il rischio di ictus ischemico, infarto del miocardio, morte vascolare o di nuova ospedalizzazione [325], mentre le emorragie maggiori a rischio per la vita sono aumentate. Similmente, nello studio CHARISMA la combinazione di aspirina e clopidogrel non riduceva il rischio di IMA, ictus o morte cardiovascolare paragonata ad aspirina da sola [269]. In pazienti che hanno un evento coronarico acuto entro 12 mesi, stenting cardiaco, la combinazione di clopidogrel e aspirina riduce il rischio di nuovi eventi vascolari [326].

### ***Anticoagulazione orale***

L'anticoagulazione orale dopo un ictus ischemico non-cardioembolico non è superiore all'aspirina, e causa più emorragie [327-329]. L'anticoagulazione orale (INR 2.0–3.0) riduce il rischio di recidiva in pazienti con FA non-valvolare (sia

permanente, cronica o parossistica ) [330] e con altre =patologie emboligene cardiache. La terapia anticoagulante orale dovrebbe essere assunta a lungo termine, o almeno per tre mesi dopo un ictus cardioembolico dovuto ad IMA [331]. Quando iniziare l'anticoagulazione orale è motivo di controversia. Dopo un TIA od un ictus minore si potrebbe iniziare immediatamente, ma dopo un ictus maggiore con un'infarto esteso alle neuroimmagini (p.e. più di terzo del territorio dell'ACM), si dovrebbe attendere per alcune settimane (p.e. 4). Tuttavia, la decisione deve essere individualizzata per ogni paziente.

In pazienti con FA e malattia coronarica stabile, l'aspirina non deve essere aggiunta alla terapia anticoagulante orale [332]. L'anticoagulazione orale potrebbe essere di vantaggio in pazienti con ateroma aortico [333], aneurisma fusiforme dell'arteria basilare [334] o dissecazione dei vasi cervicali [335]. Il trial ARCH, ancora in corso, confronta clopidogrel più aspirina con l'anticoagulazione orale nella prevenzione secondaria delle placche aterosclerotiche dell'arco aortico

#### Recidive vascolari durante terapia anti-aggregante

Il trattamento di pazienti con recidive vascolari durante terapia anti-aggregante rimane non chiaro. Cause alternative di ictus dovrebbero essere cercate ed una gestione più aggressiva dei fattori di rischio è obbligatoria in questi pazienti. Diverse strategie terapeutiche alternative potrebbero essere considerate: lasciare invariata la terapia in corso o passare ad un altro antiaggregante oppure ricorrere all'uso di anticoagulanti orali.

### ***Chirurgia e angioplastica***

#### **Raccomandazioni**

- E' indicata la TEA in pazienti con stenosi del 70–99% (**Classe I, Livello A**). La TEA dovrebbe essere eseguita solo in centri dove la percentuale di complicazioni perioperatorie (tutti gli ictus e morte) è inferiore al 6% (**Classe I, Livello A**)
- E' indicato che la TEA sia eseguita il più presto possibile dopo l'ultimo evento ischemico, teoricamente entro due settimane (**Classe II, Livello B**)
- La TEA potrebbe essere indicata in alcuni pazienti con stenosi del 50–69%:

uomini con segni emisferici recenti beneficiano più che altro (**Classe III, Livello C**). La TEA per la stenosi del 50–69% dovrebbe essere eseguita in centri con complicanze perioperatorie (tutti gli ictus e morte) inferiori al 3% (**Classe I, Livello A**)

- La TEA non è indicata in pazienti con stenosi inferiore al 50% (**Classe I, Livello A**)
- E' indicato che i pazienti rimangano con terapia antiaggregante prima e dopo l'intervento (**Classe I, Livello A**)
- L'angioplastica carotidea percutanea transluminale e/o stenting è raccomandata solo in pazienti selezionati (**Classe I, Livello A**). Questa dovrebbe essere limitata ai seguenti sottogruppi di pazienti con stenosi sintomatica severa: TEA controindicata, stenosi in sede non raggiungibile chirurgicamente, restenosi di TEA, stenosi post terapia radiante (**Classe IV, GCP**). I pazienti dovrebbero ricevere la terapia di combinazione clopidogrel e aspirina immediatamente prima e per almeno un mese dopo lo stenting (**Classe IV, GCP**)
- E' indicato che la terapia endovascolare possa essere presa in considerazione in pazienti con stenosi intracranica sintomatica (**Classe IV, GPC**)

#### Endarterectomia carotidea

La valutazione della stenosi dovrebbe essere fatta secondo il criterio NASCET. Sebbene l' ECST (European Carotid Surgery Trialists) e il NASCET utilizzano diversi metodi di misurazione, è possibile convertire la percentuale di stenosi da un metodo all'altro [336]. La TEA riduce il rischio di ictus disabilitante o morte (RR 0.52) in pazienti con stenosi ipsilaterale severa (70-99%) [280, 337, 338]. Anche i pazienti con stenosi meno severa (50-69%) potrebbero beneficiare della TEA [338]. La chirurgia è potenzialmente dannosa in pazienti con stenosi lieve o moderata (<50%) [338].

La TEA dovrebbe essere eseguita più presto possibile (teoricamente entro 2 settimane) dopo l'ultimo evento cerebrovascolare [339]. La procedura chirurgica è

importante nel prevenire l'ictus; il patch carotideo potrebbe ridurre il rischio di occlusione arteriosa perioperatoria e di restenosi [340].

Pazienti più anziani (>75 anni) senza importanti patologie d'organo o grave disfunzione cardiaca beneficiano della TEA [339]. Donne con stenosi sintomatiche severe (>70%) dovrebbero sottoporsi a TEA, mentre donne con stenosi più moderate dovrebbero essere trattate con la terapia medica [341]. Pazienti con amaurosis fugax, stenosi severa ed un alto profilo di rischio dovrebbero essere considerati per la TEA; quelli con amaurosis fugax e pochi fattori di rischio beneficiano maggiormente della terapia medica. Pazienti con stenosi lieve-moderata intracranica e stenosi severa extracranica dovrebbero essere considerati per la TEA.

Il beneficio della TEA è minore nei pazienti con infarto lacunare [342]. Pazienti con leucoaraiosi hanno un rischio perioperatorio aumentato [343]. L'occlusione della ICA controlaterale non è una controindicazione all'intervento ma comporta un rischio perioperatorio maggiore. Il beneficio della TEA nella near-occlusion è marginale

#### Angioplastica carotidea e stenting

Diversi trial hanno paragonato TEA e SAC nella prevenzione secondaria dell'ictus (Table 9) [344-347]. Lo studio SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) ha incluso 70% di pazienti asintomatici e per questo non può essere utilizzato nelle decisioni della prevenzione secondaria [346]. Nello studio CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) la maggioranza dei pazienti del gruppo endovascolare è stata sottoposta ad angioplastica, e solo il 26% è stato trattato con stent [347]. Due studi recenti hanno mostrato risultati diversi. Lo SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) ha fallito marginalmente nel provare la non-inferiorità del SAC rispetto alla TEA. Considerando l'endpoint di ictus ipsilaterale o morte fino a 30 giorni, la percentuale degli eventi era dopo 1,200 pazienti 6.8% per i pazienti con SAC e 6.3% per quelli trattati con TEA (differenza assoluta 0.5%; 95% CI -1.9% to +2.9%; P=0.09) [345]. Lo studio francese EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) è stato interrotto prematuramente dopo l'inclusione di 527 pazienti, per questioni di sicurezza e assenza di beneficio. Il RR di ictus di tutti i tipi e morte dopo

SAC era del 2,5% (95% CI 1.2-5.1) rispetto alla TEA [344]. Una recente meta-analisi di questi studi ha messo in evidenza rischio significativamente più alto di ictus di tutti i tipi e morte a 30 giorni nel SAC rispetto alla TEA (OR 1.41; 95% CI 1.07-1.87; P=0.016). Comunque, è stata trovata una significativa eterogeneità in quest'analisi (P=0.035) [348]. Dopo il periodo periprocedurale, si sono verificati pochi ictus ipsilaterali (Table 9).

Stenosi intracraniche e patologia vertebrale occusiva

### ***Anastomosi extra ed intracranica***

Anastomosi tra l'arteria temporale superficiale e l'arteria cerebrale media non prevengono l'ictus in pazienti con stenosi o occlusione dell'ACM o dell'ICA [349].

### ***Stenting delle stenosi intracraniche o vertebrali***

Pazienti con stenosi sintomatiche intracraniche  $\geq 50\%$  sono ad alto rischio di ictus recidivanti, sia nella circolazione anteriore che posteriore (12% dopo 1 anno e 15% dopo 2 anni nel territorio dell'arteria stenosata ) [318, 350]. Stenosi severe ( $\geq 70\%$ ) hanno un rischio maggiore rispetto a quelle moderate ( $50\% < 70\%$ ) [350]. Dopo stenting, recidive di ictus sono riportate dopo un anno in circa il 5-7% di pazienti con stenosi moderata o severa e in circa l'8% dopo 2 anni [351, 352]. Tuttavia, l'incidenza delle complicazioni dopo angioplastica o stenting raggiunge il 6% [353-355]. Nessun trial randomizzato e controllato ha valutato l'angioplastica, stenting o entrambi per stenosi intracraniche. Diversi studi non-randomizzati hanno mostrato una fattibilità e la sicurezza accettabile dello stenting intracranico, ma il rischio di restenosi è alto [355, 356]. Anche lo stenting del tratto extracranico dell'arteria vertebrale è tecnicamente fattibile con un rischio periprocedurale moderato come dimostrato nel trial SSYLVIA; ma si osserva un'alta percentuale di restenosi, specialmente all'origine dell'arteria. [356].



## Terapia Generale dell'Ictus

### Raccomandazioni

- Nei pazienti con deficit neurologico persistente e significativo, è indicato il monitoraggio dello stato neurologico, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della temperatura e della saturazione di ossigeno nelle prime 72 ore (**Classe IV, GCP**).
- La somministrazione di ossigeno è indicata qualora la saturazione di ossigeno scenda sotto il 95% (**Classe IV, GCP**).
- Il controllo regolare dell'equilibrio idro-elettrolitico è indicato nei pazienti con ictus grave o disturbi della deglutizione (**Classe IV, GCP**).
- L'utilizzo di soluzione salina allo 0,9% è indicato come fluidoterapia nelle prime 24 ore successive all'ictus (**Classe IV, GCP**).
- Non è indicato ridurre la pressione arteriosa di routine dopo un ictus acuto (**Classe IV, GCP**).
- E' indicata la riduzione cauta di una pressione arteriosa molto elevata (> 220/120 mmHg) su più misurazioni, in pazienti con grave insufficienza cardiaca, dissecazione aortica o encefalopatia ipertensiva (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato evitare bruschi abbassamenti della pressione arteriosa (**Classe II, Livello C**).
- E' indicato trattare con sostituti del plasma una pressione arteriosa bassa per ipovolemia o associata a peggioramento neurologico, nell'ictus acuto (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato il controllo dei livelli di glicemia (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato il trattamento con insulina dei livelli glicemici > 180 mg/dl (10 mmol/l) (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato trattare l'ipoglicemia grave [< 50 mg/dl (2.8 mmol/l)] con destrosio endovenoso o infusione di glucosio al 10-20% (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato ricercare attivamente un focolaio infettivo in presenza di ipertermia (temperatura > 37,5°C) (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato trattare l'ipertermia con paracetamolo e impacchi freddi (**Classe III, Livello C**).
- La profilassi antibiotica non è indicata nei pazienti immunocompetenti (**Classe II, Livello C**).

Il termine 'terapia generale' si riferisce alle strategie terapeutiche atte a stabilizzare lo stato critico dei pazienti in modo da controllare i problemi sistemici che potrebbero alterare il recupero dell'ictus; il trattamento di tali problemi è parte centrale del recupero dopo un ictus [2,106]. Il trattamento generale comprende le terapie cardio-respiratorie, il mantenimento dell'equilibrio idro-elettrolitico, il controllo della pressione arteriosa, la prevenzione e il trattamento di patologie come crisi epilettiche, tromboembolismo venoso, disfagia, polmonite ab ingestis, altre infezioni o piaghe da decubito, e qualche volta il trattamento dell'ipertensione intracranica. Tuttavia, molti aspetti del trattamento generale dell'ictus non sono stati adeguatamente valutati da studi randomizzati.

E' pratica comune controllare attivamente lo stato neurologico e le funzioni vitali fisiologiche come pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione dell'ossigeno, glicemia e temperatura. Lo stato neurologico può essere controllato utilizzando scale neurologiche convalidate come la NIH Stroke Scale [104] o la Scandinavian Stroke Scale [357]. Esiste una debole evidenza diretta, proveniente da studi clinici randomizzati, che indica con quale intensità eseguire le valutazioni neurologiche, ma dagli studi condotti sulle Stroke Unit [119] risulta pratica comune effettuare almeno un esame neurologico ogni 4 ore durante le prime 72 ore dopo l'ictus. Gli studi clinici che usano il monitoraggio continuo [358,359] suggeriscono l'efficacia di un monitoraggio continuo intensivo per individuare le complicanze e ridurre la durata di ricovero, ma gli effetti sull'esito clinico non sono concludenti. In pratica, un monitoraggio più intensivo è spesso proposto a sottogruppi di pazienti come quelli con alterazione della coscienza, deficit neurologico in progressione o storia di cardiopatia o patologia respiratoria. Un monitoraggio stretto è anche necessario nelle prime 24 ore successive a una trombolisi. Procedure di monitoraggio più invasive, come il catetere venoso centrale o il monitoraggio della pressione intracranica, sono utilizzate unicamente in gruppi di pazienti molto selezionati.

### **Funzionalità polmonare e protezione delle vie aeree**

Una funzionalità respiratoria normale con adeguata ossigenazione sanguigna è ritenuta importante nella fase acuta dell'ictus per preservare il tessuto cerebrale ischemico. Tuttavia, non esistono evidenze convincenti sull'efficacia dell'apporto di ossigeno a basso flusso a tutti i pazienti con ictus [360]. La diagnosi e il trattamento dell'ipossia sono ritenuti importanti nei soggetti con ictus esteso del tronco cerebrale o emisferico, crisi epilettiche o complicanze come polmonite, insufficienza cardiaca, embolia polmonare, o ri-acutizzazione di una BPCO. L'ossigenazione sanguigna è solitamente migliorata dalla somministrazione di 2-4 litri di ossigeno mediante sondino nasale. La ventilazione può essere necessaria nei pazienti con funzioni respiratorie molto compromesse. Tuttavia, prima di ricorrerci, bisogna tenere in considerazione la prognosi generale, le condizioni mediche concomitanti e i desideri espressi precedentemente dal paziente.

### **Terapie cardiologiche**

Le aritmie cardiache, in particolare la FA, sono relativamente comuni dopo un ictus, e anche l'insufficienza cardiaca, l'infarto del miocardio e la morte improvvisa sono riconosciuti come complicanze [361,362]. Un numero non trascurabile di pazienti con ictus presenta un rialzo della troponina indicativo di danno miocardico [363]. Ogni paziente con ictus deve essere sottoposto a un ECG basale. Il monitoraggio cardiaco deve essere effettuato alla ricerca di FA. Ottimizzare la gittata cardiaca mantenendo elevata la pressione arteriosa e normale la frequenza cardiaca è una componente standard del trattamento dell'ictus. L'uso di farmaci inotropi non è abituale, ma la somministrazione di fluidi è spesso usata per correggere l'ipovolemia. Un aumento della gittata cardiaca può accrescere la perfusione cerebrale. Il ripristino di un ritmo cardiaco normale con farmaci, cardioversione o pacemaker può essere necessario.

### **Fluidoterapia**

La disidratazione spesso riscontrata nei pazienti con ictus all'ammissione in ospedale è associata a un esito clinico negativo. [364]. Benché le evidenze cliniche siano limitate, la somministrazione di liquidi per via endovenosa è frequentemente considerata parte del trattamento generale dell'ictus acuto, in particolare nei pazienti a rischio di disidratazione a causa di una alterazione dello stato di coscienza o di

disturbi della deglutizione. L'esperienza nel trattamento dell'iperglicemia conferma la necessita di evitare la somministrazione di destrosio nella fase precoce dell'ictus [365]. Fluidoterapie più specifiche come l'emodiluizione non sono state associate a nessun miglioramento dell'esito dell'ictus [366].

### **Gestione della pressione arteriosa**

Il monitoraggio e il trattamento della pressione arteriosa rappresentano un argomento controverso della terapia dell'ictus. I pazienti con livelli più elevati o più bassi di pressione arteriosa nelle prime 24 ore dopo un ictus sono maggiormente a rischio di peggioramento neurologico precoce e di esito clinico peggiore [367]. All'esordio dell'ictus, il riscontro di una pressione arteriosa bassa o normale-bassa è insolita [368], e potrebbe essere dovuto a un infarto cerebrale esteso, un'insufficienza cardiaca, un'ischemia, un'ipovolemia o una sepsi. Di solito, la pressione arteriosa può essere aumentata mediante adeguata reidratazione con soluzione salina; i pazienti con bassa gittata cardiaca potrebbero occasionalmente necessitare di supporto inotropo. Tuttavia, finora, gli studi clinici di aumento attivo della pressione arteriosa nell'ictus acuto hanno dato risultati inconcludenti.

Una revisione sistematica che ha preso in considerazione molti agenti in grado di modificare la pressione arteriosa non ha fornito evidenze convincenti circa la loro eventuale influenza sull'esito clinico dei pazienti con ictus [369]. Piccoli studi che hanno utilizzato marcatori surrogati del flusso cerebrale sanguigno come la SPECT hanno indicato che né il perindopril né il losartan abbassano il flusso sanguigno cerebrale quando somministrati entro 2-7 giorni dall'esordio dell'ictus [370]. Vari studi in corso stanno valutando se la pressione arteriosa possa essere abbassata dopo un ictus acuto, e se la somministrazione della terapia antipertensiva debba essere proseguita o interrotta nei primi giorni dopo un ictus [371,372]. In assenza di evidenze attendibili provenienti da studi randomizzati, molti clinici hanno sviluppato protocolli per il trattamento della pressione arteriosa estremamente elevata. In alcuni centri, è routine intraprendere con cautela una riduzione della pressione arteriosa quando i livelli superano 220 mmHg di sistolica e 120 mmHg di diastolica. Tuttavia, in molti altri centri, la riduzione della pressione arteriosa viene considerata soltanto in presenza di grave insufficienza cardiaca, insufficienza renale acuta, dissecazione

aortica, o ipertensione maligna. Nei pazienti sottoposti a trombolisi, è pratica comune impedire alla pressione arteriosa sistolica di superare 185 mmHg.

L'uso di nifedipina sublinguale va evitato in ragione del rischio di riduzione repentina della pressione arteriosa [373]. Il labetalolo o l'urapidil per via endovenosa sono spesso utilizzati in Nord America. Talvolta è raccomandato il nitroprussiato di sodio.

### **Trattamento della glicemia**

Una iperglicemia si verifica nel 60% dei pazienti senza diabete conosciuto [374,375]. Dopo un ictus acuto, l'iperglicemia è associata a infarti di maggiori dimensioni e con interessamento corticale, e a uno scarso esito funzionale [376-378]. Esistono evidenze limitate su come la riduzione attiva della glicemia nell'ictus acuto ischemico migliori l'esito dei pazienti. Lo studio randomizzato più ampio effettuato con infusione di insulina, glucosio e potassio per abbassare la glicemia [365], non ha rilevato nessuna differenza nella mortalità o nell'esito funzionale nei pazienti con iperglicemia lieve-moderata [mediana 137 mg/dl (7,6 mmol/l)], rispetto all'infusione standard di soluzione salina. Inoltre, il trattamento è stato associato a un eccessivo carico di lavoro e a episodi di ipoglicemia. Attualmente, l'uso routinario di infusione di insulina in pazienti con iperglicemia moderata non è indicato. Tuttavia, nelle Stroke Unit, è pratica comune abbassare i livelli glicemici superiori a 180 mg/dl (10 mmol/l) [119]. L'uso di soluzione salina per via endovenosa e l'impedimento dell'uso di soluzione glucosata nelle prime 24 ore dopo l'ictus è pratica comune, e sembra ridurre la glicemia [365].

L'ipoglicemia [ $< 50$  mg/dl [2,8 mmol/l)] può mimare un infarto ischemico acuto e deve essere corretta con boli endovenosi di destrosio o infusione di glucosio al 10-20% [379].

### **Controllo della temperatura corporea**

Nell'ictus sperimentale, l'ipertermia è associata a un aumento della dimensione dell'infarto e a uno scarso esito [380]. L'aumento della temperatura può essere di origine centrale oppure il risultato di una infezione intercorrente, ed è associato con un peggiore esito clinico [381-383]. Una temperatura corporea elevata deve indurre alla ricerca di un focolaio infettivo ad al suo trattamento quando occorre. Studi con

farmaci antipiretici hanno dato risultati non conclusivi, ma il trattamento dell'ipertermia ( $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ) con paracetamolo è pratica comune nei pazienti con ictus.

## Trattamento specifico

### Raccomandazioni

- La somministrazione di rtPA (0,9 mg/kg di peso corporeo, dose massima 90 mg), con il 10% della dose somministrato in bolo seguito da una infusione di un'ora, è indicata entro 3 ore dall'esordio di un ictus ischemico (**Classe I, Livello A**).
- Il rtPA per via endovenosa potrebbe essere benefico nell'ictus ischemico anche oltre 3 ore dopo l'esordio (**Classe I, Livello B**), ma non è indicato nella pratica clinica di routine.
- Il ricorso a criteri basati su neuroimmagini multimodali potrebbe essere utile nella selezione dei pazienti per la trombolisi, ma non è indicato nella pratica clinica di routine (**Classe III, Livello C**).
- E' indicato abbassare la pressione arteriosa quando raggiunge o supera 185/110 mmHg prima della trombolisi (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato l'utilizzo di rtPA per via endovenosa nei pazienti con crisi epilettiche, se il deficit neurologico è legato all'ischemia cerebrale acuta (**Classe IV, GCP**).
- E' indicato somministrare il rtPA endovenoso in pazienti selezionati di meno di 18 anni o ultraottantenni, anche se non fa parte delle indicazioni attuali in Europa (**Classe III, Livello C**).
- Il trattamento intra-arterioso dell'occlusione acuta dell'ACM entro una finestra terapeutica di 6 ore è un'opzione terapeutica (**Classe II, Livello B**).
- La trombolisi intra-arteriosa è indicata nell'occlusione dell'arteria basilare in pazienti selezionati (**Classe III, Livello B**). In caso di occlusione basilare, la trombolisi endovenosa è una valida alternativa anche dopo le 3 ore (**Classe III, Livello B**).
- Il trattamento con aspirina (160-325 mg in dose di carico) è indicato entro 48 ore dall'ictus ischemico (**Classe I, Livello A**).
- La terapia antitrombotica non è indicata nelle prime 24 ore dopo un ictus, se è prevista o viene eseguita una trombolisi (**Classe IV, GCP**).

- L'uso di altri agenti antiaggreganti (da soli o combinati) non è indicato nell'ictus ischemico acuto (**Classe III, livello C**).
- La somministrazione di inibitori della glicoproteina IIb-IIIa non è indicata (**Classe I, Livello A**).
- La somministrazione precoce di eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o eparinoidi non è indicata nel trattamento dei pazienti con ictus ischemico acuto (**Classe I, Livello A**).
- Attualmente, non è indicato trattare i pazienti con ictus ischemico acuto con farmaci neuroprotettivi (**Classe I, Livello A**).

### ***Terapia trombolitica***

#### **Attivatore tessutale del plasminogeno endovenoso**

La terapia trombolitica con rtPA (0,9 mg/kg di peso corporeo, dose massima 90 mg), somministrata entro 3 ore dall'esordio dell'ictus, migliora significativamente l'esito nei pazienti con ictus ischemico acuto [126]: il NNT per ottenere un esito clinico favorevole a 3 mesi è 7. Tuttavia, gli studi European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) e ECASS II non hanno mostrato una superiorità statisticamente significativa del rtPA per gli endpoints primari con il trattamento somministrato entro 6 ore [384,385]. Gli studi con rtPA, che globalmente hanno coinvolto 2.889 pazienti, hanno evidenziato una riduzione significativa del numero di pazienti deceduti o dipendenti (OR 0,83; IC 95% 0,73-0,94) [386]. Un'analisi combinata dei dati individuali degli studi con rtPA ha indicato che, anche entro 3 ore, più il trattamento è precoce, migliore è l'esito (0-90 minuti: OR 2,11; IC 95% 1,33-3,55; 90-180 minuti: OR 1,69; IC 95% 1,09-2,62) [387]. Questa analisi suggerisce un beneficio fino a 4,5 ore. Studi in corso (ECASS III, IST-3) stanno ulteriormente valutando i benefici del rtPA oltre le 3 ore.

Lo studio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) ha mostrato che l'estensione del danno ischemico precoce (valutata mediante punteggio ASPECT) non ha nessun effetto sulla risposta al trattamento entro 3 ore [388]. Tuttavia, l'Agenzia Europea per l'approvazione dei farmaci non approva il trattamento con rtPA di pazienti con ictus grave (NIHSS  $\geq$  25), danni ischemici estesi sulla TC o età superiore a 80 anni (a differenza dell'Agenzia statunitense). Ciononostante, studi osservazionali suggeriscono che il rtPA somministrato entro 3 ore dall'esordio non è



dannoso ed è efficace nei pazienti ultraottantenni [389-391], ma dati ulteriori sono necessari. L'effetto del sesso sulla risposta al rtPA è incerto [392].

La terapia trombolitica appare non pericolosa ed efficace in vari tipi di ospedali, qualora la diagnosi venga fatta da un medico con esperienza nel campo dell'ictus cerebrale e che la TC cerebrale sia refertata da un medico esperto [393-395]. Ogniqualevolta è possibile, i rischi e benefici del rtPA vanno discussi con il paziente e i suoi familiari prima di iniziare il trattamento.

La pressione arteriosa deve essere mantenuta inferiore a 185/110 mmHg prima della trombolisi e nelle 24 ore che seguono il trattamento. E' necessario trattare una pressione arteriosa elevata [126]. Le violazioni di protocollo sono associate ad una mortalità superiore [396,397].

La somministrazione di ultrasuoni transcranici continui è stata associata a un aumentato tasso di ricanalizzazione precoce dopo rtPA in un piccolo studio randomizzato [398]; questo effetto potrebbe essere agevolato dalla somministrazione di microbolle [399]. Tuttavia, uno studio clinico randomizzato è stato recentemente interrotto per motivi non ancora noti.

Il rtPA per via endovenosa potrebbe essere benefico anche nell'ictus ischemico acuto oltre 3 ore dopo l'esordio, ma non è indicato nella routine. L'uso di criteri basati su neuroimmagini multimodali potrebbe essere utile nella selezione dei pazienti. Alcuni grandi studi osservazionali suggeriscono una migliore sicurezza e forse anche una maggiore efficacia del rtPA endovenoso nei pazienti trattati dopo 3 ore dall'esordio utilizzando per la selezione criteri radiologici [131,160,400,401]. Tuttavia, i dati disponibili sul mismatch, definito da TC o RM multimodale, sono troppo limitati per guidare la trombolisi nella pratica (vedi anche il capitolo sulle neuroimmagini) [153].

I pazienti affetti da crisi epilettiche all'esordio dell'ictus sono stati esclusi dagli studi di trombolisi in ragione del rischio di confusione con la paralisi postcritica di Todd. Serie di casi hanno suggerito che la trombolisi possa essere utilizzata in questi pazienti quando ci sono evidenze che si tratti veramente di un ictus ischemico acuto.

Analisi post-hoc hanno identificato i seguenti potenziali fattori associati a un aumentato rischio di sanguinamento intracerebrale dopo somministrazione di rtPA:

- iperglicemia
- storia di diabete mellito
- gravità dei sintomi all'esordio
- età avanzata
- maggior intervallo di tempo tra esordio dei sintomi e trattamento
- pregresso uso di aspirina
- storia di cardiopatia congestizia
- bassa attività dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno
- violazioni del protocollo NINDS.

Tuttavia, nessuno di questi fattori annulla gli effetti benefici globali del rtPA.

### **Altri trombolitici endovenosi**

La streptokinasi endovenosa è stata associata a un rischio non accettabile di emorragia e morte [403,404]. Il desmotoplasma endovenoso somministrato tra 3 e 9 ore dall'esordio dell'ictus ischemico acuto in pazienti selezionati in base al mismatch diffusione/perfusione è stato associato a un tasso superiore di riperfusione e a un miglior esito clinico, rispetto al placebo, in due piccoli studi randomizzati controllati (RCT) [405,406]. Questi risultati non sono stati confermati dallo studio di fase III DIAS (Desmotoplasma in Acute Ischemic Stroke), ma questo farmaco sarà ulteriormente valutato.

### **Trombolisi intra-arteriosa e combinata (EV + IA)**

Il trattamento trombolitico intra-arterioso con pro-urokinasi (PUK) entro 6 ore da un'occlusione prossimale dell'ACM è stato associato a un esito significativamente migliore nello studio PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154]. Altri RCT più piccoli con PUK (PROACT I) o urokinasi (MELT) e una meta-analisi di PROACT I, II e MELT indicano un beneficio della terapia trombolitica intra-arteriosa nei pazienti con occlusione prossimale dell'ACM [407]. La pro-urokinasi non è disponibile e la trombolisi intra-arteriosa con rtPA non è sostenuta dagli RCT, ma sono disponibili dati osservazionali e confronti non randomizzati [155,408].

E' iniziato uno studio randomizzato che confronta terapia endovenosa standard con rtPA e un approccio combinato endovenoso e intra-arterioso (IMS3) [409].

Il trattamento intra-arterioso dell'occlusione acuta della basilare con urokinasi o rtPA è disponibile da oltre 20 anni, ma non è mai stato valutato nel quadro di RCT adeguatamente potenziati [410], benché in studi osservazionali siano stati ottenuti risultati incoraggianti [411,412]. Un'analisi sistematica non ha riscontrato nessuna differenza significativa tra trombolisi intra-arteriosa ed endovenosa nell'occlusione basilare [413].

### **Dispositivi di ricanalizzazione intra-arteriosi**

Lo studio MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) ha valutato un dispositivo che asporta il trombo da un'arteria intracranica. La ricanalizzazione è stata ottenuta nel 48% (68/141) dei pazienti nei quali il dispositivo è stato posizionato entro 8 ore dall'esordio dei sintomi di ictus [414]. Nessun RCT con dispositivi di ricanalizzazione è disponibile.

### **Terapia antiaggregante**

I risultati di due grandi studi randomizzati in aperto indicano che l'aspirina è priva di rischi ed è efficace quando iniziata entro 48 ore dall'ictus [415,416]. In termini assoluti, per 1000 pazienti trattati, 13 pazienti in più sono vivi e indipendenti alla fine del follow-up. Inoltre, il trattamento aumenta le probabilità di ottenere un recupero completo dall'ictus (OR 1,06; IC 95% 1,01-1,11): 10 pazienti in più hanno raggiunto un recupero completo su 1000 pazienti trattati. La terapia antiaggregante è associata a un eccesso, lieve ma significativo, di due emorragie intracraniche sintomatiche per 1000 pazienti trattati, ma ciò è più che superato da una riduzione di sette recidive di ictus ischemici e di un'embolia polmonare per 1000 pazienti trattati.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha mostrato che l'aspirina (325 mg) somministrata una volta al giorno per 5 giorni consecutivi e iniziata entro 48 ore dall'esordio dell'ictus, non riduce in modo significativo la progressione dell'ictus, rispetto al placebo (RR 0,95; IC 95% 0,62-1,45) nei pazienti con paresi incompleta [417].

L'uso di clopidogrel, dipiridamolo, o di combinazioni di farmaci antiaggreganti non è stato valutato nell'ictus ischemico acuto.

In uno studio di fase II, in doppio cieco, l'abciximab, inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, ha portato ad un aumento non significativo di esiti favorevole, misurato con la scala modificata di Rankin (mRS) a 3 mesi, rispetto al placebo (OR 1,20; IC 95% 0,4-1,70) [418]. Uno studio di fase III che valutava la sicurezza e l'efficacia dell'abciximab è stato interrotto prematuramente dopo aver arruolato 808 pazienti, in ragione di un aumentato tasso di sanguinamento intracranico sintomatico o fatale rispetto al placebo (5,5% vs 0,5%; P = 0,002). Questo studio non ha evidenziato nessun miglioramento negli esiti con abciximab [419].

### ***Anticoagulazione precoce***

L'eparina non frazionata sottocutanea (UFH) a dosi basse o moderate [415], la nadroparina [420,421]; la certoparina [422], la tinzaparina [423], la dalteparina [424] e il danaparoide endovenoso [425] non hanno dimostrato un beneficio dell'anticoagulazione iniziata entro 24-48 ore dall'esordio dell'ictus. I miglioramenti riscontrati nell'esito o le riduzioni dei tassi di recidiva di ictus erano largamente controbilanciati da un aumentato numero di complicanze emorragiche. In una meta-analisi di 22 studi, la terapia anticoagulante è risultata associata a circa 9 recidive di ictus ischemici in meno per 1000 pazienti trattati (OR 0,76; IC 95% 0,65-0,88) e a circa 9 emorragie intracraniche sintomatiche in più per 1000 pazienti trattati (OR 2,52; IC 95% 1,92-3,30) [426]. Tuttavia, la qualità di questi studi varia considerevolmente. Gli anticoagulanti valutati erano la UFH standard, le eparine di basso peso molecolare, gli eparinoidi, gli anticoagulanti orali e gli inibitori della trombina.

Pochi studi clinici hanno valutato il rapporto rischio-beneficio della somministrazione molto precoce di UFH nell'ictus ischemico acuto. In uno studio, i pazienti affetti da ictus non lacunare, trattati con anticoagulanti entro 3 ore hanno presentato un maggior tasso di indipendenza (38,9% vs 28,6%, p = 0,025), un minor tasso di decessi (16,8% vs 21,9, p = 0,189) e un maggior tasso di emorragia cerebrale sintomatica (6,2 % vs 1,4%, p = 0,008) [427]. Nello studio RAPID (Rapid

Anticoagulation Prevents Ischemic Damage), i pazienti del gruppo UFH hanno presentato meno recidive di ictus e un tasso simile di eventi emorragici gravi, rispetto a quelli del gruppo aspirina [428]. Nel gruppo UFH, il peggioramento ischemico o emorragico è risultato associato con livelli plasmatici inadeguati di UFH. Pertanto, il valore dell'UFH somministrata nella fase acuta dell'ictus è tuttora oggetto di dibattito [429,430].

Gli RCT non hanno evidenziato un beneficio netto dell'eparina in nessun tipo di ictus. Una meta-analisi ristretta ai pazienti con ictus cardio-embolico ha mostrato che gli anticoagulanti somministrati entro 48 ore dall'esordio clinico sono associati a una riduzione non significativa della recidiva di ictus ischemico, ma senza riduzione sostanziale della morte né della disabilità [431]. Malgrado questa mancata evidenza, alcuni esperti consigliano l'eparina a piena dose in pazienti selezionati, come quelli con fonte cardiaca di embolia con elevato rischio di recidiva, dissecazione arteriosa o stenosi arteriosa serrata prima dell'intervento. Le controindicazioni all'eparina includono gli infarti estesi (per esempio oltre il 50% del territorio dell'ACM), l'ipertensione arteriosa non controllata e le microangiopatie gravi.

### **Neuroprotezione**

Nessun farmaco neuroprotettivo ha mostrato efficacia nei suoi endpoints predefiniti. Recenti RCT con il farmaco NXY-059, che blocca i radicali liberi, [432] e il solfato di magnesio [433] hanno dato risultati negativi. Uno studio randomizzato, controllato con placebo, di fase III con rtPA endovenoso seguito da terapia antiossidante con acido urico è in corso, dopo lo studio di fase II [434]. Una meta-analisi ha suggerito un lieve beneficio con la citicolina [435]; uno studio clinico con questo farmaco è in corso.

## ***Edema cerebrale e ipertensione endocranica***

### **Raccomandazioni**

- La terapia di decompressione chirurgica è indicata entro 48 ore dall'esordio dei sintomi nei pazienti fino a 60 anni di età, con infarto maligno dell'ACM in evoluzione (**Classe I, Livello A**).
- La terapia osmotica è indicata nel trattamento dell'ipertensione endocranica prima della chirurgia (**Classe III, Livello C**).
- Non può essere formulata nessuna raccomandazione riguardo la terapia ipotermica nei pazienti con infarto occupante spazio (**Classe IV, GCP**).
- La ventricolostomia o la decompressione chirurgica sono indicate nel trattamento degli infarti cerebellari estesi che comprimono il tronco cerebrale (**Classe III, Livello C**).

L'edema occupante spazio è una delle principali cause di peggioramento precoce e di decesso nei pazienti con infarto sopratentoriale esteso. L'edema che mette in gioco la prognosi vitale si sviluppa abitualmente entro il 2° e il 5° giorno dopo l'esordio dell'ictus, ma fino a un terzo dei pazienti può presentare un peggioramento neurologico entro 24 ore dall'esordio dei sintomi [43,437].

### **Terapia medica**

Nei pazienti con infarti estesi ed edema cerebrale occupante spazio, la terapia medica è basata principalmente su dati osservazionali. Il trattamento di base include l'elevazione del capo fino a 30°, evitare stimoli dolorosi, calmare i dolori, una buona ossigenazione e la normalizzazione della temperatura corporea. Laddove è disponibile il monitoraggio della pressione intracranica (PIC), la pressione di perfusione cerebrale deve rimanere superiore a 70 mmHg [438]. Il glicerolo endovenoso (4 x 250 ml di glicerolo al 10% in 30-60 minuti) o il mannitolo (25-50 g ogni 3-6 ore) sono il trattamento medico di prima scelta quando compaiono i segni clinici o radiologici di edema occupante spazio [439,440]. Le soluzioni saline ipertoniche endovenose hanno probabilmente un'efficacia simile [441]. Le soluzioni ipotoniche e contenenti glucosio sono da evitare. Il desametasone e i corticosteroidi non sono utili [442]. Il tiopental somministrato in bolo può rapidamente e significativamente ridurre la PIC, e può essere utile per trattare le crisi acute. Il

trattamento con barbiturici necessita un monitoraggio della PIC e dell'elettroencefalogramma (EEG) nonché un attento monitoraggio emodinamico dato che si può verificare un significativo calo della pressione arteriosa.

### **Ipotermia**

Una lieve ipotermia (per esempio temperatura cerebrale 32-33°C) riduce la mortalità nei pazienti con grave infarto dell'ACM, ma potrebbe provocare gravi effetti collaterali come una recidiva dei picchi di ipertensione endocranica durante il riscaldamento [443,444]. In un piccolo RCT, l'ipotermia lieve (35°C) combinata alla decompressione chirurgica è stata associata a una tendenza verso un miglior esito clinico rispetto alla chirurgia sola ( $p = 0,08$ ) [445].

### **Chirurgia decompressiva**

*Infarto maligno dell'ACM*: una analisi combinata di 93 pazienti inclusi negli studi DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) e HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) ha mostrato che, rispetto al gruppo controllo, a 1 anno più pazienti nel gruppo decompressione chirurgica avevano un mRS  $\leq 4$  o 3, e più pazienti sopravvivevano (NNT 2, 4 e 2, rispettivamente) [446,447]. Non è stato riscontrato nessun aumento nella proporzione di pazienti che sopravvivevano alla chirurgia in stato vegetativo (mRS 5). I criteri di inclusione in questa analisi combinata erano età 18-60 anni, NIHSS  $> 15$ , segni di infarto  $> 50\%$  del territorio dell'ACM sulla TC o DWI  $> 145 \text{ cm}^3$ , e arruolamento  $< 45$  ore dall'esordio dei sintomi (chirurgia  $< 48$  ore). Il follow-up dello stato di sopravvivenza e funzionale oltre 1 anno è attualmente in corso negli studi DECIMAL e DESTINY [447].

Una revisione sistematica di 12 studi osservazionali retrospettivi ha individuato l'età superiore a 50 anni come fattore predittivo di scarso esito. La tempestività della chirurgia, il lato dell'infarto, i segni clinici di erniazione prima dell'intervento, e l'interessamento di altri territori vascolari non alterano significativamente l'esito [448].

*Infarto cerebellare*: la ventricolostomia e la chirurgia decompressiva sono considerate trattamenti di prima scelta per gli infarti cerebellari occupanti spazio, nonostante l'assenza di RCT. Come negli infarti occupanti spazio supratentoriali, l'intervento deve essere eseguito prima della comparsa dei segni di erniazione. La prognosi nei sopravvissuti può essere molto buona, anche nei pazienti in coma prima dell'intervento.



## Prevenzione e Trattamento delle Complicanze

### Raccomandazioni

- Dopo un ictus, è indicato il trattamento antibiotico delle infezioni (**Classe IV, GCP**).
- La somministrazione profilattica di antibiotici non è indicata, e la levofloxacina può essere deleteria nei pazienti con ictus acuto (**Classe II, Livello B**).
- La reidratazione precoce e le calze elastiche sono indicate per ridurre l'incidenza di trombo-embolismo venoso (**Classe IV, GCP**).
- La mobilizzazione precoce è indicata per prevenire le complicanze come polmonite ab ingestis, TVP e ulcere da decubito (**Classe IV, GCP**).
- L'eparina sottocute a bassa dose e le eparine di basso peso molecolare vanno considerate nei pazienti ad alto rischio di TVP o embolia polmonare (**Classe I, Livello A**).
- La somministrazione di anticonvulsivanti è indicata per prevenire le recidive di crisi epilettiche post-ictus (**Classe I, Livello A**). La somministrazione profilattica di anticonvulsivanti ai pazienti con ictus recente che non hanno presentato crisi epilettiche non è indicata (**Classe IV, GCP**).
- Una valutazione del rischio di cadute è indicata in tutti i pazienti affetti da ictus (**Classe IV, GCP**).
- I supplementi in calcio/vitamina D sono indicati nei pazienti con ictus a rischio di caduta (**Classe II, Livello B**).
- I bifosfonati (alendronato, etidronato, e risedronato) sono indicati nelle donne con pregresse fratture (**Classe II, Livello B**).
- Nei pazienti con ictus, affetti da incontinenza urinaria, sono indicati una valutazione e un trattamento specialistici (**Classe III, Livello C**).
- La valutazione della deglutizione è indicata, ma i dati esistenti sono insufficienti per indicare un approccio terapeutico specifico (**Classe III, GCP**).
- Gli integratori dietetici orali sono indicati solamente nei pazienti non disfagici e denutriti (**Classe II, Livello B**).

- L'inizio precoce (entro 48 ore) di un'alimentazione mediante sondino naso-gastrico (SNG) è indicato nei pazienti con ictus e disturbi della deglutizione (**Classe II, Livello B**).
- L'alimentazione mediante gastrostomia enterale percutanea (PEG) non è indicata nelle prime 2 settimane dopo l'ictus (**Classe II, Livello B**).

### ***Aspirazione e polmonite***

La polmonite batterica è una delle più importanti complicanze nei pazienti affetti da ictus [449], ed è principalmente causata da episodi di aspirazione [450]. Questi disturbi sono frequenti nei pazienti con alterazione della coscienza o con disturbi della deglutizione. L'alimentazione orale deve essere sospesa finché il paziente non presenti una deglutizione normale con piccole quantità di acqua e un riflesso della tosse integro. L'alimentazione mediante sondino naso-gastrico (SNG) o gastrostomia enterale percutanea (PEG) può prevenire la polmonite ab ingestis benché il reflusso dei cibi liquidi, l'ipostasi, la diminuzione della tosse e l'immobilizzazione possano aumentarne il rischio. I frequenti cambiamenti di posizione nel letto e la fisioterapia polmonare possono prevenire la polmonite ad ingestis. Uno stato di immunodepressione dovuto al danno cerebrale contribuisce all'infezione post-ictus [451,452]. La terapia antibiotica profilattica con levofloxacina (500 mg/100 ml/dì per 3 giorni) non è superiore al migliore trattamento delle infezioni nei pazienti con ictus acuto ed è stata inversamente associata all'esito a 90 giorni (OR 0,19; IC 95% 0,04-0,87; p = 0,03) [453].

### ***Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare***

E' generalmente ammesso che il rischio di TVP ed embolia polmonare (EP) può essere ridotto da una idratazione e da una mobilizzazione precoci. Benché le calze a compressione progressiva siano efficaci nel prevenire la trombosi venosa profonda nei pazienti chirurgici, la loro efficacia nell'ictus non è dimostrata [454]. Nei pazienti con ictus, basse dosi di EBPM riducono l'incidenza di TVP (OR 0,34; IC 95% 0,19-0,59) ed embolia polmonare (OR 0,36; IC 95% 0,15-0,87), senza aumentare il rischio di emorragia intracerebrale (OR 1,39; IC 95% 0,53-3,67) o extracerebrale (OR 1,44; IC 95% 0,13-16), con un NNT di 7 per TVP e di 38 per embolia polmonare, mentre basse dosi di UFH diminuiscono il rischio di trombosi venosa (OR 0,17; IC 95% 0,11-0,26), ma non hanno influenza sull'embolia polmonare (OR 0,83; IC 95% 0,53-1,31),

mentre il rischio di emorragia cerebrale non è significativamente elevato (OR 1,67; IC 95% 0,97-2,87) [455].

Ciononostante, la profilassi con eparina sottocute a basse dosi (5.000 UI x 2/di) o eparine di basso peso molecolare è indicata nei pazienti ad alto rischio di TVP o EP (per esempio immobilizzazione, obesità, diabete, pregresso ictus) [456,457].

### ***Ulcere da decubito***

Nei pazienti ad alto rischio di lesioni da decubito, l'uso di ausili per l'appoggio, i frequenti cambiamenti di posizione, l'ottimizzazione dello stato nutrizionale, e il mantenimento dell'idratazione cutanea sacrale sono strategie di prevenzione adeguate [458]. La pelle del paziente incontinente deve essere mantenuta asciutta. Nei pazienti a rischio particolarmente elevato, bisogna ricorrere a un materasso ad acqua o aria.

### ***Crisi epilettiche***

Crisi parziali o secondariamente generalizzate possono verificarsi nella fase acuta dell'ictus ischemico. I farmaci antiepilettici standard vanno utilizzati in base ai principi generali del trattamento delle crisi. Non esistono evidenze circa il beneficio della terapia anticonvulsivante profilattica primaria.

### ***Agitazione***

Agitazione e confusione possono essere conseguenza dell'ictus acuto, ma potrebbero anche essere dovute a complicanze come febbre, disidratazione o infezione. Un adeguato trattamento della causa sottostante deve precedere ogni tipo di sedazione o trattamento antipsicotico.

### ***Cadute***

Le cadute sono frequenti (fino al 25%) nella fase acuta dell'ictus [459], durante il ricovero in istituto di riabilitazione [460] e a lungo termine [461]. I probabili fattori di rischio di cadute nei pazienti sopravvissuti a un ictus [462] includono i disturbi cognitivi, la depressione, le terapie multiple e i disturbi sensoriali [463,464]. Un programma di prevenzione multidisciplinare, incentrato su fattori personali e ambientali, ha avuto successo nel quadro della riabilitazione generale [465,466]. L'incidenza delle ferite gravi è del 5% [459], tra cui le fratture della anca (quattro volte

più frequenti che nei soggetti controllo della stessa età [467]), e sono associate a uno scarso esito clinico [468]. L'esercizio [469], gli integratori alimentari a base di calcio [470] e i bifosfonati [471] migliorano la resistenza ossea e riducono il tasso di fratture nei pazienti con ictus. I protettori dell'anca possono ridurre l'incidenza di fratture nei gruppi ad alto rischio negli istituti di cura, ma le evidenze sono meno convincenti quando sono usati nella comunità [472].

### ***Infezioni delle vie urinarie e incontinenza***

La maggior parte delle infezioni delle vie urinarie contratte in ospedale è associata all'uso di cateteri vescicali [473,474]. La cateterizzazione intermittente non è stata associata a nessuna riduzione del rischio di infezione. Una volta diagnosticata l'infezione urinaria, vanno scelti gli antibiotici adeguati: per evitare lo sviluppo di resistenze batteriche, bisogna evitare l'antibioticoprofilassi.

L'incontinenza urinaria è frequente dopo un ictus, in particolare nei pazienti più anziani, più disabili e affetti da disturbi cognitivi [475]. Stime recenti suggeriscono una prevalenza del 40-60% nella popolazione con ictus acuto, di cui il 25% rimane incontinente alla dimissione e il 15% a 1 anno [476]. L'incontinenza urinaria è un forte fattore predittivo di scarso esito funzionale, anche dopo correzione per l'età e lo stato funzionale [477]. Tuttavia, i dati provenienti dagli studi attualmente disponibili sono insufficienti per guidare il trattamento dell'incontinenza degli adulti dopo un ictus [474,478]. Ma alcune evidenze suggeriscono l'efficacia di un intervento specialistico mediante valutazione strutturata e nursing nel ridurre l'incontinenza urinaria e i relativi sintomi dopo un ictus. È stato dimostrato che la valutazione strutturata e la fisioterapia migliorano la continenza tanto nei pazienti ricoverati che in quelli ambulatoriali [474,476]. Tuttavia il numero e la qualità degli studi di interventi sono insufficienti per poter stabilire alcuna raccomandazione [478].

### ***Disfagia e alimentazione***

La disfagia oro-faringea si verifica nel 50% dei pazienti con emiplegia [479]. La prevalenza della disfagia è maggiore nelle fasi acute dell'ictus e scende al 15% a 3 mesi [480]. La disfagia è associata a una maggiore incidenza di complicanze mediche e a una aumentata mortalità globale [479].

Sospendere o limitare gli introiti orali può peggiorare lo stato catabolico talvolta associato a una patologia acuta come l'ictus. Le stime di incidenza della

malnutrizione variano dal 7 al 15% all'ammissione [481,482] e dal 22 al 35% a 2 settimane [483]. Tra i pazienti che richiedono una riabilitazione prolungata, la prevalenza della malnutrizione potrebbe raggiungere il 50% [484]. La malnutrizione è associata a uno scarso esito funzionale [485] e a una aumentata mortalità [486,487]. Tuttavia, somministrare integratori alimentari di routine a tutti i pazienti con ictus non migliora gli esiti né riduce le complicanze [488]. Non esistono studi di adeguata potenza statistica di supplementazione alimentare mirata dei pazienti con ictus ad alto rischio di malnutrizione.

Nei pazienti con disfagia persistente, le opzioni per la nutrizione enterale comprendono il SNG o la PEG. Uno studio di alimentazione tramite SNG precoce (in mediana 48 ore dopo l'ictus) rispetto a ritardata (1 settimana) non ha evidenziato nessun beneficio dell'alimentazione precoce, benché ci fosse una tendenza a una mortalità ridotta nel gruppo SNG precoce [488]. In uno studio che ha valutato l'alimentazione tramite SNG e PEG entro 30 giorni, l'alimentazione con PEG non è risultata superiore a quella con SNG ed è risultata addirittura potenzialmente dannosa [488]. L'alimentazione con PEG è stata anche studiata nella disfagia a lungo termine. Due studi hanno confrontato PEG e SNG, e hanno riscontrato una tendenza verso una migliore alimentazione con la PEG che però non raggiungeva la significatività statistica [489,490]. Gli studi che hanno valutato la qualità di vita non hanno riscontrato nessun miglioramento con l'alimentazione mediante PEG [491,492].

## **Riabilitazione**

Anche dopo un trattamento ottimale con trombolisi, meno di un terzo dei pazienti recupera completamente dopo un ictus [37]. La riabilitazione intende permettere ai soggetti disabili di raggiungere e mantenere una funzione fisica, intellettuale, psicologica e/o sociale ottimale [493]. Gli scopi della riabilitazione possono andare dall'aiuto iniziale per minimizzare il disturbo a interventi più complessi atti a incoraggiare una partecipazione attiva.

### ***La sede della riabilitazione***

### **Raccomandazioni**

- Il ricovero in Stroke Unit è indicato per tutti i pazienti con ictus in modo da ricevere una riabilitazione multidisciplinare coordinata **(Classe I, Livello A)**.
- E' indicato iniziare precocemente la riabilitazione **(Classe III, Livello C)**.
- La dimissione precoce dalla Stroke Unit è indicata nei pazienti stabili con disturbo lieve o moderato, a patto che venga offerta una riabilitazione da un'équipe multidisciplinare con esperienza nell'ictus **(Classe I, Livello A)**.
- E' indicato il proseguimento della riabilitazione dopo la dimissione durante il primo anno dopo l'ictus **(Classe II, Livello A)**.
- E' indicato aumentare la durata e l'intensità della riabilitazione **(Classe II, Livello B)**.

Una caratteristica fondamentale delle Stroke Unit è la riabilitazione fornita da un'équipe multidisciplinare [494]. La Stroke Unit Trialists' Collaboration [61] ha evidenziato migliori esiti funzionali e una maggiore sopravvivenza nei pazienti trattati in un reparto dedicato all'ictus, e le cure nelle Stroke Unit sono state anche associate a benefici funzionali a lungo termine; il follow-up a 5 e 10 anni ha rivelato un'efficacia persistente rispetto ai controlli [494] [496]. Le implicazioni economiche e sociali del ricovero prolungato spiegano perché ci sia un interesse crescente ai servizi che facilitano il ritorno precoce a domicilio. Un'équipe multidisciplinare con esperienza nell'ictus di supporto alla dimissione precoce, che comprenda (almeno) assistenza infermieristica, fisioterapia e terapia occupazionale, può significativamente ridurre i giorni di ricovero in pazienti selezionati [497] che hanno un disturbo lieve o moderato all'ammissione [498]. Tuttavia sono necessari servizi specializzati nella dimissione: la mortalità è risultata sostanzialmente aumentata quando i pazienti erano dimessi precocemente con un generico sostegno ambulatoriale [499].

Una meta-analisi ha mostrato che proseguire la riabilitazione durante il primo anno dopo la dimissione riduce il rischio di peggioramento funzionale e migliora l'autonomia nelle attività della vita quotidiana [500]. Gli interventi comprendevano terapia occupazionale, fisioterapia, ed équipe multidisciplinare, e quindi nessuna raccomandazione definitiva può essere fatta riguardo il modo ottimale di fornire il servizio.

### ***Tempestività, durata e intensità della riabilitazione***

Non è chiaro quando iniziare la riabilitazione. Quelli che sono a favore di una terapia precoce citano evidenze provenienti da neuroimmagini funzionali [501] e da studi animali [502,503] che definiscono il periodo che segue immediatamente l'esordio dell'ictus come cruciale per iniziare la riabilitazione. L'inizio precoce della riabilitazione è una componente chiave delle cure nelle Stroke Unit [61], ma non esiste consenso circa la definizione di 'terapia precoce'. Gli studi che mettono a confronto inizio 'precoce' e 'tardivo' della riabilitazione hanno segnalato una migliore prognosi se la terapia è iniziata entro 20-30 giorni [504,504]. Molte complicanze immediate dell'ictus (TVP, lesioni cutanee, contratture, stitichezza e polmonite da stasi) sono correlate all'immobilità [506], e quindi la mobilizzazione è una componente fondamentale della riabilitazione precoce. Il momento ideale per eseguire la prima mobilizzazione non è chiaro, ma la mobilizzazione entro i primi giorni appare ben tollerata [507]. I risultati preliminari dallo studio AVERT riguardante la riabilitazione entro 24 ore suggeriscono che la fisioterapia immediata è ben tollerata senza aumento di eventi avversi [508].

Esistono pochi studi di riabilitazione oltre un anno dopo l'evento acuto, e i dati sono non conclusivi per formulare una raccomandazione in questa fase [509].

La maggiore intensità della riabilitazione, in particolare il tempo trascorso in attività della vita quotidiana (ADL), è associato con gli esiti funzionali migliori [510,511]. Una revisione sistematica delle terapie di riabilitazione atte a migliorare la funzionalità degli arti suggerisce una correlazione dose-risposta, benché l'eterogeneità degli studi impedisca di valutare con precisione l'entità dell'effetto [512]. I maggior benefici sono stati osservati negli studi di esercizi degli arti inferiori e nel training generale ADL.

L'organizzazione e la 'qualità' delle cure potrebbero essere più importanti del numero assoluto di ore di terapia [513]. In un confronto tra un'équipe multidisciplinare dedicata all'ictus e una classica riabilitazione di reparto, l'équipe dedicata ha raggiunto i migliori esiti con un numero significativamente minore di ore di terapia [514].

## ***Elementi di riabilitazione***

### **Raccomandazioni**

- La fisioterapia è indicata, ma il modo ottimale di somministrarla non è chiaro (**Classe I, Livello A**).
- La terapia occupazionale è indicata, ma il modo ottimale di somministrarla non è chiaro (**Classe I, Livello A**).
- Mentre la valutazione dei disturbi della comunicazione è indicata, i dati riguardanti i trattamenti specifici sono insufficienti per poter fornire raccomandazioni (**Classe III, GCP**).
- E' indicato fornire informazioni al paziente e ai suoi familiari, ma le evidenze non sostengono l'uso di un servizio di post-ospedalizzazione dedicato all'ictus per tutti i pazienti (**Classe II, Livello B**).
- La riabilitazione è indicata per tutti i pazienti con ictus, ma esistono poche evidenze in grado di guidare il trattamento appropriato per i pazienti maggiormente disabili (**Classe II, Livello B**).
- Mentre la valutazione dei deficit cognitivi appare auspicabile, i dati sono insufficienti per raccomandare trattamenti specifici (**Classe I, Livello A**).
- E' indicato il controllo dei pazienti per individuare una depressione durante il ricovero e il follow-up (**Classe IV, Livello B**).
- La terapia farmacologia e gli interventi non farmacologici sono indicati per migliorare l'umore (**Classe I, Livello A**).
- La terapia farmacologica deve essere considerata per trattare l'emotività post-ictus (**Classe II, Livello B**).
- La terapia con farmaci triciclici e anticonvulsivanti è indicata per trattare il dolore neuropatico post-ictus in pazienti selezionati (**Classe III, Livello B**).
- La tossina botulinica è indicata per trattare la spasticità post-ictus, ma i benefici funzionali sono incerti (**Classe III, Livello B**).

I risultati degli studi condotti sulle Stroke Unit sono a favore delle équipe multidisciplinari coordinate con esperienza nella cura dell'ictus [515]. La composizione di queste équipe non è formalmente prescritta, ma solitamente



includono medici specialisti di ictus, infermieri, fisioterapisti, terapisti occupazionali e logopedisti.

### **Fisioterapia**

Non esiste nessun modello di fisioterapia chiaramente superiore per la riabilitazione nell'ictus [516,517], ma alcune evidenze sono a favore di interventi specifici. Vari gruppi hanno mostrato che la forza può essere migliorata in modo dose-dipendente, senza aumento della spasticità [51]. La stimolazione elettrica funzionale potrebbe aumentare la forza, ma l'effetto sugli esiti clinicamente rilevanti è incerto [518].

Una revisione sistematica non ha dimostrato l'efficacia del treadmill training per migliorare la deambulazione [519]. L'addestramento elettromeccanico della deambulazione combinato alla fisioterapia potrebbe essere più efficace della fisioterapia sola [520]. Esistono dati limitati a favore dell'uso diffuso di ortesi e dispositivi di sostegno [521].

L'allenamento cardiovascolare può peggiorare durante la fase di ricovero dell'ictus. Questa perdita di allenamento fisico ostacola la riabilitazione attiva ed è un marcatore di rischio di ulteriori eventi [522]. Una meta-analisi ha mostrato che l'allenamento aerobico può migliorare la capacità all'esercizio nei soggetti con deficit motorio lieve-moderato dopo un ictus [469].

La terapia del movimento blocco/indotta comprende esercizi dell'arto paretico con immobilizzazione dell'arto non paretico. Lo studio EXCITE ha riportato risultati positivi con questo metodo, 3-9 mesi dopo un ictus, in un gruppo di pazienti stabili [523].

### **Terapia occupazionale**

Una revisione sistematica di nove studi che hanno confrontato terapia occupazionale (TO)-terapia basata sulle ADL con la terapia usuale ha individuato esiti funzionali migliori nel gruppo intervento attivo [524]. I dati non permettono di trarre conclusioni sul modo ottimale di somministrare la TO.

Una meta-analisi condotta su studi basati sulla TO nella comunità ha evidenziato una migliore performance sui parametri di ADL. I maggiori effetti sono stati riscontrati nei pazienti più anziani e con l'uso di interventi mirati [525]. Le ADL non appaiono migliorate da terapie specifiche TO basate sul divertimento. Uno studio condotto con la TO in pazienti ricoverati in istituti di cura post-ictus ha riscontrato un minor peggioramento funzionale nel gruppo intervento attivo [526]. Nessun dato proveniente da studi controllati descrive l'efficacia della terapia occupazionale oltre 1 anno dopo l'ictus.

### **Logopedia**

La logopedia potrebbe ottimizzare la deglutizione e aiutare la comunicazione. Due studi di logopedia per disfagia non hanno riscontrato nessuna differenza significativa con le cure usuali [527]. Uno studio che ha confrontato semplici istruzioni scritte con linguaggio di complessità crescente per la disfagia non ha evidenziato nessuna differenza negli esiti tra i due gruppi [528].

Afasia e disartria sono frequenti dopo un ictus e influenzano la qualità di vita [529]. Una revisione sistematica riguardante la logopedia dopo un danno cerebrale non progressivo (ictus e trauma cranico) non ha evidenziato un buon livello di evidenza a suo favore [50]. Lo stesso, una revisione sistematica riguardante la logopedia per afasia [531] ha riportato una insufficiente evidenza di 'buona qualità' per poter raccomandare interventi formali o informali. Gli studi inclusi in questa revisione erano basati nel territorio e avevano una durata media di terapia di 3 mesi: pertanto non offrono informazioni sulla riabilitazione in reparto per acuti. Due meta-analisi basate su studi con disegno di minor potenza hanno concluso che il miglioramento del linguaggio è maggiore se la logopedia è iniziata precocemente [532,533]. Poche evidenze sono a favore dell'uso della terapia del movimento blocco/indotta modificata per i pazienti afasici [534,535].

### **Servizi di post-ospedalizzazione per l'ictus e informazione**

Una recente revisione sistematica che ha confrontato i servizi di post-ospedalizzazione per l'ictus alle cure abituali, non ha evidenziato nessun miglioramento in termini di ADL, stato soggettivo di salute o salute dei familiari

[536]. Nell'analisi di sottogruppo, il successo di questo tipo di servizio era correlato alla giovane età, al minor deficit e all'enfasi sull'educazione nel servizio.

Un'informazione insufficiente è fattore predittivo di scarsa qualità di vita nei pazienti affetti da ictus e nei loro familiari [537]. Alcune evidenze stabiliscono che combinare informazione e sedute di educazione migliora le conoscenze ed è più efficace del dare informazioni da sole [538]. Man mano che il paziente passa dalla riabilitazione ospedaliera alla comunità, il coinvolgimento dei familiari nella riabilitazione diventa più importante. La formazione dei familiari per somministrare le cure riduce i costi e migliora la qualità di vita [539].

### **Altri gruppi**

A seconda dei bisogni specifici del paziente, può essere appropriato l'intervento di vari terapisti. Tali gruppi includono dietisti, ortottisti e terapisti del lavoro. Benché esistano poche ricerche in questo campo, secondo alcuni Autori uno staff dedicato crea un 'ambiente arricchito' che incoraggia la pratica delle attività di riabilitazione all'infuori dei periodi di terapia [540].

### **Deficit cognitivi**

I deficit cognitivi sono frequenti dopo un ictus e influenzano la qualità della vita. Attualmente, non esistono evidenze a favore dell'efficacia della riabilitazione specifica della memoria [541]. L'allenamento cognitivo per i deficit dell'attenzione non ha comportato nessun miglioramento clinicamente significativo nelle misure di ADL [542]. L'allenamento per il neglect spaziale ha migliorato le valutazioni del deficit, ma l'effetto sulle performance in termini di ADL non è stato dimostrato [543]. Pochi studi hanno valutato le strategie di allenamento riabilitativo nella disattenzione visiva e nell'aprassia: nessuna conclusione specifica può essere formulata [544].

### **Sessualità**

La sessualità può risentire degli esiti di un ictus. Le limitazioni fisiche e la malattia cardiovascolare associata potrebbero essere peggiorati dagli effetti collaterali dei farmaci [545]. Può essere auspicabile discutere i temi della sessualità con i pazienti [546]. Fornire sostegno e informazione è importante: molti pazienti

temono erroneamente che riprendere una vita sessuale possa provocare un nuovo ictus [547].

### ***Complicanze durante la riabilitazione***

La riabilitazione può essere compromessa da complicanze, che possono rappresentare importanti fattori predittivi di scarso esito funzionale e mortalità. Le complicanze frequenti durante il ricovero per riabilitazione sono la depressione, la spalla dolorosa, le cadute, i disturbi urinari e la polmonite ab ingestis [548]. Alcune tra queste saranno discusse nel capitolo 'Prevenzione delle complicanze'.

### ***Depressione post-ictus***

La depressione post-ictus è associata a scarsi risultati riabilitativi e a uno scarso esito clinico [549,550]. Nella pratica clinica, solo una minoranza dei pazienti depressi riceve una diagnosi e, tra di loro, rari sono quelli che sono trattati [551]. La depressione è stata segnalata nel 33% dei pazienti sopravvissuti ad un ictus rispetto al 13% dei controlli appaiati per età e sesso [552], ma stime attendibili dell'incidenza e della prevalenza della depressione in una coorte di pazienti con ictus sono limitate [550]. I fattori predittivi di depressione post-ictus nel quadro della riabilitazione includono la disabilità fisica, il disturbo cognitivo e la gravità dell'ictus [550]. Non esiste consenso circa il metodo ottimale per individuare o diagnosticare la depressione post-ictus. Gli strumenti standard di individuazione della depressione potrebbero essere inadeguati nei pazienti afasici o affetti da disturbi cognitivi [553,554].

I farmaci antidepressivi come gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e gli triciclici possono migliorare l'umore dopo un ictus [555,556], ma esistono meno evidenze che questi farmaci possano ottenere una remissione completa di un episodio depressivo maggiore né prevenire una depressione [558]. Gli SSRI sono meglio tollerati degli triciclici [557]. Non esiste nessuna buona evidenza per raccomandare la psicoterapia nel trattamento o nella prevenzione della depressione post-ictus [558], benché tale terapia possa migliorare l'umore. Mancano evidenze forti riguardanti l'effetto del trattamento della depressione post-ictus sulla riabilitazione o sugli esiti funzionali.

L'emotività è un sintomo fastidioso per i pazienti e i loro familiari. Gli SSRI potrebbero ridurre le esternazioni emotive, ma gli effetti sulla qualità di vita non sono chiari [559].

### ***Dolore e spasticità***

La spalla dolorosa post-ictus (PSSP) è molto frequente, in particolare nei pazienti con disturbo funzionale dell'arto e scarso stato funzionale, ed è associata a uno scarso esito clinico. I movimenti passivi dell'arto paretico potrebbero essere preventivi [561]. La stimolazione elettrica è spesso usata per il trattamento, ma la sua efficacia non è provata [562]. Una revisione sistematica Cochrane ha rilevato dati insufficienti per raccomandare l'uso di dispositivi ortesici per la sublussazione della spalla, malgrado una tendenza verso l'efficacia del bendaggio dell'arto affetto [563].

La lamotrigina e la gabapentina possono essere considerati per il dolore neuropatico [564]. Sembrano ben tollerati, ma gli effetti collaterali cognitivi devono essere tenuti in considerazione. Nella fase cronica, la spasticità potrebbe alterare ADL e qualità della vita [565]. La terapia posturale e dei movimenti, la terapia di rilassamento, le stecche e i sostegni sono tutti usati frequentemente, ma manca una vera evidenza di base [566]. La terapia farmacologia con tossina botulinica ha provato i suoi effetti sul tono muscolare degli arti superiori e inferiori, ma i benefici funzionali non sono stati ben studiati [567-569]. L'uso dei farmaci orali è limitato in ragione dei loro effetti collaterali [570].

### ***Eleggibilità per la riabilitazione***

Un importante fattore predittivo di esito riabilitativo è la gravità iniziale dell'ictus [549]. Ovviamente, anche la disabilità pre-ictus è un forte fattore determinante dell'esito [571]. Altri fattori, come il sesso [572], l'eziologia dell'ictus [573], l'età [547], e la topografia della lesione [575], sono stati tutti studiati come potenziali fattori predittivi dell'esito della riabilitazione; tuttavia, non esiste evidenza che questi fattori non modificabili possano influenzare decisioni circa la riabilitazione [576]. Il ricovero in una Stroke Unit migliora gli esiti per tutti gli ictus a prescindere da sesso, età e gravità [61].

L'esclusione dalla riabilitazione sulla base del livello di dipendenza pre-ictus rimane un punto controverso [577,578]. I pazienti con un deficit cognitivo molto grave o impedimenti fisici sono stati esclusi da molti studi sulla riabilitazione e quindi i risultati vanno estrapolati a questo gruppo con molta cautela [579]. Pochi dati suggeriscono che la riabilitazione attiva permetta il ritorno a domicilio dei pazienti molto disabili [580,581]. Per quelli che non possono partecipare attivamente, sono stati raccomandati i movimenti passivi per prevenire le contratture o le lesioni da decubito [2].

## **Appendice**

ESO (EUSI) Recommendation Writing Committee

Presidente: Werner Hacke, Heidelberg, Germania

Co-Presidenti: Marie-Germaine Bousser, Parigi, Francia; Gary Ford, Newcastle, Regno Unito

*Educazione, invio e dipartimento di emergenza*

Co-Presidenti: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisbon, Portogallo

Partecipanti: Charlotte Cordonnier, Lille, Francia; Heinrich P. Mattle, Bern, Svizzera; Keith Muir, Glasgow, Regno Unito; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germania

Con l'assistenza di: Isabel Henriques, Lisbona, Portogallo

*Stroke Unit*

Co-Presidenti: Hans-Christoph Diener, Essen, Germania; Peter Langhorne, Glasgow, Regno Unito

Partecipanti: Antony Davalos, Barcelona, Spagna; Gary Ford, Newcastle, Regno Unito, Veronika Skvortsova, Mosca, Russia

*Immagini e diagnostica*

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

Partecipanti: Hugh S. Markus, London, UK; E. Bernd Ringelstein, Münster, Germany; Rüdiger von Kummer, Dresden, Germany; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Regno Unito

Con l'assistenza di: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Germania

*Prevenzione*

Co-Presidenti: Philip Bath, Nottingham, Regno Unito; Didier Leys, Lille, Francia

Partecipanti: Álvaro Cervera, Barcelona, Spagna; László Csiba, Debrecen, Ungheria; Jan Lodder, Maastricht, Olanda ; Nils Gunnar Wahlgren, Stoccolma, Svezia

*Trattamento generale*

Co-Presidenti: Christoph Diener, Essen, Germania; Peter Langhorne, Glasgow, Regno Unito

Partecipanti: Antony Davalos, Barcelona, Spagna; Gary Ford, Newcastle, Regno Unito; Veronika Skvortsova, Mosca, Russia

*Trattamento acuto*

Co-Presidenti: Angel Chamorro, Barcelona, Spagna; Bo Norrving, Lund, Svezia

Partecipanti: Valeria Caso, Perugia, Italia; Jean-Louis Mas, Parigi, Francia; Victor Obach, Barcelona, Spagna; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germania; Lars Thomassen, Bergen, Norvegia

*Riabilitazione*

Co-Presidenti: Kennedy Lees, Glasgow, Regno Unito; Danilo Toni, Roma, Italia

Membri: Stefano Paolucci, Roma, Italia; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlandia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Svezia; Marion F. Walker, Nottingham, Regno Unito

Con l'assistenza di: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Gli autori ringraziano Dr Michael Shaw per l'assistenza durante la preparazione del manoscritto



**Tabella 1:** Classificazione delle evidenze per procedure diagnostiche e per interventi terapeutici (da [582])

	Schema di classificazione delle evidenze per procedure diagnostiche	Schema di classificazione delle evidenze per un intervento terapeutico
Classe I	Studio prospettico, effettuato su un ampio campione di soggetti affetti dalla patologia in oggetto, utilizzando un 'gold standard' per la definizione dei casi, in cui il test è applicato in cieco, e che permette la valutazione dell'attendibilità diagnostica di questi test	Studio clinico randomizzato, controllato, prospettico, di adeguata potenza statistica, con valutazione in cieco dell'esito, effettuato su una popolazione rappresentativa, o revisione sistematica, di adeguata potenza statistica, di studi clinici, controllati, randomizzati, prospettici, con valutazione in cieco dell'esito, in popolazioni rappresentative. I seguenti criteri sono necessari: a. randomizzazione in cieco; b. esito(i) primari(o) chiaramente definit(o)i; c. criteri di esclusione/inclusione chiaramente definiti; d. non eccessivi drop-out e crossover in modo da ridurre il rischio di errore; e d. le caratteristiche basali più rilevanti sono presentate e sostanzialmente equivalenti tra i gruppi di trattamento oppure con adeguata correzione statistica delle differenze
Classe II	Studio prospettico di un campione ristretto di soggetti affetti dalla patologia sospetta, o studio retrospettivo ben disegnato con una larga popolazione affetta dalla patologia stabilita (dal 'gold standard') rispetto a un vasto gruppo controllo, in cui il test è applicato in cieco, e che consente la valutazione di test appropriati per l'attendibilità diagnostica	Studi di coorte, prospettici, oppure studi clinici randomizzati ma che non rispettano tutti i criteri sopraelencati
Classe III	Evidenza fornita da uno studio retrospettivo in cui i soggetti affetti dalla patologia stabilita o i controlli sono compresi in un campione ristretto, e in cui il test viene applicato in cieco	Tutti gli altri studi in cui la popolazione è rappresentativa e in cui la valutazione dell'esito è indipendente dal trattamento
Classe IV	Evidenza proveniente da studi non controllati, serie di casi, casi clinici oppure opinione dell'esperto	Studi non controllati, serie di casi, casi clinici, opinione dell'esperto

**Tabella 2:** Definizioni dei livelli di raccomandazione (da [582])

Livello A	Definito come utile/predittivo o inutile/non predittivo per una procedura diagnostica o definito come efficace, non efficace o dannoso per un intervento terapeutico; richiede almeno uno studio convincente di Classe I o almeno due studi di Classe II, convincenti e consistenti.
Livello B	Definito come utile/predittivo o inutile/non predittivo per una procedura diagnostica o definito come efficace, non efficace o dannoso per un intervento terapeutico; richiede almeno uno studio convincente di Classe II o evidenze schiaccianti di Classe III.
Livello C	Definito come utile/predittivo o inutile/non predittivo per una procedura diagnostica o definito come efficace, non efficace o dannoso per un intervento terapeutico; richiede almeno due studi di Classe II.
Good Clinical Practice (GCP)	Migliore pratica clinica raccomandata in base all'esperienza del gruppo di stesura delle linee guida. Abitualmente basati su evidenza di Classe IV che indicano una incertezza clinica, tali punti GCP possono essere utili per gli operatori sanitari

**Tabella 3:** Accertamenti diagnostici urgenti nei pazienti con ictus acuto

<b>Per tutti i pazienti</b>	
1	Neuroimmagini: TC o RM
2	ECG
3	<i>Esami di laboratorio:</i> Emocromo completo con conta piastrinica, tempo di protrombina o INR, PTT Elettroliti, glicemia PCR o VES Funzionalità epatica e renale
<b>Se indicato</b>	
4	EcoDoppler extracranico/transcranico
5	AngioRM o angioTC
6	RM in diffusione/perfusione o TC di perfusione
7	Ecocardiogramma (transtoracico e/o transesofageo)
8	Radiografia del torace
9	Pulsiossimetria o emogasanalisi
10	Rachicentesi
11	EEG
12	Screening tossicologico

**Tabella 4:** Requisiti raccomandati per i centri dedicati ai pazienti con ictus acuto

Centro ictus di I Livello	Centro ictus di II livello
<p>Disponibilità TC 24 ore/24</p> <p>Linee guida terapeutiche definite e procedure operative, compresi protocolli di rtPA endovenoso 24 ore/24 e 7 giorni/7</p> <p>Stretta collaborazione tra neurologi, internisti ed esperti di riabilitazione</p> <p>Personale infermieristico esperto</p> <p>Riabilitazione precoce multidisciplinare nella Stroke Unit, con logopedia, terapia occupazionale e fisioterapia</p> <p>Esami ultrasonografici entro 24 ore (ecoDoppler extracranico)</p> <p>Ecocardiogramma transtoracico</p> <p>Esami di laboratorio (tra cui parametri della coagulazione)</p> <p>Monitoraggio della pressione arteriosa, dell'ECG, della saturazione di ossigeno, della glicemia e della temperatura corporea</p> <p>Monitoraggio automatico continuo dell'ECG al letto del paziente</p>	<p>RM/angioRM/angioTC</p> <p>ETE</p> <p>Angiografia cerebrale</p> <p>EcoDoppler transcranico</p> <p>EcolorDoppler intra ed extracranico</p> <p>Consulenza neuroradiologica, neurochirurgica e chirurgica vascolare specializzati (anche tramite rete di telemedicina)</p> <p>Chirurgia carotidea</p> <p>Angioplastica e stenting</p> <p>Monitoraggio automatico continuo della ossimetria e della pressione arteriosa</p> <p>Rete stabilita di strutture riabilitative atte a fornire un processo continuo di cure, con collaborazione di centri di riabilitazione esterni</p>

11 D

**Tabella 5:** Esami di laboratorio secondo il tipo di ictus e l'eziologia sospettata

Tutti i pazienti	Emocromo completo, elettroliti, glicemia, lipidi, creatinina, PCR o VES
Trombosi venosa cerebrale, ipercoagulopatia	Screening trombofilico, ATIII, mutazioni fattore II, V, fattore VIII, proteina C, proteina S, anticorpi antifosfolipidi, D-dimero, omocisteina
Anomalia della coagulazione	INR, aPTT, fibrinogeno, ecc.
Vasculite o disturbo sistemico	Liquor, ricerca di autoanticorpi, anticorpi specifici o PCR per HIV, sifilide, borreliosi, tubercolosi, funghi, screening tossicologico
Sospetta anomalia genetica, per esempio: mitocondriopatia (MELAS), CADASIL, malattia di Fabry, cavernomi multipli, ecc.	Esami genetici

**Tabella 6:** Numero di soggetti da trattare (NNT) per prevenire un ictus all'anno in pazienti sottoposti a chirurgia per stenosi ACI; tutte le percentuali di stenosi fanno riferimento al metodo NASCET (modificato secondo [583] e [339])

Malattia	NNT per evitare un ictus/anno
Asintomatica (60-99%)	85
Sintomatica (70-99%)	27
Sintomatica (50-69%)	75
Sintomatica (>50%) nell'uomo	45
Sintomatica (>50%) nella donna	180
Sintomatica (>50%) > 75 anni	25
Sintomatica (>50%) < 65 anni	90
Sintomatica (>50%) < 2 settimane dopo l'evento	25
Sintomatica (>50%) > 12 settimane dopo l'evento	625
Sintomatica (>50%)	Nessun beneficio

**Tabella 7:** Riduzione relativa del rischio (RRR), riduzione assoluta del rischio (ARR) e numero di soggetti da trattare (NNT) per evitare un evento vascolare maggiore all'anno in pazienti in terapia antitrombotica (modificato secondo [319,322,583])

Malattia	Trattamento	RRR %	ARR % all'anno	NNT per evitare 1 evento all'anno
Ictus ischemico o TIA non cardio-embolico	Aspirina/PCB	13	1,0	100
	Aspirina + DIP/PCB	28	1,9	53
	Aspirina + DIP/aspirina	18	1,0	104
	Clop/PCB	23	1,6	62
	Clop/aspirina	10	0,6	166
Fibrillazione atriale (prevenzione primaria)	Warfarin/PCB	62	2,7	37
	Aspirina/PCB	22	1,5	67
Fibrillazione atriale (prevenzione secondaria)	Warfarina/PCB	67	8	13
	Aspirina/PCB	21	2,5	40

**Tabella 8:** Riduzione relativa del rischio (RRR), riduzione del assoluta rischio (ARR) e numero di soggetti da trattare (NNT) per evitare un evento vascolare maggiore all'anno in pazienti con modificazione dei fattori di rischio (modificato secondo [288,290,294,583])

Condizione clinica	Trattamento	RRR%	ARR% all'anno	NNT per evitare 1 evento all'anno
Popolazione generale affetta da ipertensione arteriosa	Antipertensivo	42	0,4	250
Popolazione generale con aumentato rischio vascolare	ACE-inibitore	22	0,65	154
Post-ictus/TIA con ipertensione arteriosa	Antipertensivo	31	2,2	45
Post-ictus/TIA con pressione arteriosa normale	ACE-inibitore ± diuretico	24	0,85	118
Post-ictus/TIA	Statine	16	0,44	230
	Sospensione del fumo	33	2,3	43

**Tabella 9:** Rischio di ictus o morte, in studi randomizzati di ampia scala, relativo al trattamento chirurgico ed endovascolare in pazienti con stenosi carotidea serrata (dati "intention-to-treat"; nc: non conosciuto)

Esito	Ictus o morte a 30 giorni		Ictus con disabilità residua e morte a 30 giorni		Ictus ipsilaterale dopo 30 giorni	
	SAC n (%)	TEA n (%)	SAC n (%)	TEA n (%)	SAC n (%)	TEA n (%)
CAVATAS [347]	25 (10,0)	25 (9,9)	16 (6,4)	15 (5,9)	6+	10+
SAPPHIRE [346]	8 (4,8)	9 (5,4)	nc	nc	Nc	Nc
SPACE [345,584]	46 (7,7)	38 (6,5)	29 (4,8)	23 (4,8)	4 (0,7)*	1 (0,2)*
EVA3S [344]	25 (9,6)	10 (3,9)	9 (3,4)	4 (1,5)	2 (0,6)*	1 (0,3)*

+: durata del follow-up 1,95 anni in media; \*: dopo 6 mesi

## Bibliografia

Le referenze più importanti sono contrassegnati con dei pallini.

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

MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. JAMA 2000;283:3102-3109.

11. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. Stroke 2005;36:1597-1616.

12. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998;29:554-562.

13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.

14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001;104:2118-2150.

15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37:1583-1633.

16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. Eur J Neurol 2000;7:607-623.

17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular

Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.

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



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

48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;13:18.
52. Wojner-Alexandrov A, Alexandrov A, Rodriguez D, Persse D, Grotta J: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau N, Wolf M, Barrett S, Hademenos G, Mazor K: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;1:12.
56. Wang M, Lavine S, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy M, Giannotta S: Treating stroke as a medical emergency : a survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
59. Camerlingo M, CASto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
60. Nor A, Mc Allister C, Louw S, Dyker A, Davis M, Jenkinson D, Ford G: Agreement between ambulance paramedic- and physician –recorded neurological signs using the Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35
61. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J* 1997;314

63. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley E, Levy D, Marler J: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;22:22.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford G: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353
65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Möller-Hatrmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss W: The cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
67. Svenson J, O'Connor J, Lindsay M: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med, J* 2006;25:170-172.
68. Silliman S, Quinn B, Huggert V, Merino J: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;148-53
71. Silbergleit R, Scott P, Lowell M, Silbergleit R: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10
72. Shafqat S, Kvedar J, Guanci M, Chang Y, Schwamm L: Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH Stroke Scale. *Stroke* 1999;30:
73. Wiborg A, Widder B et al: Teleneurology to improve stroke care in rural areas. *Stroke*, 2003;34
74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:
75. Wang S, Lee S, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, 3rd NF, Hess D, Adams R: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34
76. Audebert H, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein G, Haberl R, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert H, Kukla C, Vatankhah B, Glotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl R: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria, Germany. *Stroke* 2006;37:1822–1827.

78. Hess D, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller J, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams R: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
80. Audebert H, Schenkel J, Heuschmann P, Bogdahn U, Haberl R: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
81. Schwamm L, Rosenthal E, Hirshberg A, Schaefer P, Little E, Kvedar J, Petkovska I, Koroshetz W, Levine S: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19
83. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;[early online]
84. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
85. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
86. •• Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
87. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
88. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.
89. Mehdiratta M, Woolfenden A, Chapman K, Johnston D, Schulzer M, Beckman J, Teal P: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of

Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.

91. Acker J, Pancioli A, Crocco T, Eckstein M, Jauch E, Larrabee H, Meltzer N, Mergendahl W, Munn J, Prentiss S, Sand C, Saver J, Eigel B, Gilpin B, Schoeberl M, Solis P, Bailey J, Horton K, Stranne S: American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems//Stroke Council. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.

92. Alberts M, Latchaw R, Selman W, Shephard T, Hadley M, Brass L, Koroshetz W, Marler J, Booss J, Zorowitz R, Croft J, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley C, Connors J, Rose-DeRenzy J, Emr M, Warren M, Walker M: Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.

93. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.

94. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.

95. Lindsberg P, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.

96. Hamidon B, Dewey H: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.

97. Goldstein L, Simel D: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.

98. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw S, Ford G: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34

99. Hand P, Kwan J, Lindley R, Dennis M, Wardlaw J: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke* 2006;37:769-775.

100. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.

101. Mitchell J, Ballard D, Whisnant J, Ammering C, Samsa G, Matchar D: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.

102. Goldstein L, Matchar D, Hoff-Lindquist J, Samsa G, Study HRVS: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.

103. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department

admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;30

104. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.

105. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38

106. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.

107. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.

108. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.

109. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.

110. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.

111. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.

112. Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.

113. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.

114. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.

115. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.

116. ••• Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.

117. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.

118. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.

119. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
120. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
121. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
122. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991:88-94.
123. Schramm P, Schellinger P, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
124. Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Warwick Pexman J, Hudon M, Tomanek A, Frayne R, Buchan A: Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1528-1533
125. Hand P, Wardlaw J, Rowat A, Haisma J, Lindley R, Dennis M: MR brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
126. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
127. ••• Wardlaw J, Keir S, Dennis M: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
128. ••• Kidwell C, Chalela J, Saver J, S S, Hill M, Demchuk A, Butman J, Patronas N, Alger J, Latour L, Luby M, Baird A, Leary M, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca J, Davis S, Dunn B, Todd J, Ezzeddine M, Haymore J, Lynch J, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1923-1830.
129. ••• Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
130. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J: What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix-x, 1-180.
131. ••• Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, Luby M, Butmann J, Demchuk A, Hill M, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
132. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.

133. von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier D, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
134. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355:1670-1674
135. Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and Outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.
136. Wardlaw J, West T, Sandercock P, Lewis S, Mielke O: The International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP* 2003;74:452-458.
137. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology*. 1998;51 (Suppl 3):S50-S52
138. Wardlaw J, Farrall A, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing detection of early CT signs of cerebral ischaemia – an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
139. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15.
140. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.
141. Dzialowski I, Weber J, Klotz E, Göricke S, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R: CT Monitoring of Ischemic Brain Tissue Water Content During Middle Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion. *Radiology* 2007;243:720-726.
142. Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasiewicz M, Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Roberts H, Dillon W, Fischbein N, Firszt C, Schulz G, Buchan A: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
143. Patel S, Levine S, Tilley B, Grotta J, Lu M, Frankel M, Haley E, Brott T, Broderick J, Horowitz S, Lyden P, Lewandowski C, Marler J, Welch K: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
144. •• Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.
145. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F, Schaefer P, Furie K, Chang Y, Rordorf G, Schwamm L, Gonzalez R, Koroshetz W: "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
146. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell C, Alger J, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.



147. •• Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.
148. Wardlaw J, Keir S, Bastin M, Armitage P, Rana A: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
149. Hand P, Wardlaw J, Rivers C, Armitage P, Bastin M, Lindley R, Dennis M: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
150. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.
151. Wintermark M, Reichhart M, Thiran J, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meul R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
152. Lev M, Gonzalez R, Schaefer P, Koroshetz W, Dillon W, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
153. ••• Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *JNNP* 2007;78:485-490.
154. •• Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
155. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
156. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
157. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle H: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
158. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
159. Coutts S, Simon J, Tomanek A, Barber P, Chan J, Hudon M, Mitchell J, Frayne M, Buchan A, Demchuk A: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.

160. ••• Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
161. ••• Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
162. Carpenter T, Armitage P, Bastin M, Wardlaw J: DSC Perfusion MRI – Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.
163. Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvaro V, Hand P, Dennis M: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke*. 2006;37:98-104.
164. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, CASTellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, CASTillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
165. Kent D, Hill M, Ruthazer R, Coutts S, Demchuk A, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: „Clinical-CT mismatch“ and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
166. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
167. Fiehler J, Albers G, JM B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim J, Liebeskind D, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger P, Trenkler J, Group. fTMS: Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before ThromboLysis (BRASIL). Pooled Analysis of T2\*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Data From 570 Patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
168. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
169. Willinsky R, Taylor S, TerBrugge K, Farb R, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
170. ••• Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E, on behalf of the NHS R & D Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
171. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
172. Flossmann E, Rothwell P: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
173. Khan S, Cloud G, Kerry S, Markus H: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.

174. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
175. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
176. Droste D, Jurgens R, Nabavi D, Schuierer G, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
177. Droste D, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein E: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000; 31: 920-3. *Stroke* 2000;31:920-923.
178. Droste D, Nabavi D, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ritter M, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
179. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
180. ••• Nederkoorn P, van der Graaf Y, Hunink M: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
181. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
182. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch C, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
183. Ringelstein E, Droste D, Babikian V, Evans D, Grosset D, Kaps M, Markus H, Russell D, Siebler M: International Consensus Group on Microembolus Detection. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998;29:725-729.
184. Markus H, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
185. Markus H, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler M, Ringelstein E: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the CARESS Trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
186. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.

187. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
188. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
189. Crisostomo R, Garcia M, Tong D: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
190. Coutts S, Simon J, Eliasziw M, Sohn C, Hill M, Barber P, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott J, Buchan A, Demchuk A: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
191. Redgrave J, Coutts S, Schulz U, Briley D, Rothwell P: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
192. Douglas V, Johnston C, Elkins J, Sidney S, Gress D, Johnston GS: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
193. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99 –103.
194. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
195. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
196. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
197. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2008;Epub ahead of print
198. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.
199. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
200. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
201. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161:989-996.

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

211. ••• Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
212. Black H, Elliott W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White W, Neaton J, Grimm R, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber M, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders R: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
213. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
214. Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman J, Snapinn S, Harris K, Devereux R: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
215. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
216. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.
217. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
218. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
219. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.
220. ••• Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.

221. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
222. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
223. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
224. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
225. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
226. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
227. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
228. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The Jacc study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
229. Qureshi A, Suri M, Kirmani J, Divani A: Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-76.
230. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Bmj* 1989;298:789-794.
231. Ong M, Glantz S: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
232. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
233. Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M, Conigrave K, Camargo C, Kawachi I, Stampfer M, Willett W, Rimm E: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
234. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007
235. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
236. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior tia, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.

237. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
238. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
239. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007
240. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke* 2006;37:20-26.
241. He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male us healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
242. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson J, Stefanick M, Wassertheil-Smoller S, Kuller L, LaCroix A, Langer R, Lasser N, Lewis C, Limacher M, Margolis K, Mysiw W, Ockene J, Parker L, Perri M, Phillips L, Prentice R, Robbins J, Rossouw J, Sarto G, Schatz I, Snetselaar L, Stevens V, Tinker L, Trevisan M, Vitolins M, Anderson G, Assaf A, Bassford T, Beresford S, Black H, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix S, Hubbell F, Johnson K, Kotchen J: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
243. Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
244. Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
245. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
246. Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
247. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062
248. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.



249. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan N, Greenland P, Heckbert S, Johnson K, Manson J, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin d supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
250. Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P, Virtanen M, Albanes D, Huttunen J: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: A 6-year follow-up of the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
251. •• Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R, Appel L, Guallar E: Meta-analysis: High-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
252. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
253. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.
254. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.
255. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
256. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
257. •• Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.
258. Brunner R, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
259. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
260. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, et al.: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
261. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.

262. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
263. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
264. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
265. Iso H, Hennekens C, Stampfer M, Rexrode K, Colditz G, Speizer F, Willett W, Manson J: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
266. Bartolucci A, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
267. •• Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
268. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
269. •• Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol E: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
270. Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. Va cooperative study group on asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263.
271. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003
272. •• Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
273. •• Rash A, Downes T, Portner R, Yeo W, Morgan N, Channer K: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
274. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

275. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
276. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
277. •• Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
278. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
279. •• Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
280. •• North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
281. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-2334.
282. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
283. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
284. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
285. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial, it. *Stroke* 2007;38:715-720.
286. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
287. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
288. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.

289. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
290. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
291. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
292. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener H: Morbidity and mortality after stroke: eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
293. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
294. •• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
295. •• Blanco M, Nombela F, CASTellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, CASTillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
296. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
297. Eidelman R, Hollar D, Hebert P, Lamas G, Hennekens C: Randomized trials of vitamin e in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
298. ••• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
299. Wald D, Law M, Morris J: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj* 2002;325:1202.
300. Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, Sides E, Wang C, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
301. Bona K, Njolstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.

302. Bazzano L, Reynolds K, Holder K, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
303. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
304. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
305. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
306. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of CASE-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
307. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
308. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
309. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
310. Wahl A, Krumdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
311. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
312. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
313. ••• Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
314. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
315. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.

316. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
317. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
318. •• Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M, Levine S, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch C, Sila C, Jovin T, Romano J: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
319. •• CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
320. •• Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
321. •• Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
322. •• Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
323. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
324. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
325. •• Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
326. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
327. •• Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
328. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
329. •• Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.

330. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
331. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
332. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
333. Dressler FA, Craig WR, SACtello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
334. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
335. Engelter ST, Brandt T, Debette S, SACo V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
336. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
337. ••• European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
338. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
339. •• Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, HJM B, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
340. Bond R, AbuRahma A, Naylor A, Rothwell P: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004
341. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
342. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;54:660-666.

343. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
344. •• Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1660-1671.
345. •• Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
346. Yadav J, Sholey M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, Bajwa T, Whitlow P, Strickman N, Jaff M, Popma J, Snead D, Cutlip.D.E., Firth B, Ouriel K, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-1501.
347. •• Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
348. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
349. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
350. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
351. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
352. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
353. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
354. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US



multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.

355. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.

356. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.

357. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.

358. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.

359. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.

360. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.

361. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.

362. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.

363. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.

364. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048.

365. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.

366. Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.

367. SACTillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.

368. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.

369. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000039.
370. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
371. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
372. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
373. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
374. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
375. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
376. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
377. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.
378. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.
379. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
380. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.
381. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
382. SACTillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.
383. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
384. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised

double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ESACS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.

385. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.

386. •• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.

387. •• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ESACS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.

388. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.

389. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.

390. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.

391. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.

392. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.

393. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (SACES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.

394. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.

395. •• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.

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

397. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
398. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
399. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.
400. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebich JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
401. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.
402. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
403. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 1996;335:145-150.
404. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. Lancet* 1995;346:1509-1514.
405. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
406. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.
407. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
408. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.
409. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.

410. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.
411. Brandt T, von Kummer R, Muller Kuppers M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
412. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, DelZoppo G: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
413. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
414. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
415. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
416. ••• SACT-Collaborative-Group: SACT: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
417. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.
418. ••• AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.
419. ••• Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.
420. ••• Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A, et al.: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.
421. ••• Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.
422. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the

TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke* 2001;32:22-29.

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

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

425. ••• The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.

426. ••• Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.

427. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.

428. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.

429. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.

430. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.

431. ••• Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, SACo V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.

432. •• Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.

433. ••• Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-445.

434. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.

435. Davalos A, SACtillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.

436. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
437. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.
438. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.
439. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.
440. Berezcki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1
441. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
442. •• Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2
443. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
444. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5):S61-68.
445. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
446. ••• Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
447. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
448. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
449. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
450. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.

451. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
452. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
453. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
454. •• Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.
455. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
456. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
457. ••• Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
458. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
459. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *Bmj* 1995;311:83-86.
460. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.
461. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
462. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003;34:494-501.
463. Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.
464. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.



465. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
466. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *Bmj* 2007;334:82.
467. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
468. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
469. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
470. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
471. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
472. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
473. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
474. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
475. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
476. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.
477. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
478. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
479. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.

480. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
481. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
482. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
483. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
484. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
485. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
486. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
487. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
488. •• Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
489. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
490. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
491. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.
492. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
493. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001
494. Langhorne P, Dennis MS. Stroke units, an evidence based approach. London: BMJ Publishing group; 1998.
495. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.

496. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
497. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
498. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
499. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
500. •• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
501. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.
502. Barbay S, Plautz E, Friel K, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo R: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
503. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
504. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.
505. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.
506. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
507. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
508. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.
509. •• Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
510. •• Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.

511. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
512. ••• van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.
513. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
514. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
515. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration. *Stroke* 1997;28:2139-2144.
516. ••• van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
517. ••• Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.
518. ••• Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2006
519. ••• Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
520. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
521. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
522. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
523. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
524. ••• Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.

525. •• Walker M, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorn P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman J, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
526. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.
527. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
528. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
529. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.
530. •• Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
531. •• Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
532. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
533. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
534. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.
535. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
536. •• Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
537. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.
538. •• Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
539. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *Bmj* 2004;328:1099.
540. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
541. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
542. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.

543. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003586.
544. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
545. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
546. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
547. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a SACE-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
548. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.
549. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
550. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
551. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-562.
552. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a SACE-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
553. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
554. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
555. ••• van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
556. ••• Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
557. ••• Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
558. ••• Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
559. ••• House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.

560. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
561. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54; quiz 56.
562. •• Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
563. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
564. •• Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
565. •• Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
566. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
567. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
568. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
569. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
570. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
571. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
572. Wyller TB, Sodring KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
573. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
574. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
575. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.

576. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
577. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
578. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200; discussion 205.
579. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
580. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
581. Schmidt J, Drew-Cates J, Dombovy M: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
582. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
583. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
584. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.



