

İskemik İnme ve Geçici İskemik Atağa Yaklaşım Rehberi 2008

Yazarlar

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

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

İletişim

Aysan Durukan, Helsinki Üniversitesi Merkez Hastanesi, Nöroloji A.B.D.,

Haartmaninkatu 4, 00290 Helsinki, FİNLANDİYA

Tel: +358947171762, Fax: +358947171796, E-mail: aysan.durukan@hus.fi

Çevirenler

Aysan Durukan, Ufuk Emre, Turgut Tatlısumak

Anahtar Kelimeler:

Rehber, İnme, Koruma, Eğitim, İnme Ünitesi, Görüntüleme, Akut Tedavi,
Rehabilitasyon

Kısaltmalar:

ADC	'apparent diffusion coefficient'
AF	atriyal fibrilasyon
AMH	acil medikal hizmet
AR	mutlak risk 'absolute risk'
AS	acil servis
BOS	beyin-omurilik sıvısı
BT	bilgisayarlı tomografi
BTA	bilgisayarlı tomografik anjiyografi
CEA	karotis endarterektomisi
CE-MRA	kontrastlı "contrast-enhanced" MR anjiyografi
CI	güven aralığı "confidence interval"
DSA	dijital subtraksiyon anjiyografi
DVT	derin ven trombozu
DWI	diffüzyon ağırlıklı görüntüleme "diffusion-weighted imaging"
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EKG	elektrokardiyografi
ESO	European Stroke Organisation
EUSI	European Stroke Initiative
FLAIR	'fluid attenuated inversion recovery'
GIA	geçici iskemik atak
GYA	günlük yaşam aktiviteleri
HR	hazard ratio
ICA	internal karotis arteri
IKB	intrakranyal basınç
INR	international normalized ratio
İKD	İyi klinik deneyim
iv	intravenöz
KB	kan basıncı
KDT	Konuşma ve dil terapisi

MCA	Orta serebral arter “middle cerebral artery”
MI	miyokard infarktüsü
MRA	magnetik rezonans anjiyografi
MRG	magnetik rezonans görüntüleme
mRS	modifiye Rankin skor
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NG	nazogastrik
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH	zarar için gerekli rakam “number needed to harm”
NNT	tedavi için gerekli rakam “number needed to treat”
OR	odds ratio
PEG	perkutan enteral gastrostomi
PFO	patent foramen ovale
İSD	inme sonrası depresyon
QTc	kalp atımına göre düzeltilmiş QT aralığı
RKÇ	randomize klinik çalışma
RR	relatif risk
rtPA	rekombinant doku “tissue” plazminojen aktivatörü
SSRI	selektif serotonin geri-alım “reuptake” inhibitörü
TCD	transkranyal Doppler ultrason
UFH	fraksiyone olmayan “unfractionated” heparin
UT	Uğraşı terapisi

Önsöz

Bu makale, ilk olarak 2000 yılında Cerebrovascular Diseases dergisinde yayınlanmış ve daha sonra İspanyolca, Portekizce, İtalyanca, Almanca, Yunanca, Türkçe, Litvanyaca, Lehçe, Rusça ve Mandarin Çincesi olmak üzere birçok dile çevrilmiş olan, European Stroke Initiative (EUSI)'nin İnmeYE Yaklaşım Önerileri'nin [1] güncellemesi niteliğindedir. Önerilerin ilk güncellemesi 2003 yılında yayınlanmıştı [2]. EUSI 2006 yılında, bir sonraki güncellemenin daha geniş bir yazar grubu tarafından hazırlanmasına karar verdi. Bu sırada yeni bir Avrupa İnme Derneği olan Avrupa İnme Organizasyonu "European Stroke Organisation" (ESO) kuruldu ve güncellemenin hazırlanması görevini üzerine aldı. Bu nedenle, yeni önerilerin hazırlanmasına önceki EUSI Öneriler Yazıcı Kurulu ile ESO üyeleri katılmış oldu (bkz. ek). Yazıcı Kurul'un üyeleri Aralık 2007'de Almanya Heidelberg'de 3 gün boyunca biraraya gelerek önerileri son haline kavuşturdu. Üyeler farklı konuları ele almak üzere 6 gruba ayrıldı. Her grupta 2 kişi eşbaşkan sıfatıyla, yanı sıra 5'e varan sayıda ise konunun uzmanı kişi yer aldı. Bias ve çıkar çatışmasını ("conflict of interest") önlemek amacıyla üyelerin hiçbirinin, konusuyla yakından ilgili klinik çalışmaların major katılımcılarından olmaması şartı getirildi. Ayrıca, detaylı bir çıkar çatışması ("conflict of interest") listesi Cerebrovascular Diseases dergisinin editorüne teslim edildi ve bu makalenin elektronik versiyonuna dahil edildi. Ancak, yazar sayısının çokluğu nedeniyle detaylı açıklama basılı makaleye alınmadı.

Bu rehber ("guideline"), günümüzde aynı antiteye dahil edilen iskemik inme ve geçici iskemik atakları (GİA) kapsamaktadır. Öneriler iki durum arasında farklılık gösterdiği taktirde bu nokta ayrıca belirtilecek, bunun dışında öneriler her iki durum için geçerli olacaktır. İntraserebral hemoraji [3] ve subaraknoid kanama için farklı rehberler bulunmakta veya hazırlanmaktadır. Rehberde kullanılan kanıt sınıflaması ve öneri derecelemesi European Federation of Neurological Societies (EFNS) kriterlerine göre belirlenmiştir (Tablo 1, Tablo 2). Bu makale hastaneye başvuru, acil yaklaşım, İnme Biriminde bakım, tanı metotları, birincil ve ikincil

koruma, genel inme tedavisi, akut yaklaşım dahil spesifik tedavi, komplikasyonlara yaklaşım ve rehabilitasyonu kapsamaktadır.

Yeni deliller ortaya çıktıkça rehberde değişikliğe gidilecektir. Bu değişiklikler ESO internet sayfasındaki (<http://www.eso-stroke.org>) online makaleden izlenebilir.

Önemli tedavi kararları almak gerektiğinde okuyucunun online versiyonu gözden geçirmesi önerilir.

Giriş

İnme, tüm dünyada, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir [4]. Doğu ve Batı Avrupa arasında inme sıklık, yaygınlık ve mortalitesi bakımından büyük farklar saptanmıştır. Bu, risk faktörlerindeki farklılığa bağlanmaktadır. Doğu Avrupa'da hipertansiyon ve diğer risk faktörlerine daha fazla rastlanması daha ağır inme tablolarına yol açmaktadır [5]. Batı Avrupa'nın içinde de belirgin bölgesel farklılıklar yer almaktadır. İnme, Avrupa'daki morbidite ve uzun vadeli özürüllüğün ("long-term disability") en önemli sebebi olup, demografik değişiklikler, hem sıklık, hem de yaygınlıkta artışla sonuçlanacaktır. İnme aynı zamanda demansın ikinci en sık, yaşlılardaki epilepsinin en sık nedeni olup, depresyonun da sık nedenleri arasındadır [6,7].

Son 10 yılda inmeye yaklaşım ve inmeli hasta bakımının spesik yönleriyle ilgili birçok rehber ve öneri makalesi yayınlanmıştır [2,8-18]. En son olarak güncellenmiş Helsingborg Deklarasyonunda, inme bakımının standartları ve inme konusunda araştırma gereksinimleri, Avrupa ölçeğinde yenilenerek sunulmuştur [19]. Gelecekte, inme rehberlerinin dünya çapında harmonizasyonu, ESO ve diğer ulusal ve bölgesel inme derneklerinin de desteğiyle, Dünya İnme organizasyonu tarafından gerçekleştirilecektir.

Toplum farkındalığı ve Eğitim

Öneriler

- Halk arasında inme konusunda bilinçlenmenin sağlanması için eğitim programlarının düzenlenmesi önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Profesyoneller (ambulans görevlileri, acil servis doktorları) arasında inme konusunda bilinçlenmenin sağlanması için eğitim programlarının düzenlenmesi önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)

“Zaman beyindir“ kavramı inme tedavisinin acil bir durum olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Yani, akut inmenin hastane öncesi döneminde temel amaç, gecikmenin önüne geçilmesidir. Hastane öncesi dönem kapsamına ise inme belirti ve bulgularının hasta, hasta yakınları veya olaya şahit olanlar tarafından tanınması, ilk medikal servisin niteliği ve hastaneye transport şekli girmektedir.

Akut inme tedavisinin başlamasındaki gecikme değişik aşamalarda gelişmektedir [20]:

- ilk aşama, halk arasında inme belirtilerinin yeterince bilinmemesi, acil servislere ulaşımın aksaması
- acil servis hizmeti ve acil servis doktorları aşamasında, inme hastalarının transportuna öncelik tanınmaması
- hastane aşamasında, nörogörüntülemenin gecikmesi ve hastane yaklaşımda yetersizlikler.

Büyük bir zaman dilimi hastane dışında yitirilmektedir [21]: Portekiz üniversite hastanesinde tedavi gecikmesinin nedeni %82 oranında bu dönemde gelişmektedir [22]. Hastane öncesi dönemdeki gecikmeye yol açan demografik, sosyal, kültürel, davranışsal ve klinik faktörleri inceleyen çalışmalar, yürütülecek eğitim kampanyalarının niteliğinin saptanmasına yardımcı olabilir [23,24].

İnme semptom başlangıcından ambulans çağrılmasına kadar geçen süre, hastane öncesi gecikmenin en büyük kısmını oluşturmaktadır [25-28]. Medikal talebin gecikmesindeki önemli etkenler inme semptomlarının bilinmemesi, ciddiyetinin farkına varılmaması, bunun yanı sıra hastalığın görmezden gelinmesi ve semptomların kendiliğinden düzeleceği beklentisidir. Bu nedenle, halkın inme semptomlarını tanımak için eğitilmesi ve insanların akut inme karşısındaki tavrının değiştirilmesi ile hastaların inme başlangıcından acil medikal hizmete (AMH) ulaşmasındaki gecikmenin azaltılması sağlanabilir.

Medikal hizmet nadir olarak hasta tarafından talep edilmekte, çoğunlukla başvuru aile üyelerinden gelmektedir [28-30]. Bundan ötürü bilgilendirme ve eğitimsel girişimler, hem yüksek inme riskli kişilere hem de onların yakınlarına yönelmelidir.

İnme konusundaki bilinçlilik demografik ve sosyokültürel faktörler ve kişisel medikal bilinç ile paralellik gösterir. Semptomlara göre değişmekle birlikte, inmenin uyarıcı semptomlarının tanınması, uygulanan sorgulamanın türüne göre de çeşitlilik göstermektedir (ör. açık uçlu veya çoktan seçmeli anketler) [31,32].

Halkın çoğunluğu, inmenin aciliyeti ve inme durumunda medikal servis talep edilmesi konusunda hemfikir olmakla birlikte, gerçekte yalnız %50'si AMH'e telefon etmektedir. Çoğunlukla ilk bildirim bir aile üyesine veya bir pratisyen hekime olmaktadır; bazı çalışmalarda hastaların %45 ila 48'inin ilk olarak pratisyen hekim tarafından değerlendirildiği saptanmıştır [29,33-36].

Çalışmaların çoğundan ortaya çıkan, hastaların yalnızca %33-50'inin kendi semptomlarını inme olarak tanıdığıdır. İnmenin teorik olarak bilinmesi ile akut inme durumunda gösterilen reaksiyon arasında belirgin çelişki mevcuttur. Bazı çalışmalara göre inme konusunda daha bilgili olsalar dahi hastalar, hastaneye kural olarak daha erken ulaşmamaktadır.

İnme konusundaki bilgilendirme büyük oranda medya araçlarından [37-39], inme hakkında bilgi sahibi olan arkadaş ve aile üyelerinden olmakta, ancak nadiren pratisyen hekimler veya kitaplardan gelmektedir [40-44]. Ulaşılan kaynaklar yaşa göre değişmektedir: yaşlılar bilgiyi daha sık olarak sağlık kampanyaları veya doktorlarından, gençler ise televizyondan edinmektedir [38-40].

İnme bilincine eğitimin etkisini araştıran girişimsel çalışmalar arasında, 8 randomize olmayan çalışma, eğitimsel faktörlerin hastane öncesi gecikme ve tromboliz uygulanmasına etkisini araştırdı [45-52]. 6 çalışmada eğitim kombine olarak halka, paramedikal sağlık görevlilerine ve sağlık çalışanlarına verilirken, 2 çalışmada yalnız halk hedef alındı. Yalnız TLL Temple Foundation Stroke Project çalışmasında bir kontrol grubu yer aldı [50,51]. Bütün çalışmalar pre-post şeklinde dizayn edildi. Tromboliz uygulanmasında artış yalnız TLL çalışmasında ve ancak eğitimin sonlanmasından 6 ay sonrası ile sınırlı olarak saptandı [51]. Bu veriler, inme konusundaki bilincin sürekliliğinin sağlanması için halk eğitiminin de devamlı olması gerektiğini göstermektedir.

İnme olgularının tanınması ve hastaneye transferin hızlanması için eğitimin paramedikal sağlık görevlileri ve acil servis (AS) ekiplerini de kapsamaması gerekmektedir [53]. Paramedikal sağlık hizmetlilerinin eğitilmesi, inme bilincini, klinik ve iletişim becerilerini arttırarak hastane öncesi gecikmeyi azaltır [54].

Tıp öğrencilerine eğitimin ilk yılında temel inme bilgilerinin verilmesi, bilgilerin uzun vadede korunması ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur [55]. Mezuniyet sonrası eğitim dünya çapında kabul gören bir yöntem olmakla birlikte, inme uzmanlarının eğitim programları Avrupa dahilinde değişkenlik göstermektedir. Bunun önüne geçebilmek ve inme bakımı konusunda uzman doktor sayısını arttırabilmek için, bazı ülkelerde (ör. Fransa, İngiltere) ulusal müfredatlar geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Buna karşılık diğer ülkeler nöroloji uzmanlığı dönemindeki programlarla yetinmektedir. Eğitimin tektipleştirilmesi için Avrupa İnme Tıbbı Mastır Programı (<http://www.donau->

uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php), ve yıllık İnme Yaz Okulları (<http://www.eso-stroke.org>) düzenlenmektedir.

Başvuru ve hasta transferi

Öneriler

- Hastaların AMH ile acil olarak bağlantıya geçmesi ve AMH'in öncelikli olarak gönderilmesi önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Hastaneye önceden haber verilmek üzere hastane içi ve dışında acil transport önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- İnme şüphesi olan hastaların gecikmeden en yakın inme birimi olan ve ultra-erken tedavi verebilen sağlık merkezine transfer edilmesi önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Ambulans görevlilerinin kolay uygulanır Yüz-Kol-Konuşma-Testi "Face-Arm-Speech-Test" gibi bir anket ile inmeyi tanımaya eğitilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Hastanede acil olarak acil servise transfer; acil klinik, laboratuvar ve görüntüleme; kesin tanı, tedavi kararı ve doğru tedavinin uygulanması önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Uzak ve kırsal kesimlerde tedaviye erişimin iyileştirilmesi için helikopterle hasta taşınması önerilir (**Sınıf III, Düzey C**)
- Uzak ve kırsal kesimlerde tedavi uygulamasının iyileştirilmesi için telemedisin uygulaması önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- GİA şüpheli hastaların gelişkin değerlendirme ve acil tedavi için bir GİA kliniğine veya inme birimi olan sağlık merkezine yönlendirilmesi önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)

Akut inme hastasının başarılı bakımı, halk ve sağlık personeli düzeyinde [56] inmenin, akut miyokard infarktüsü ve travma kadar acil bir durum olduğunun bilinmesi ile başlar. Ancak pratikte, hastaneye yeterince erken ulaşamadıkları için, iskemik inme hastalarının çoğuna rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rtPA) verilemiyor [22,36,57,58]. Akut inme hastasının acil bakımı 4 basamakta gerçekleşmektedir:

- inme ve GİA belirtilerinin erken tanınması ve buna erken reaksiyon
- acil AMH bağlantısı ve AMH'in öncelikli olarak gönderilmesi
- hastanenin önceden haberdar edilmesi ile öncelikli hastane transferi

- hastanede acil olarak acil servise transfer; acil klinik, laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleri; kesin tanı ve uygun tedavinin uygulanması. İnme semptomlarından şüphelenildiğinde hasta veya yakınları AMH çağırılmalıdır. AMH sistemi telefon görüşmesi sırasında inmeyi tanıyabilmek için elektronik olarak geçerli bir sorgulama algoritmasına sahip olmalıdır [33,59]. Ambulans çalışanları kolay uygulanabilir Yüz-Kol-Konuşma-Testi [60] gibi bir anket ile inmeyi tanıyabilmelidir. Aynı zamanda bilinç azalması, nöbet, kusma veya hemodinamik instabilite gibi erken dönem inme komplikasyonları veya komorbid durumları tanıyabilmeli ve uygun tedaviyi verebilmelidir.

İnme şüphesi olan hastaların gecikmeden en yakın inme birimi olan ve ultra-erken tedavi verebilen sağlık merkezine transfer edilmesi önerilir.

Semptomlarının ilk 3 saati içindeki hastalara değerlendirme ve transportta öncelik verilmelidir [20]. Her toplumda inme birimleri ağı, eğer inme birimleri yoksa, akut inme bakımı veren sağlık merkezleri ağı kurulmalı ve bu ağın varlığı halka, sağlık çalışanları ve ambulans hizmeti veren kuruluşlara duyurulmalıdır [61,62].

Eğer doktor, inme şüphesi olan bir hastadan telefon alır veya hasta için konsülte edilirse, hastanın en yakın akut inme bakımı ve ultra-erken tedavi verebilen inme ünitesi olan sağlık merkezine transferini önermeli veya ayarlamalıdır. Ambulans görevlileri inme birimini haberdar etmeli ve hastanın klinik durumu hakkında inme birimini bilgilendirmelidir. İnmenin başlangıcını veya hastanın medikal geçmişini anlatabilecek bir hasta yakını hastaya eşlik etmelidir.

Az sayıda girişimsel çalışma, semptom başlangıcından hastaneye ulaşılan kadar geçen sürenin azaltılmasının, ultra-erken tedavinin daha geniş bir hasta kesimine ulaşmasına etkisini araştırdı. Bu çalışmaların çoğunun dizaynı önce-ve-sonra girişim şeklinde iken, bunun yanı sıra randomizasyon ve kontrol grubundan yoksundu [23,53]. Girişim çeşitleri arasında eğitim ve uygulama programları, helikopter taşınması, telemedisin ve akut inme hastaları için hastane öncesi ve hastane içi protokollerinin yeniden düzenlenmesi yer aldı.

AS'e direk ambulans ile veya AMH ile ulaşım en hızlı transfer şeklidir [28,53,63-65]. Helikopter taşınması, başvuru ile hastaneye ulaşma arasındaki süreyi kısaltabilmenin [66,67] yanı sıra, uzak ve kırsal kesimlerde trombolitik terapiye ulaşma şansını artırır [68]. Kırsal ve kentsel açıdan karışık kesimlerde, basit yollarla hava ve yer uzaklıkları ölçülebilir [69]. Hava ve yer taşınmasının farkı, inmeli hastalarda herhangi bir çalışma ile karşılaştırılmamıştır. Başlıca travma hastalarını kapsayan bir çalışmada, yer transferinin hastaneden 10 milden (≈ 16 km) kısa mesafelerde hava transferinden daha hızlı seyrettiği, hava transferinin, transfer ufak gecikmelerle gerçekleştiğinde dahi, ancak 45 mil (≈ 72 km) üzerinde daha hızlı sonuç verdiği gösterildi [70]. Bir çalışmaya göre akut iskemik inme şüpheli hastaların, olası tromboliz tedavisi için helikopterle transferi ekonomik açıdan da uygundur [71].

Telemedisin uygulaması, iki yönlü video konferans sistemi ile uzak mesafelerdeki sağlık personeline hizmet veya destek veren, kolay uygulanır, geçerli ve güvenilir bir yöntemdir. Zamanında hava veya yer taşınmasının mümkün olmadığı, uzak veya kırsal kesimlerde tromboliz uygulanmasını kolaylaştırmaktadır. Lokal hastanelerde telemedisin konsültasyonu aracılığıyla gerçekleştirilen akut inme rtPA tedavisinin kalitesi, komplikasyon oranları ve kısa ve uzun vadeli sonuçları üniversite hastaneleri ile benzerdir [72-81].

AMH dahilinde, bir inme birimindeki inme uzmanının haberdar edilmesi ve hastanın öncelikli olarak bu inme birimine transferini sağlayan bir inme kodunun hayata geçirilmesi, tromboliz ile tedavi edilen hasta sayısını artıran ve hastane öncesi gecikmeyi azaltan etkili bir yoldur [82,83].

Yakın zamanda yürütülen toplum ve hastane kaynaklı çalışmalar, GİA hemen sonrasında yüksek inme riski olduğunu ortaya koydu [6,84]. Gözlem çalışmalarına göre, bir GİA kliniğinde acil değerlendirme ve tedavinin acil olarak başlanması, GİA sonrası inme riskini azaltmaktadır [85,86]. Bu nedenle GİA'lı

hastalar, değerlendirme ve tedavi için acil olarak uzman bir merkeze yönlendirilmelidir.

Acil yaklaşım

Öneriler

- Akut inme hastaları için hastane dışı ve içinde yol düzenlemeleri ve sistemlerin geliştirilmesi önerilir (**Sınıf III, Düzey C**)
- Tablo 3'te belirtilen yardımcı testler önerilir (**Sınıf IV, İKD**)

İnme başlangıcından bilgisayarlı tomografiye (BT) kadar geçen sürenin %16'ı hastane içinde kaybedilmektedir [22]. Hastane içi gecikmenin nedenleri:

- inmeyi acil bir hastalık olarak ele almamak
- hastane içi transport yetersizlikleri
- geç medikal değerlendirme
- görüntülemeye gecikme
- tromboliz uygulama konusunda kararsızlık [20,21,24].

Bir meta analize göre rutin olarak uygulanması gereksiz gözükse bile [87], hastane içinde "inme kanalları" oluşturulması, inme bakım organizasyonunu kolaylaştıracaktır. Bu yöntem ile hastane kapısından servise, görüntülemeye [88,89], tromboliz başlamasına kadar [89] ve gereğinde uygulanacak olan arteriyografiye kadar geçen süre azaltılabilir.

Akut inme ekibinde AMH, AS çalışanları ve inme uzmanları yer almalıdır. AMH, AS ekibi, radyologlar, laborantlar ve nörologlar arasında iyi bir iletişim ve işbirliği olması tedavinin erken başlamasını sağlar [11,90,91]. Organizasyona AMH ve AS ekibinin katılımının tromboliz uygulanmasını arttırdığı gösterilmiştir [92]. Hastaların direk olarak bir inme ünitesine alınamadığı hastanelerde, AS'in akut inme ekibini en hızlı şekilde haberdar etmesini sağlayan bir sistem bulunmalıdır. AS veya inme doktorlarının transport sırasında rutin olarak aranması, hastane içi gecikmenin azalması [82,93-95], tromboliz uygulanmasının artması [92,93], hastanede kalış süresinin kısalması [95] ve hastane mortalitesinin azalması [92] ile ilişkili bulunmuştur.

Hızlı triaj için yüksek tanısal değeri olan bir inme testi uygulanmalıdır [96]; bu aşamada migren ve nöbet gibi inmeyi taklit eden durumlar sorun teşkil etmektedir [97,98]. Yüz-Kol-Konuşma-Testi ve İnmenin Acil Serviste Tanınması “Recognition of Stroke in the Emergency Room” (ROSIER) AS ekibine inmeyi tanımakta yardımcı olabilir [60,97,99].

AS’te akut inme hastasının bakımına bir nörolog veya inme uzmanı katılmalıdır [98]. Nörolog ve nörolog olmayan hekim bakımını karşılaştıran iki çalışmada, nörologların daha yoğun ve masraflı incelemeler yaptığı, buna karşılık hastaların daha kısa süre hastanede kaldığı, 90 günün sonunda mortalite ve bağımlılığın daha az olduğu gösterildi [100,101]. Ancak bu, İngiltere gibi, GİA ve inme hastalarına yaklaşımda son derece yetkin olmakla birlikte AS’te inme hastalarını değerlendiren doktorlarının çoğunun nörolog olmadığı ülkeler için geçerli olmayabilir.

İnme servislerinin yeniden düzenlenmesi, gereksiz hastane içi taşımalarının önüne geçer. Beyin görüntüleme birimi, inme merkezi veya AS içi veya yakınında olacak şekilde yeniden yapılandırılmalı, inme hastalarına görüntülemeye öncelik verilmelidir [90]. Nöroradyologlarla en kısa sürede iletişim sağlanmalıdır [90]. Finlandiya’da yürütülen bir çalışmada, BT aletinin AS yakınına taşınması ve önceden haberlendirme sisteminin başlatılmasının hastane içi gecikmeyi belirgin ölçüde azalttığı gösterildi [94]. Tromboliz BT odasında veya yakınında başlatılmalıdır. Son olarak, gereğinde endovasküler tedavi uygulanabilecek bir arteriografi odası bulunmalıdır.

Akut inme hastaları için hazır, yazılı bakım protokolleri olmalıdır; bu tür protokolleri uygulayan merkezlerin daha yüksek oranda tromboliz yaptığı bulunmuştur [92]. Hastane içi gecikmeleri azaltan bir diğer faktör, sürekli bir kalite kontrol sisteminin yürütülmesidir [81,102]. Bireysel merkezler için takip komisyonları oluşturulmalıdır, yakın zamanda bölgesel ağlar ve ülkeler için bu tür

komisyonlar kurulmuştur. En azından, hastaneye varıştan görüntülemeye kadar ve tedavi başlangıcına kadar geçen süreler monitorize edilmelidir.

İnme hastalarının ancak ufak bir bölümünde hayatı tehdit eden durumlar olmakla birlikte, çoğunda belirgin fizyolojik anomaliler ve komorbiditeler mevcuttur. İleride gelişebilecek komplikasyonlar (yer kaplayan infarkt, kanama, tekrarlayan inme) veya eşlik eden hastalıkları (hipertansif kriz, eşlik eden miyokard infarktüsü, aspirasyon pnömonisi, kalp veya böbrek yetmezliği) haber verebilecek belirti ve semptomlar erkenden tanınmalıdır. İnmenin ağırlığı deneyimli kişiler tarafından National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ile saptanmalıdır [103].

İlk muayenede :

- solunum ve akciğer fonksiyonları
- disfajinin erken bulguları, tercihen geçerli bir form yardımı ile [104]
- eşlik edebilecek kalp hastalığı
- kan basıncı (KB) ve kalp hızı
- arteryal oksijen saturasyonu, varsa infrared pulse oksimetri ile değerlendirilmelidir.

Eşzamanlı olarak, klinik biyokimyasal, kan şekeri, koagülasyon, hematoloji testleri için kan örnekleri alınmalı ve bir venöz kanül yerleştirilmelidir. Muayeneye ek olarak, anamnezde inme risk faktörleri, kalp hastalığı, ilaçlar, kanamaya eğilim yaratabilecek durumlar, inmeyi taklit eden durumlara ipucu olabilecek özellikler (özellikle genç hastalarda uyuşturucu kullanımı, oral kontraseptif, infeksiyon, travma ve migren) sorgulanmalıdır.

İnme servisleri ve inme birimleri

Öneriler

- Bütün inme hastalarının bir inme biriminde tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Sağlık sistemlerinin, akut inme hastalarının gereğinde yüksek teknoloji ve cerrahi inme bakımından faydalanmasını sağlanması önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Yüksek teknolojili, uzmanlaşmış inme bakımına erişimin sağlanması için, telemedisin dahil olmak üzere, klinik ağların geliştirilmesi önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)

İnme hizmetlerinin organizasyonu

Bütün akut inme hastaları, bir inme biriminde, uzmanlaşmış multidisipliner bakımı gerektirmektedir, bunun yanı sıra seçilen hastalarda ek yüksek teknolojik girişimler gerekli olmaktadır. Sağlık hizmetleri, bu girişimleri gereken tüm hastalara sunabilecek şekilde yapılanmalıdır: hastaları inme birimine almamakta geçerli tek koşul aktif yaklaşımın endike olmamasıdır. Yakın zamanda oluşturulan konsensüsler [11,105] birincil ve kapsamlı inme merkezlerinin rollerini belirlemiştir (Tablo 4).

Birincil inme merkezleri çoğu inme hastası için uygun tanı ve tedavi sağlayabilecek kadro, yapılanma, uzmanlık ve programları içeren merkezlerdir. Nadir hastalıkları olan, kompleks inmeli hastalar ve multiorgan yetmezlikli hastalar, Birincil inme merkezlerinde sağlanamayan daha spesifik bakım ve kaynaklara gereksinim gösterir.

Kapsamlı inme merkezleri inme hastalarının çoğunluğu için uygun tanı ve tedaviyi, bunun yanı sıra yüksek teknolojili medikal ve cerrahi (yeni tanısal yöntemler ve rehabilitasyon metotları, özelleşmiş testler, multipl fizyolojik parametrelerin otomatik monitorizasyonu, girişimsel radyoloji, vasküler cerrahi, nörocerrahi) imkanları sağlayabilen merkezlerdir.

Uzak hastanelerde tedavi seçeneklerini kolaylaştırmak için telemedisin aracılığıyla klinik ağların kurulması önerilmektedir. Telemedisin aracılığıyla rtPA verilmesi kolay uygulanır ve güvenilir bir yöntemdir [106]. Telemedisini kullanan klinik ağlarda rtPA kullanımını artırmakta [80,107], daha iyi inme bakımı ve klinik sonuçlar sağlanmaktadır [80].

İnme biriminde bakım

Güncellenmiş bir sistematik değerlendirmeye göre, inme birimlerinde tedavi edilen hastalarda, normal servislerde tedavi edilen hastalara göre ölümlerde %3 mutlak azalma, bağımlılıkta azalma (bağımsız olarak hayatta kalanların oranında %5 artış) ve kurumsal bakım ihtiyacında %2 azalma gerçekleşmektedir. Cinsiyet, yaş, inme tipi ve inmenin ağırlığından bağımsız olmak üzere, tüm inme hastaları inme birimlerinde tedaviden yarar görmektedir [61,108]. Bu sonuçlar, geniş günlük pratik gözlem çalışmaları ile de doğrulanmıştır [109-111]. İnme biriminde bakım, genel nöroloji servislerine göre maliyetli olmakla birlikte, akut dönem sonrası hastane içi masraflarını azaltır [112,113] ve ekonomiktir [114-117].

İnme birimi, temel olarak inme hastalarının bakımının sağlandığı, uzmanlaşmış multidisipliner bir kadroya sahip, özgün bir hastane servisedir [61]. Ekipte hizmet veren başlıca disiplinler tıp, hemşirelik, fizyoterapi, uğraşı terapisi, konuşma ve dil terapisi ve sosyal hizmettir [118]. Multidisipliner ekip, hasta bakımını planlamak için düzenli toplantılar aracılığıyla koordine bir şekilde çalışmalıdır. Devamlı kadronun eğitim ve pratiğine yönelik programlar düzenlenmelidir [118]. İnme birimi klinik çalışmalarında değerlendirilen inme birimi komponentleri [118] şunlardır:

- medikal değerlendirme ve tanı: görüntüleme (BT, magnetik rezonans görüntüleme [MRG]), hemşirelik ve terapi ihtiyaçlarının erken dönemde belirlenmesi
- erken yaklaşım: erken mobilizasyon, komplikasyonların önlenmesi, hipoksi, hiperglisemi, ateş ve dehidratasyon tedavisi

- devamlı rehabilitasyon: multidisipliner ekip bakımı, taburculuk sonrası ihtiyaçların erken tespiti

Akut inme birimleri ve kapsamlı inme birimleri, hastaları akut dönemde kabul eder ve tedaviye birkaç gün devam eder. Rehabilitasyon inme birimlerine 1-2 hafta sonra hasta alınır ve gereğinde rehabilitasyon birkaç hafta sürer. Etkinliğe dair kanıtların çoğu kapsamlı inme birimleri ve rehabilitasyon inme birimleri için mevcuttur [61,119]. İnme birimlerinin olmadığı hastanelerde, birden fazla serviste görev yapan mobil inme ekiplerinin oluşturulması, prognoz üzerinde muhtemelen etkisi olmadığından önerilmemektedir [120].

İnme birimi, hastanın tüm hastane yatışı boyunca gerekli olan uzmanlaşmış multidisipliner bakımı sağlayabilmek için, yeterli büyüklükte olmalıdır. Ufak hastanelerde tek bir kapsamlı inme birimi yeterli olurken, büyük hastanelerde akut tedavi ve rehabilitasyon birimleri, yakın ilişkide olacak şekilde, ayrı olarak düzenlenebilir.

Tanı metotları

Tanısal görüntüleme

Öneriler

- GİA veya inme şüpheli hastalarda acil kranyal BT (**Sınıf I**) veya alternatif olarak MRG yapılması (**Sınıf II**) önerilir (**Düzey A**)
- Eğer MRG yapılıyorsa difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve T2*-ağırlıklı gradient eko sekansını içermesi önerilir (**Sınıf II, Düzey A**)
- GİA veya minör inmeli veya erken spontan düzelme gösteren hastalarda tanısal yöntemin acil vasküler görüntülemeyi (ultrason, BT-anjiyografi veya MR anjiyografi) kapsamı önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)

İnme ve GİA hastalarının değerlendirilmesinde beyin ve damar görüntülemesi esastır. Beyin görüntülemesi, iskemik inmeyi hemorajik inmeden ve inmeyi taklit eden durumlardan ayırarak, inme tipini ve sıklıkla da inmenin nedenini ortaya koyar; ayrıca geri dönüşsüz doku hasarı ile kurtarılabilir doku ayırımına yardım ederek, durumun aciliyeti ve uygulanacak tedavi yöntemi hakkında bilgi sağlar, prognoz belirlenmesine yardımcı olur. Vasküler görüntüleme arteriyel oklüzyonun yeri ve nedeninin, bunun yanı sıra, inme tekrarı için yüksek riskli hastaların belirlenmesini sağlayabilir.

Genel prensipler

İnme hastaları için zaman çok önemli olduğundan, inme hastalarının beyin görüntülemesine diğer hastalara nazaran öncelik tanınmalıdır. GİA veya inme şüphesi olan hastaların hastaneye varışlarında, genel ve nörolojik muayene sonrası hızla tanısal beyin görüntülemesi yapılarak, tedavinin bir an önce başlaması sağlanmalıdır. GİA'nın değerlendirilmesi aciliyet arzeder, çünkü bu hastaların %10'a varan kısmında 48 saat içinde inme gelişecektir.

Görüntülemenin acil olarak gerçekleşmesi için görüntüleme birimi ile iyi iletişim kurulması, hastane öncesi dönemde görüntüleme biriminin haberdar edilmesi gerekir: inme servisleri kaynakların en iyi şekilde değerlendirilmesi için görüntüleme departmanı ile yakın ilişkide olmalıdır.

Özellikle inmenin erken döneminde olmak üzere, tanısal görüntüleme, inme patolojisini saptamak için duyarlı ve özgül olmalıdır. Akut inme hastalarında inceleme teknik olarak uygulanabilir olmalı ve güvenilir görüntüler sağlamalıdır. Hızlı ve etkin nörolojik değerlendirme, hangi görüntüleme tekniğinin kullanılacağını belirlemede yardımcı olur. Görüntüleme yöntemine karar verilirken hastanın medikal durumu da göz önüne alınmalıdır [121]; örneğin ağır inmeli hastaların %45'e varan kısmı medikal durum ve kontraendikasyonlar nedeni ile MR'ı tolere edememektedir [122-124].

Akut inmeli hastalarda görüntüleme

İnmenin ilk 3 saati içinde başvuran hastalar intavenöz tromboliz için aday olabilir [125]; rutin tromboliz uygulamasında yol göstermek için genellikle BT yeterlidir. Daha geç başvuran hastalar ise, tromboliz için uzamış zaman pencerelerini test eden klinik çalışmalara veya diğer deneysel reperfüzyon stratejilerine aday olabilir.

Yaygın olarak kullanımı olan kontrastsız BT, güvenilir olarak çoğu inme taklitçisini belirler ve ilk 5-7 günde akut iskemik inmeyi hemorajik inmeden ayırt eder [126-128]. Acil BT, akut inme hastalarının görüntülenmesinde en uygun maliyetli yöntem [129] olmakla birlikte, eski kanamalara duyarlı değildir. Sonuç olarak, BT MRG'den daha az duyarlı, fakat erken değişiklikleri saptamakta MRG'e eşit oranda özgüldür [130]. İlimli-ağır inmeli hastaların 2/3'ünde, inmenin ilk saatlerinde BT'de iskemik değişiklikler görülür [130-134], ancak minör inmeli hastaların, özellikle ilk saatlerde, ancak %50'inde ilişkili iskemik lezyon BT'de görülür [135]. BT erken iskemik değişiklikleri konusunda eğitim almak [134,136,137] ve skorlama sistemlerinin kullanılması [133] erken iskemik değişikliklerin saptanma başarısını arttırmaktadır.

İskemik inme erken BT değişiklikleri arasında, beyin dokusunun X ışını tutulumunda azalma, beyin-omurilik sıvı aralıklarının doku şişmesi ("swelling") nedeniyle silinmesi ve yüksek özgüllük ile arteriyel trombüs varlığına işaret eden

arterial hiperdensite [138] sayılır. BT iskemik doku hasarının erken belirlenmesinde yüksek oranda özgüdür [131,139,140]. Orta serebral arter “middle cerebral artery” (MCA) alanının üçte birinden fazlasında hipodensite gösteren hastalar trombolizden daha az yararlanmakla birlikte, ilk 3 saatte BT’de erken iskemi değişikliklerinin saptanması, tromboliz için kontrendikasyon değildir [125,133,134,141,142].

Bazı merkezler, akut inme değerlendirmesinde ilk basamakta rutin olarak MRG uygulamaktadır. Erken iskemik değişiklikleri saptamakta DWI’yi içeren MRG, BT’ye oranla daha duyarlıdır [130]. Bu yüksek duyarlılık özellikle posterior sirkülasyon inmeleri, laküner inmeler ve ufak kortikal infarktlar için geçerlidir. Ufak ve eski kanamalar MRG T2*(gradient eko) sekansı ile uzun bir dönem için saptanabilmektedir [143]. Ancak DWI kesin inmeli hastalarda negatif olabilmektedir [144].

Diffüzyon kısıtlılığı “apparent diffusion coefficient” (ADC) ile ölçülür, ancak iskemik beyin hasarına %100 spesifik değildir. Genellikle DWI anormalliği saptanan doku infarkta ilerlemekte iken, iyileşme de gösterebilir, yani DWI anormalliği kalıcı hasar anlamına gelmemektedir [145,146]. Yalnızca orta düzeyde ADC azalması saptanan dokular kalıcı olarak hasara uğramış olabilir. Günümüzde ölü doku-canlı doku ayrımını sağlayabilen bir ADC eşiği söz konusu değildir [147,148]. Diğer MRG sekansları (T2, FLAIR, T1) iskemik beyin hasarının erken saptanmasında daha az duyarlıdır.

MRG, özellikle alışılmadık klinik prezantasyonu olan, yaygın olmayan etyolojilerde veya BT ile ortaya konamayan inme taklitçisi şüphesi olan olgularda faydalıdır. Arteriyal disseksiyon şüphesinde, intramural hematomu saptamak için boyun bölgesinin yağ baskılamalı T1 sekansı ile MRG’si yapılmalıdır.

MRG, ajite veya kusma ve aspirasyon riski olan hastalara daha az uygundur. Görüntüleme sırasında (özellikle ağır inmeli hastalarda) supin pozisyon nedeniyle

hipoksi gelişebileceğinden, gereğinde acil yaşam desteği görüntüleme sırasında devam ettirilmelidir [124]. İnmeli hastalarda hava yollarını korumakta zaafiyet geliştiğinden aspirasyon riski önemli oranda yüksektir.

Belirli perfüzyon patternleri ile trombolizden daha iyi veya kötü yararlanma arasındaki ilişkiye dair kesin kanıt olmamasına rağmen [149-152], iskemik inmeli seçilmiş hastalarda (ör. belirsiz zaman penceresi olan veya geç başvuran) tromboliz uygulama kararının verilmesine yardımcı olmak için BT veya MRG ile perfüzyon görüntülemesi veya anjiyografi kullanılabilir. İntrakranyal arteriyel oklüzyon saptanan seçilmiş hastalar, intraarteriyel tromboliz adayı olabilir, ancak bunu destekleyen deliller sınırlıdır [153,154]. İzole MCA oklüzyonu ile karşılaştırıldığında, kombine internal karotis arter (ICA) ve MCA oklüzyonu olan hastalarda intavenöz tromboliz ile iyileşme şansı daha azdır [155]. MCA ana damar oklüzyonu olan hastalarda, karotis sulama alanında ekstrakranyal tıkaçıcı hastalık oranı yüksektir [156,157].

Kritik hipoperfüzyon (reperfüzyon sonrasında iyileşebilen) ve infarkt gelişmiş (reperfüzyon sonrasında iyileşmeyen) beyin doku hacimleri arasındaki fark, “mismatch”, MR diffüzyon/perfüzyon görüntülemesi ile orta derecede güvenilirlikle saptanabilir [158], ancak, 9 saate kadar trombolize yanıtı iyileştirebileceği henüz kanıtlanmış değildir [159]. Geri dönüşsüz iskemik beyin hasarını ve kritik olarak azalmış kan akımını saptamak konusunda anlaşmazlıklar mevcuttur [149,152,160]. MR perfüzyonunun kvantite edilmesi sorunlar içermektedir [161]; perfüzyon parametreleri ile klinik ve radyolojik sonuçlar (“outcome”) arasında büyük oranda değişen ilişki gösterilmiştir [149]. BT’de serebral kan akımının azalması, takip eden doku hasarı ile ilişkili olmakla birlikte [150,151], BT perfüzyon görüntülemesinin terapötik değeri henüz açıklığa kavuşmamıştır. “Mismatch” gösteren hastaların büyük çoğunluğunda infarkt genişlemesi izlenmekte, bunun yanı sıra “mismatch”i olmayan hastaların %50’sine varan kısmında da infarkt genişleyebilmektedir, yani doku kurtarıcı tedavilerden yarar beklenebilir [152,162]. Görüntüleme ile klinik arasındaki

“mismatch”, yani, DWI veya BT ile saptanan lezyonun büyüklüğü ile nörolojik defisitinin ağırlığına göre beklenen lezyon büyüklüğü arasındaki farka dair çelişkili yayınlar mevcuttur [[163,164]. Bu nedenle, ne BT veya MRG ile perfüzyon görüntülemesi, ne de “mismatch” kavramı, rutin tedavi kararlarının alınması için önerilemez.

Hemorajik inmeli hastaların %60'a varan kısmında MRG T2* sekansında mikrokanamalara rastlanmaktadır; mikrokanamalar ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, lökoaryoz, laküner inme ve amiloid anjiyopati ile ilişkili bulunmuştur [165]. Tedavi öncesi T2*-ağırlıklı MRG'de mikrokanamalar saptanan iskemik inmeli hastalarda, tromboliz sonrası semptomatik intrakranyal kanama insidansında artış olmadığı gösterildi [166].

Vasküler görüntüleme, endarterektomi veya anjiyoplastiden yararlanabilecek, semptomatik, ileri derecede arteriyel darlıklı hastaları belirleyebilmek için hızla uygulanmalıdır. Renkli dupleks görüntüleme, BT anjiyografi (BTA) veya kontrastlı MR anjiyografi (CE-MRA), ekstrakranyal ve intrakranyal damarların noninvazif olarak görüntülenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler, semptomatik karotis hastalığı olan hastalara uygulandığında %1-3 oranında inme riski bulunan intraarteriyel anjiyografiye [167,168] göre, relatif olarak risksizdir. Diğer testler sonuçsuz kaldığında dijital subtraksiyon anjiyografiye (DSA) ihtiyaç doğabilir.

Karotis ultrasonu, MRA ve BTA karotis darlığını göstermektedir. Sistemik inceleme ve bireysel hasta verilerinin meta analiz çalışmalarına göre, karotis arter stenozu için en duyarlı ve özgül noninvazif görüntüleme metodu CE-MRA olup, MRA'yi az farkla Doppler ultrason ve BTA izler; kontrastsız MRA ise en az güvenilir modalitedir [169,170].

Bazı verilere göre vertebrobaziler GİA ve minör inme, yüksek inme rekürrensi ile ilişkilidir [171]. Ekstrakranyal vertebral ultrason tanıda yararlı olmakla birlikte,

vertebrobaziler sistemin intrakranyal ultrason incelemesi, düşük özgüllüğü nedeniyle yanlış yol gösterebilir. Sınırlı sayıda veriye göre CE-MRA ve BTA, intrakranyal vertebral arter ve baziler arter görüntülemesinde daha iyi noninvazif seçeneklerdir [172].

Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında ultrason, hızlı, noninvazif ve portatif bir yöntemdir. Bu nedenle MRA veya BTA'ye koopere olmayan hastalarda uygulanabilir [157]. Yatak başında tekrarlanabilen ölçümler sağlmasına rağmen Doppler ultrason çalışmaları, tek başına sıklıkla yetersiz veri sağlar; bunun yanı sıra ultrason uygulayana bağımlı, deneyimli uygulayıcı gerektiren bir inceleme yöntemidir.

Kafatası tabanındaki büyük arter anomalilerini saptamada transkranyal Doppler ultrason (TCD) faydalı bir metottur. Ancak, akut inme hastalarının yaklaşık %7-20'inde, özellikle yaşlı kesim ve bazı etnik gruplarda yeterli akustik pencere bulunmaz [173,174]. Bu sorun, aynı zamanda akut dönemde perfüzyon çalışmaları yürütülmesini [175-177] ve serebral hemodinamik yanıtların devamlı monitorizasyonunu sağlayan [178], ultrason kontrast maddelerinin kullanılması ile azaltılabilir. MRA ve ultrasonun kombine olarak kullanılması, DSA'ya eş başarıda sonuçlar vermektedir [179]. Tıkaçıcı ekstrakranyal arteriyel hastalığı olan hastalar (özellikle karotis stenozu ve oklüzyonunda) ve yetersiz kollateral kanlanması olan hastalarda, serebral reaktivite ve otheregülasyon azalmıştır; bu hastalarda aynı zamanda rekürren inme riski de yüksektir [180,181]. TCD, özellikle büyük arteriyel damar hastalığı olanlarda sık görülen, dolaşımdaki emboliyi saptayabilen tek tekniktir [182]. Bu emboliler, semptomatik karotis arter stenozunda erken inme tekrarı ve GİA gelişimini tahminde bağımsız bir belirteçtir [183] ve antiplatelet ilaç çalışmalarında takip yöntemi olarak kullanılmıştır [184]. TCD ile mikrobaloncuk ("microbubble") saptaması sıklıkla patent foramen ovalette (PFO) gelişen sağdan sola şantı saptamakta kullanılabilir [185].

GİA'lı, minör özürlülük yaratmayan inmeli ve spontan iyileşme gösteren inmeli hastalarda görüntüleme

GİA geçiren hastalar, erken dönemde rekürren inme açısından yüksek risk altındadır (ilk 48 saatte %10'a varan oranda) [186]. Bu nedenle eşlik eden genel anormallikleri tedavi etmek, aktif risk faktörlerini değiştirmek ve tedavi edilebilir spesifik nedenleri, özellikle de arteriyel stenoz ve diğer emboli kaynaklarını saptamak için, acil klinik yaklaşım gerektirirler. Vasküler görüntüleme, GİA ve minör inmeli hastalarda, major inme geçirmiş ve kısa vadede cerrahiden fayda görmeyecek hastalara göre, daha önceliklidir. Acil önleyici tedavi, inme, özürlülük ve ölümü azaltacaktır [86,187]. Belirgin olarak yüksek risk altında olan hastaları belirlemek için basit klinik skora sistemleri kullanılabilir [186]. Minör, özürlülük yaratmayan inme ve spontan iyileşme gösteren inmeli hastalarda da rekürren inme riski yüksektir [58].

Muhtelif beyin patolojilerinde GİA benzeri geçici nörolojik defisitler gelişebilir. Bu patolojilerden bazıları BT ile güvenilir bir şekilde saptanabilirken (ör. intraserebral kanama, subdural hematoma, tümörler) [129], diğerleri (multipl skleroz, ensefalit, hipoksik beyin hasarı, vb.) MRG ile daha iyi ortaya konabilir; bazıları ise hiçbir görüntüleme metodu ile saptanamaz (ör. akut metabolik bozukluklar). İntrakranial kanama GİA'nın nadir bir nedenidir.

GİA'lı hastaların %20-50'inde DWI ile akut iskemik lezyon saptanmaktadır [144,188,189]. Bu hastalarda erken dönemde rekürren, özürlülük yaratıcı inme riski artar [189]. Ancak günümüzde DWI'nin, olası inmenin tahmini bakımından, klinik skorlardan daha iyi olduğuna dair veri mevcut değildir [190]. BT'de iskemik lezyonu olan GİA hastalarında da rekürren özürlülük yaratıcı inme riski artmıştır [191].

Geç başvuran hastalarda veya özürlülük yaratmayan, hafif inmeli hastalarda, klinik verilere dayanarak tanı koymanın zorluğu, DWI ile çok ufak lezyonların

saptanabilir olması ile aşılabilir [130]. BT'de kanamanın artık görülür olmadığı akut faz sonrası dönemde, T2*-MRG güvenilir tek tanı yöntemidir [143].

Diğer tanı testleri

Öneriler

- Akut inme ve GİA'lı hastalarda, fizyolojik parametreler ve rutin kan testleri dahil olmak üzere, erken klinik değerlendirme önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Tüm inme ve GİA hastaları için bir seri kan testi önerilir (Tablo 3, Tablo 5)
- Tüm inme ve GİA hastalarına 12 derivasyonlu EKG yapılması önerilir. Ek olarak, tüm iskemik inme ve GİA hastalarına devamlı EKG monitorizasyonu yapılması önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Aritmi şüphesi olan veya etyoloji tespit edilmemiş tüm inme ve GİA hastalarına akut dönem sonrasında 24 saat süre ile Holter EKG yapılması önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Seçilmiş hastalarda ekokardiyografi önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)

Kardiyak değerlendirme

Akut inme hastalarında kardiyak ve EKG anormalliklerine sık rastlanır [192]. Özellikle insular korteks tutulumunun olduğu olgularda olmak üzere, akut iskemik inmede uzun QTc, ST depresyonu ve T dalgası tersleşmesi görülebilir [193,194]. Bu nedenle, tüm akut inme ve GİA hastalarının 12 derivasyonlu EKG'si olmalıdır.

Akut serebrovasküler olay sonrası ciddi kardiyak aritmilerin takibi için, rutin olarak, kardiyak monitorizasyon gerçekleştirilmelidir. Akut inme hastalarında atriyal fibrilasyonun (AF) saptanmasında, yatak başı devamlı EKG monitorizasyonunun, Holter monitorizasyona denk olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Sinüs ritminde iken tromboembolik inme geçiren hastalarda ise, Holter monitorizasyon, AF'yi saptamada rutin EKG'ye üstündür [195]; buna rağmen bir inme ünitesi kapsamında bir seri 12 derivasyonlu EKG yapılması yeni AF'yi saptamak için yeterlidir [196]. Bir sistematik değerlendirmeye göre, yakın dönemde iskemik inme veya GİA geçiren hastaların %4.6'sında Holter EKG,

bazal EKG ve klinik değerlendirmeden bağımsız olarak, yeni AF'yi saptamaktadır [197]. Tanıda başarıyı artırabilecek faktörler kardiyak monitorizasyonun uzun tutulması, anomalilerin uzun süre ile kaydedilmesi ve nonlaküner inmeli hastalara Holter monitorizasyon yapılmasıdır [198].

Ekokardiyografi inmenin olası birçok nedenini saptayabilir [199], ancak inme ve GİA hastalarında ekokardiyografi endikasyonu ve tipi hakkında anlaşmazlık mevcuttur. Transözefageal ekokardiyografinin olası kardiyak emboli kaynaklarını saptamakta transtorasik ekokardiyografiye üstün olduğu öne sürülmüştür [200] ve bu yaştan bağımsızdır [201].

Ekokardiyografi özellikle şu hastalarda gereklidir:

- kardiyak hastalık anamnezi olan veya muayene ya da EKG ile kardiyak hastalık saptanan
- kardiyak emboli şüphesi olan (ör. multipl serebral veya sistemik arter infarktı)
- aort hastalığı şüphesi olan
- paradoksal emboli şüphesi olan
- inmenin diğer nedenleri saptanmayan.

Transtorasik ekokardiyografi, özellikle sol ventrikül apeksinde olmak üzere, mural trombüs tanısı için yeterlidir; bu yöntem miyokard infarktüsü sonrası ventrikül trombüsünü saptamakta >%90 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir [202].

Transözefageal ekokardiyografi aort topuzu, sol atriyum ve atriyal septumun değerlendirilmesinde daha üstündür [199]. Aynı zamanda AF'li hastalarda daha sonra gelişebilecek tromboembolik olaylar için risk değerlendirmesini sağlar [203].

Embolik kaynakların belirlenmesinde kardiyak BT ve MRG'nin rolü henüz sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Kan testleri

Acil serviste yapılması gereken kan testleri Tablo 3'te sunulmuştur. Ek testler inme tipi veya şüphelenilen etyolojiye göre değişmektedir (Tablo 5).

Birincil koruma

Birincil korumanın amacı asemptomatik kişilerde inme riskini azaltmaktır. Relatif risk (RR), mutlak “absolute” risk (AR), odds oranı “ratio” (OR), yılda bir major vasküler olayı önlemek için tedavi etmek gereken hasta sayısı “number needed to treat” (NNT) ve yılda bir major komplikasyona yol açan zarar sayısı “number needed to harm” (NNH) her bir tedavi metodu için Tablo 6-8’de belirtilmiştir.

Vasküler risk faktörlerine yaklaşım

Öneriler

- Kan basıncı düzenli olarak ölçülmelidir. Yüksek tansiyona müdahalede, hayat tarzı değişiklikleri ve kişiye özgün olarak düzenlenen medikasyon (**Sınıf I, Düzey A**) ile, normal değerler olan 120/80 mmHg hedeflenmelidir (**Sınıf IV, İKD**). Kalp yetmezliği, MI, diyabet veya kronik böbrek yetmezliği olan prehipertansif (120-139/80-90 mmHg) hastalarda, ilaç tedavisi endikedir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Kan şekeri düzenli olarak ölçülmelidir. Diyabetin, hayat tarzı değişiklikleri ve kişiye özgün olarak düzenlenen medikasyon ile tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf IV, Düzey C**). Diyabetik hastalarda hipertansiyon, kan basıncı <130/80 mmHg (**Sınıf IV, Düzey C**) olacak şekilde, agresif olarak tedavi edilmelidir (**Sınıf I, Düzey A**). Mümkünse medikasyon, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörünü içermelidir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Kan kolesterol düzeyleri düzenli olarak ölçülmelidir. Yüksek kolesterol düzeyinin (ör. 150 mg/dl; 3.9 mmol/l) yaşam tarzı değişiklikleri (**Sınıf IV, Düzey C**) ve bir statin ile tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Sigaranın bırakılması önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Yoğun alkol kullanımının bırakılması önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Düzenli fiziksel aktivite önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Tuz ve satüre yağ asitlerinden fakir, meyve ve sebze içeriği yüksek, lifli besinlerden zengin diyet önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)

- Artmış beden kitle indeksi olan hastaların kilo azaltıcı diyetle başlaması önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Antioksidan vitamin supplementleri önerilmez (**Sınıf I, Düzey A**)
- Birincil inme koruması için hormon replasman tedavisi önerilmez (**Sınıf I, Düzey A**)

Sigarasız, düşük-normal beden kitle indeksi, ılımlı alkol tüketimi, düzenli egzersiz ve sağlıklı diyeti içeren bir yaşam tarzı iskemik inmede azalmayı sağlar (RR 0.29; %95 CI 0.14-0.63) [204].

Yüksek kan basıncı

Yüksek kan basıncı (>120/80 mmHg), vasküler ve genel mortalite ile kuvvetli ve direk olarak ilişkilidir, ancak bir eşik değere dair kanıt bulunmamaktadır [205]. Kan basıncının (KB) düşürülmesi, azalmanın miktarına bağlı olarak, inme ve koroner hastalık riskini belirgin ölçüde azaltır [206-208]. KB 140/85 mmHg veya altına düşürülmelidir [209]; diyabetik hastalarda antihipertansif tedavi daha agresif uygulanmalıdır (aşağıya bkz.) [210]. Bu amaçlara ulaşmak için sıklıkla iki veya daha fazla ilaç kombinasyonu uygulamak gerekir.

Farklı ilaçların karşılaştırıldığı çoğu çalışmada, ilaç grupları arasında bir fark bulunmamıştır [206,207,211]. Fakat LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) çalışmasında sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda, losartan atenolole üstün bulundu (inmeyi engellemek için NTT 270) [212,213]. Benzer bir şekilde ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) çalışması, klortalidonun amlodipin ve lisinoprilden daha etkili olduğunu ortaya koydu [214]. Betablokerler halen, başlangıç tedavisi veya ek tedavide iyi bir seçenek olarak gözükmektedir [209]. Yaşlı hastalarda izole sistolik hipertansiyonun (sistolik KB > 140 mmHg ve diyastolik KB <90 mmHg) kontrolü fayda sağlamaktadır [207,215].

Diabetes Mellitus

Kan şekeri kontrolünün iyileştirilmesinin inmeyi azalttığına dair delil bulunmamaktadır [216]. Diyabetik hastalarda KB 130/80 mmHg altına

düşürülmelidir [210]. İnme dahil olmak üzere major kardiyovasküler olay riski statin tedavisi ile azalır [217-219].

Hiperlipidemi

26 statin çalışmasının (95,000 hasta) değerlendirmesine göre inme insidansı %3.4'ten %2.7'ye düşmektedir [220]. Bu büyük oranda fatal olmayan inmelerin azalmasına (%2.7'den %2.1'e) bağlıdır. Değerlendirme kısmen ikincil koruma çalışması olan Heart Protection Study'yi [221] de içermektedir; bu çalışmada yılda tedavi edilen 10,000 hastadan birinde fazladan miyopati saptanmıştır [221].

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi 150 mg/dl (3.9 mmol/l) olanlarda statinlerin inmeyi önlediğine dair veri bulunmamaktadır.

Sigara içimi

Gözlem çalışmaları, sigara içiminin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu [222], bu hem erkek, hem de kadınlarda gösterildi [223-227]. Ayrıca, eşin sigara içiyor olması ("spousal smoking") inme riskinde artış ile ilişkili olabilir [228]. 22 çalışmayı içeren bir meta analize göre, sigara içimi iskemik inme riskini iki katına çıkarmaktadır [229]. Sigarayı bırakan kişilerde bu risk %50 oranında azalmaktadır [224]. İşyerlerinin sigara dumanından arındırılması sağlık ve ekonomi açısından belirgin fayda sağlayacaktır [230].

Alkol kullanımı

Yoğun alkol kullanımı (>60 g/gün) iskemik inme (RR 1.69; %95 CI 1.34-2.15) ve hemorajik inme (RR 2.18; %95 CI 1.48-3.20) riskini arttırmaktadır. Aksine, az miktarda alkol kullanımı (<12 g/gün) tüm inmelerde (RR 0.83; %95 CI 0.75-0.91) ve iskemik inmede (RR 0.80; %95 CI 0.67-0.96) azalma ile, orta düzeyde alkol kullanımı ise (12-24 g/gün) iskemik inmede azalma (RR 0.72; %95 CI 0.57-0.91) ile ilişkilidir [231]. Kırmızı şarap, diğer alkol ürünleri ile karşılaştırıldığında, en düşük riske sahiptir [232]. Kan basıncındaki artış, alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişkideki en önemli faktör olarak gözükmemektedir [233].

Fiziksel aktivite

Kohort ve vaka kontrol çalışmalarının meta analizine göre, inme ve ölüm riski fiziksel olarak aktif kişilerde, az aktivite sergileyen kişilere göre, daha düşüktür (RR 0.73; %95 CI 0.67-0.79). Benzer bir şekilde, orta düzeyde aktif kişilerde

inme riski, inaktif kişilere oranla daha düşüktür (RR 0.80; %95 CI 0.74-0.86) [234]. Bu ilişki kısmen, fiziksel aktivitenin vücut ağırlığı, kan basıncı, serum kolesterol düzeyleri ve glukoz toleransı üzerindeki olumlu etkilerine bağlıdır. Boş vakitlerde yapılan fiziksel aktivitenin (haftada 2-5 saat), başvuru sırasındaki iskemik inme ağırlığının daha az olması ve kısa vadeli prognozun daha iyi olması ile direk ilişkili olduğu gösterilmiştir [235].

Diyet

Meyve, sebze ve balık tüketimi

Gözlem çalışmalarında, meyve ve sebzelerin çok miktarda tüketimi az tüketimi ile karşılaştırıldığında, inme riskinde azalma ile ilişki saptanmıştır (RR 0.96 her 2 ölçü/gün artış için; %95 CI 0.93-1.00) [236]. Ayda en az bir kez balık tüketen kişilerde iskemik inme riski azalmaktadır (RR 0.69; %95 CI 0.48–0.99) [237]. Taneli, öğütülmemiş tahıl ürünlerinin tüketimi, kardiyovasküler hastalıkta azalma ile ilişkili iken (OR 0.79; %95 CI 0.73-0.85) inme ile bir ilişkisi saptanmamıştır [238]. Japonya’da yürütülen bir çalışmaya göre, süt ürünlerinden günlük kalsiyum ihtiyacının karşılanması inme mortalisinde azalma ile ilişkilidir [239]. Ancak bir diğer çalışmaya göre, erkeklerde total yağ ve kolesterol tüketimi ile inme riski arasında ilişki yoktur [240].

Kadınlarda yürütülen bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), total yağ alımının %8.2 azaltılıp, sebze, meyve ve hububat tüketiminin artırılması şeklindeki diyet düzenlemelerine rağmen, koroner hastalık ve inme insidansında azalma saptanmamıştır [241].

Vücut ağırlığı

Artmış beden kitle endeksi (≥ 25), başlıca eşlik eden hipertansiyon ve diyabete bağlı olmak üzere, hem erkek [242], hem de kadınlarda [243] inme riskinde artış ile ilişkilidir. Abdominal obezite erkeklerde inme risk faktörü iken, kadınlarda ilişki bulunmamıştır [244]. Kilo azalması kan basıncını azaltmasına [245] rağmen inme riskini azaltmamaktadır [246].

Vitaminler

D vitamininin yetersiz alımı inme riskinde artış ile ilişkilidir [247], ancak kalsiyum ve D vitamin supplementleri inme riskini azaltmamaktadır [248]. Tokoferol ve beta karoten supplementleri de inme riskini azaltmaz [249]. E vitamin supplementasyonu çalışmalarını kapsayan bir meta analize göre E vitamini yüksek dozlarda kullanıldığında (≥ 400 IU/gün) mortalitede artışa neden olmaktadır [250].

Yüksek homosistein düzeyleri inme riskinde artış ile ilişkilidir (OR 1.19; %95 CI 1.05-1.31) [251]. Zenginleştirilmiş tahıl ürünlerine folik asit eklenmesi Amerika "Food and Drug Administration" tarafından zorunlu tutulduğundan beri, inme mortalitesi diğer ülkelere göre azalmıştır [252]. Folik asit supplementasyonu bir meta analize göre inme riskini azaltabilir (RR 0.82; %95 CI 0.68-1.00) [253]; supplementasyonun faydalı etkisi, hububatların zenginleştirilmediği ülkelerde, bunun yanı sıra tedavinin süresi ve homosistein seviyelerindeki düşüş arttıkça, daha fazla görülmektedir.

Menopoz sonrası östrojen yerine koyma tedavisi

Menopoz sonrası kadınlarda inme oranları hızla artmaktadır. Buna rağmen, 59,337 kadın arasında, 16 yıllık takip süresince yürütülen Nurses' Health Study çalışmasına göre, östrojen yerine koyma tedavisi ile inme arasında ancak zayıf bir ilişki mevcuttur [254]. HERS II çalışmasına göre, sağlıklı kadınlarda hormon yerine koyma tedavisi iskemik inme riskinde artış ile ilişkilidir [255]. Bir Cochrane sistematik değerlendirmesi [256] de hormon yerine koyma tedavisini iskemik inme riskinde artış ile ilişkili bulmuştur (RR 1.44; %95 CI 1.10-1.89). Randomize kontrollü Women's Health Initiative çalışmasının ikincil analizi, ancak uzun süre ile hormon kullanan kadınlarda inme riskinde artış (>5 yıl; RR 1.32; %95 CI 1.12-1.56) olduğunu göstermektedir [257,258].

Antitrombotik tedavi

Öneriler

- 45 yaş üstündeki, intraserebral kanama riski yüksek olmayan ve gastrointestinal toleransı iyi olan kadınlara, etkisi çok az olmasına rağmen düşük doz aspirin önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)

- Miyokard infarktüsünden birincil korumada erkeklere düşük doz aspirin önerilir, ancak düşük doz aspirin iskemik inme riskini azaltmaz (**Sınıf I, Düzey A**)
- Birincil inme korumasında aspirin dışındaki diğer antiplatelet ajanlar önerilmez (**Sınıf IV, İKD**)
- 65 yaşın altında, vasküler risk faktörü olmayan non-valvüler AF hastalarına aspirin önerilebilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Kontrendike olmadığı sürece, 65-75 yaşında, vasküler risk faktörü olmayan non-valvüler AF hastalarına aspirin veya oral antikoagülan (INR 2.0-3.0) önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Kontrendike olmadığı sürece, >75 yaşında veya daha genç olup vasküler risk faktörü olan (yüksek kan basıncı, sol ventrikül disfonksiyonu veya diyabet) non-valvüler AF hastalarına oral antikoagülan (INR 2.0-3.0) önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- AF'ü olup oral antikoagülan kullanamayan hastalara aspirin önerilmelidir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Mekanik kalp kapak protezi olan AF hastalarına uzun vadeli antikoagülasyon önerilir, kapağın niteliğine göre INR düzeyi değişecek şekilde, ancak INR 2.0-3.0'dan yüksek INR düzeyleri hedeflenmelidir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Asemptomatik >%50 ICA darlığı olan kişilere vasküler olay riskini azaltmak üzere düşük doz aspirin önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)

Düşük riskli kişiler

Altı RKÇ'da aspirinin kardiyovasküler (KV) olayları önlemedeki yararı araştırıldı [259-264]. Çalışmalardaki aspirin alan toplam hasta sayısı 47,293, kontrol sayısı 45, 580 ve ortalama yaş 64.4 idi. Aspirin, koroner olaylar, KV olaylar, KV mortalite ve genel mortaliteyi azalttı, ancak inme üzerinde etkisiz bulundu [265]. Kadınlar arasında ise aspirin, inmeyi (OR 0.83; %95 CI 0.70-0.97) ve iskemik inmeyi azalttı (OR 0.76; %95 CI 0.63-0.93) [266]. 45 yaş ve üzeri, sağlıklı toplam 39,876 kadında yürütülen bir diğer çalışmada, 10 yıl sonunda aspirin inmeyi (RR

0.83;%95 CI 0.69-0.99) ve iskemik inmeyi (RR 0.76;%95 CI 0.63-0.93) azalttı, hemorajik inmede istatistiki olarak anlamsız bir artış görüldü; fatal veya fatal olmayan miyokard infarktüsü ve KV ölümler üzerinde bir etki saptanmadı [267].

Düşük riskli kişilerde birincil korumada diğer antiplateletlerin kullanımına dair kanıt bulunmamaktadır.

Vasküler risk faktörü olan kişiler

Önceden kardiyovasküler olay geçirmemiş, yüksek kan basıncı olan kişilerde yürütülen RKÇ'ların sistematik değerlendirmesinde aspirinin inme veya kardiyovasküler olayları azaltmadığı saptandı [266]. CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) çalışmasında, multipl risk faktörü olan ancak iskemik olay geçirmemiş hasta alt grubunda, aspirin klopidogrel kombinasyonu, aspirinden düşük etkili bulundu [268].

Büyük arter ateromu

Aterosklerotik arteryal hastalığı olan kişilerde MI, inme ve KV ölüm riski artmıştır. Asemptomatik karotis arter hastalığı olan kişilerde aspirin MI'ünü [269], karotis cerrahisi ise inmeyi azaltır [270].

Atriyal fibrilasyon

AF inme için bağımsız bir risk faktörüdür. En az 3 aylık takibi olan RKÇ'ların meta analizinde, antiplatelet ajanların nonvalvuler AF hastalarında inmeyi azalttığı (RR 0.78; %95 CI 0.65-0.94) saptandı [271]. Varfarin (hedef INR 2.0-3.0) inmeyi azaltmada aspirinden daha etkilidir (RR 0.36; %95 CI 0.26-0.51) [271]. AF'li hastalarda inme riski yüksek değişkenlik gösterdiğinden, hangi hastalara oral antikoagülasyon veya aspirin verileceği, hangi hastalara tedavi verilmeyeceği hakkında risk değerlendirmesi yapılmalıdır [14]. Bir veya daha fazla risk faktörü (önceden sistemik emboli geçirmiş olmak, yaş>75, yüksek kan basıncı veya sol ventrikül disfonksiyonu) olan AF'li hastalarda oral antikoagülasyon daha etkilidir [14]. Yukarıda sözü geçen meta analize göre, ekstrakraniyal kanamalardaki mutlak artış, inmelerdeki mutlak azalmaya göre daha azdır [271]. WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in

Octogenarians) [272] ve BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [273] çalışmaları, yaşlı hastalarda varfarinin güvenli ve etkili olduğunu gösterdi. ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) çalışması, aspirin klopidogrel kombinasyonunun varfarinden daha az etkili olduğunu ve benzer kanama oranlarına sahip olduğunu gösterdi [274].

Prostetik kalp kapağı olan hastalar, AF'u olsa da olmasa da, hedef INR düzeyi protezin tipine göre değişmek üzere (biyoprostetik kapaklarda INR 2.0-3.0; mekanik kapaklarda INR 3.0-4.0), uzun vadeli olarak antikoagüle edilmelidir [275].

Karotis cerrahisi ve anjiyoplasti

Öneriler

- Yüksek inme riski olanlar hariç, ciddi karotis darlığı (NASCET %60-99) olan asemptomatik kişilere karotis cerrahisi önerilmez (**Sınıf I, Düzey C**)
- Asemptomatik karotis darlığı olan kişilere stentli veya stentsiz anjiyoplasti önerilmez (**Sınıf IV, İKD**)
- Cerrahi öncesi ve sonrası hastaların aspirin alması önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)

Asemptomatik karotis stenozu cerrahi çalışmalarına göre, cerrahi ipsilateral inme insidansını (RR 0.47-0.54) ve inmeleri azaltmakla birlikte, toplam fayda az (yılda yaklaşık %1) [276-278], bunun yanı sıra perioperatif inme veya ölüm oranı %3'tür. Asemptomatik hastaların çoğu için medikal tedavi en uygun yaklaşımdır; ancak komplikasyon oranı %3 veya altında olan merkezlerde cerrahi gündeme gelebilir. Yüksek inme riski olan hastalar (%80'den fazla stenozu olan erkekler ve yaşam beklentisi 5 yıldan fazla olanlar) uygun merkezlerde cerrahi tedaviden fayda görebilir [276-278]. Stenozlar NASCET yöntemine göre (distal stenozlar) derecelendirilir [279].

Karotis endarterektomisi (CEA) daha genç hastalarda ve de muhtemelen yaşlılarda da etkilidir, ancak kadınlarda etkisiz gözükmemektedir [276]. CEA'dan kontralateral ICA oklüzyonu olan hastalar yarar görmemektedir [280,281]. İpsilateral inme riski stenozun derecesi ile orantılı olarak artar [280,282]. %60-99 arası darlıklarda CEA, ipsilateral darlığın derecesinden bağımsız olarak etkili gözükmemektedir [276]. CEA yaşam beklentisi 5 yıldan az olan asemptomatik kişilerde yararlı değildir. Karotis cerrahisine alınacak hastalarda aspirin durdurulmamalıdır [283]. Hastalar cerrahi sonrasında da cerrahiye yönlendiren hekim tarafından izlenmelidir. Asemptomatik hastalarda karotis anjiyoplastisi ile CEA'nin yarar ve risklerini karşılaştıran RKÇ bulunmamaktadır [284].

İkincil koruma

Vasküler risk faktörlerine optimal yaklaşım

Öneriler

- Kan basıncının düzenli olarak ölçülmesi önerilir. Normal kan basıncına sahip hastalar dahil olmak üzere, akut dönem geçtikten sonra kan basıncının düşürülmesi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Kan şekerinin düzenli olarak ölçülmesi önerilir. Diyabete yaşam tarzı değişiklikleri ve kişiye özgün farmakolojik tedavi ile müdahale edilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- İnsülin kullanmayan diyabetli hastalar inme sonrasında pioglitazon ile tedavi edilmelidir (**Sınıf III, Düzey B**)
- Nonkardiyoembolik inmeli hastalarda statin tedavisi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Hasta sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir (**Sınıf III, Düzey C**)
- Hasta yoğun alkol kullanmamaya teşvik edilmelidir (**Sınıf IV, İKD**)
- Düzenli fiziksel aktivite önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Tuz ve satüre yağ asitlerinden fakir, meyve ve sebze içeriği yüksek, lifli besinlerden zengin diyet önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Artmış beden kitle endeksi olan kişilerin kilo azaltıcı diyeteye başlaması önerilir (**Sınıf IV, Düzey C**)
- Antioksidan vitamin supplementleri önerilmez (**Sınıf I, Düzey A**)
- İkincil inme korumasında hormon replasman tedavisi önerilmez (**Sınıf I, Düzey A**)
- Obstrüktif uyku apnesi gibi uyku bozukluklarının devamlı pozitif havayolu basınçlı solunumu ile tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf III, Düzey İKD**)
- Kriptojenik inmeli ve yüksek riskli PFO'u olan hastalarda PFO'nun endovasküler olarak kapatılmasının değerlendirilmesi önerilir (**Sınıf IV, Düzey İKD**)

Yüksek kan basıncı

Yedi RKC'nin meta analizine göre, antihipertansif ilaçlar inme veya GİA sonrası inme rekürrensini azaltmaktadır (RR 0.76; %95 CI 0.63-0.92) [285]. Bu çalışmaların arasında PATS (bir diüretik olan indapamid), HOPE (ramipril) ve PROGRESS (indopamid ile birlikte veya tek başına perindopril) vardı [286-289]. İnmede azalma KB ve inme tipinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir [289]. Yani, inme veya GİA sonrasında KB kesinlikle düşürülmeli ve monitorize edilmelidir. Hedef tansiyon değerleri ve azalmanın miktarı kesin değildir ve kişiye özel olarak saptanmalıdır, ancak yarar ortalama 10/5 mmHg azalma ile ilişkili bulunmuş ve normal KB değeri <120/80 mmHg olarak tanımlanmıştır [290]. Hemodinamik inme şüphesi veya iki yanlı karotis darlığı olan hastalarda, KB belirgin olarak azaltılmamalıdır. Anjiyotensin reseptör antagonisti eprosartan, kalsiyum kanal blokörü nitrendipinden daha etkili gözükmektedir [291].

Diabetes mellitus

Prospektif, çift kör PROactive çalışmasında, makrovasküler hastalık anamnezi olan 5,238 tip II diyabet hastası pioglitazon ve plaseboya randomize edildi. Önceden inme geçirmiş hastalarda (pioglitazon grunda n=486, plasebo grubunda n=498) kombine (ölüm ve major vasküler olaylar) sonlanım noktasında ("outcome") pioglitazon ile fayda görüldü (HR 0.78; %95 CI 0.60-1.02; P=0.067). İkincil analize göre pioglitazon fatal veya fatal olmayan inmeyi (HR 0.53; %95 CI 0.34-0.85; P=0.0085) ve kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard infarktüsü veya fatal olmayan inmeyi (HR 0.72; %95 CI 0.52-1.00; P=0.0467) azalttı [292].

Hiperlipidemi

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) çalışmasında atorvastatin ile statin tedavisi, inme rekürrensini azalttı (HR 0.84; %95 CI 0.71-0.99) [293], Heart Protection Study ise simvastatinin, inme anamnezi olanlarda vasküler olayları, diğer vasküler hastalık anamnezi olanlarda ise inmeyi azalttığını gösterdi (RR 0.76) [221]. İki çalışma da etkinliği inme alt grubuna göre değerlendirmezken, SPARCL çalışmasına olası kardiyembolik inmeli hastalar alınmadı [221,293]. Her iki çalışmada da hemorajik inme riski hafifçe artmış bulundu [221,293]. Statin tedavisi ile elde edilen mutlak risk

azalması düşük düzeydedir (bir yılda NNT 112-143). İnme akut döneminde statinin kesilmesi, ölüm ve bağımlılık riskinde artış ile ilişkili olabilir [294].

Sigara içimi

İkincil korumaya dair özel veri bulunmamaktadır. Birincil koruma kısmına bakınız.

Diyet

Kilo fazlası

İkincil korumaya dair özel veri bulunmamaktadır. Birincil koruma kısmına bakınız. Kan basıncını düşürmesi nedeniyle kilo kaybı faydalı olabilir [245].

Vitaminler

Birincil ve ikincil koruma çalışmalarının meta analizine göre beta karoten kardiyovasküler ölümleri arttırmaktadır (RR 1.10; %95 CI 1.03-1.17) [295]. E vitamini suplemantasyonu vasküler olayları önlememektedir [296]. Yağda eriyen antioksidan suplementleri mortaliteyi arttırabilir [297].

Homosisteini azaltan vitaminler (folat, B12, B6) inme rekürrensini azaltmamakla birlikte vasküler olayları arttırabilir [298-301], bu konuda çalışmalar yürümemektedir [302].

Uykuda solunum bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları, inme için hem risk faktörü, hem de inmenin bir sonucudur. Uzun vadeli prognozda kötüleşme ve ölümden artış ile ilişkili bulunmuştur [303]. Sıklıkla obstrüktif uyku apne sendromu şeklinde olmak üzere, inme hastalarının %50'sinden fazlasında uykuda solunum bozukluğu mevcuttur. Bu inme sonrasında spontan olarak düzelebilmekle birlikte, tedavi de gerektirebilir. Uyku apne sendromunda tercih edilen tedavi, devamlı pozitif havayolu basıncıdır. Diğer uyku solunum bozukluğu formlarında (ör. santral) oksijen ve diğer solunum tedavileri yararlı olabilir.

Patent foramen ovale

Olgu bildirimleri ve olgu kontrol çalışmaları, hem genç hem de yaşlı hastalarda PFO ile kriptojenik inme arasında ilişkiye işaret etmektedir [304,305]. İki toplum temelli çalışmada da benzer bir sonuca ulaşılmış, ancak belirgin ilişki

saptanmamıştır [306,307]. Yalnız PFO'yu olan hastalarda inme rekürrens riski düşüktür. Ancak beraberinde atriyal septal anevrizma, Eustachian kapak, Chiari ağı varsa veya hasta birden fazla inme geçirmiş ise rekürrens riski belirgin olarak artmaktadır [308]. Bu tür hastalarda septal anevrizma olsa da olmasa da PFO'nun endovasküler olarak kapatılması uygundur [309] ve bu medikal tedaviye göre rekürren inme riskini azaltabilir [310], ancak RKÇ'ya ihtiyaç vardır.

Menopoz sonrası östrojen yerine koyma tedavisi

Hormon yerine koyma tedavisi vasküler olaylara karşı koruyucu değildir ve inmeyi ağırlaştırabilir [311].

Antitrombotik tedavi

Öneriler

- Hastaların antitrombotik tedavi alması önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Antikoagüle edilmesi gerekmeyen hastalara antiplatelet tedavi verilmesi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**). Mümkünse aspirin ve dipiridamol kombinasyonu veya tek başına klopidogrel verilmelidir. Alternatif olarak tek başına aspirin veya trifuzal kullanılabilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Yakın zamanda iskemik inme geçirmiş hastalarda, özel endikasyonlar haricinde (ör. unstabil angina veya non-Q-dalgalı MI veya yakın zamanda stent uygulaması), inme sonrası ilk 9 ayda aspirin ve klopidogrel kombinasyonu kullanılmamalıdır (**Sınıf I, Düzey A**)
- Antiplatelet tedavi altındaki hastada inme geliştiğinde patofizyoloji ve risk faktörlerinin yeniden değerlendirilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- AF ile ilişkili inmeden sonra oral antikoagülasyon (INR 2.0-3.0) uygulanmalıdır (**Sınıf I, Düzey A**). Düşmeler, kontrol altında olmayan epilepsi ve gastrointestinal kanama öyküsü olan veya tedaviye uyum gösteremeyecek hastalarda antikoagülasyon önerilmez (**Sınıf III, Düzey C**). İleri yaş tek başına oral antikoagülasyon kontrendikasyonu değildir (**Sınıf I, Düzey A**)
- AF ile ilişkisiz kardiyoembolik inmeli hastaların, eğer inme tekrarlama riski yüksek ise antikoagülan alması (INR 2.0-3.0) önerilir (**Sınıf III, Düzey C**)

- Non-kardiyoembolik iskemik inmelerden sonra, özel durumlar hariç (aort ateroması, baziler arter füziform anevrizması, servikal arter disseksiyonu, kesin olarak saptanmış derin ven trombozu (DVT)-PFO veya atriyal septal anevrizma birlikteliği), antikoagülasyonun kullanılmaması önerilir (**Sınıf IV, Düzey İKD**)
- Oral antikoagülasyon kontrendike ise, kombine olarak düşük doz aspirin ve dipiridamol verilmesi önerilir (**Sınıf IV, Düzey İKD**)

Antiplatelet tedavi

Antiplatelet terapi inme veya GİA geçirmiş hastalarda fatal olmayan MI, fatal olmayan inme ve vasküler ölümler dahil vasküler olayları azaltır (RR 0.78; %95 CI 0.76-0.80) [312].

Aspirin

Yüksek dozlar (>150 mg/gün) ile yan etkiler artmakla birlikte, aspirin inme rekürrensini dozdan (50-1300 mg/gün) bağımsız olarak azaltır [313-316]. Semptomatik intrakranyal stenozu olan hastalarda, aspirin antikoagülasyon kadar etkili iken, antikoagülasyona göre daha az yan etkiye sahiptir [317].

Klopidogrel

Vasküler olayları önlemekte klopidogrel aspirine göre bir miktar daha fazla etkilidir (RR 0.91; %95 CI 0.84-0.97) [318]. Yüksek riskli hastalarda (yani önceden inme geçirmiş veya periferik arter hastalığı, semptomatik koroner arter hastalığı veya diyabeti olan hastalar) daha etkili olabilir [268].

Dipiridamol

Dipiridamol inme rekürrensini aspirine benzer şekilde azaltır [319].

Trifuzal

Trifuzal daha az yan etki ile olmak üzere, inme rekürrensini aspirine benzer şekilde azaltır [320].

Dipiridamol ve aspirin

Aspirin (38-300 mg/gün) ve dipiridamol (200 mg uzun etkili günde iki kez) kombinasyonu vasküler ölüm, inme veya MI riskini, tek başına aspirine göre,

azaltır (RR 0.82; %95 CI 0.74-0.91) [319,321]. Dipiridamol baş ağrısına neden olabilir, bu yan etki dozun titre edilerek artırılması ile önlenabilir [322,323].

Kolpidogrel ve aspirin

Tek başına klopidogrel ile karşılaştırıldığında aspirin ve klopidogrel kombinasyonu, iskemik inme, MI, vasküler ölüm veya yeniden hastaneye yatış riskini azaltmadı [324]; bunun yanı sıra hayatı tehdit eden veya major kanamalarda artış saptandı. Benzer şekilde CHARISMA çalışmasında aspirin ve klopidogrel kombinasyonu, tek başına aspirin tedavisi ile karşılaştırıldığında MI, inme veya kardiyovasküler nedenlerden ölümü azaltmadı [268]. Ancak 12 ay içerisinde akut koroner olay geçirmiş veya stent uygulanmış hastalarda aspirin ve klopidogrel kombinasyonu, yeni vasküler olay riskini azaltmaktadır [325].

Oral antikoagülasyon

Kalp kaynaklı olmayan inme sonrası antikoagülasyon, aspirine üstün olmadığı gibi, daha fazla kanamaya neden olmaktadır [326-328]. Oral antikoagülasyon (INR 2.0-3.0) rekürren inme riskini, non-valvuler AF hastalarında (kalıcı, kronik veya paroksizmal tiplerin tümünde) ve diğer kalp kaynaklı emboli hastalarında azaltmaktadır [329]. MI'a bağlı kardiyembolik inme sonrası antikoagülasyon, en az 3 ay olmak üzere, uzun süre ile uygulanmalıdır [330]. Oral antikoagülasyonun ne zaman başlayacağına dair çelişkiler mevcuttur. GİA veya minör inme sonrası hemen başlamak uygun olabilirken, nörogörüntülemeye göre geniş infarktı olan (ör. MCA alanının 1/3'ünden fazlasında) major inmede birkaç (ör. 4) hafta beklenebilir. Ancak bu karar olgu bazında değerlendirilmelidir.

AF ve stabil koroner hastalığı olanlarda oral antikoagülasyona aspirin eklenmemelidir [331]. Antikoagülasyon aort ateromu [332], baziler arter füziform anevrizması [333] veya servikal disseksiyonu olan hastalarda [334] faydalı olabilir. Devam etmekte olan ARCH çalışması, aort topuzunda aterosklerotik plakları olan hastalarda ikincil korumada, klopidogrel ve aspirin kombinasyonunu oral antikoagülasyon ile karşılaştırmaktadır.

Antiplatelet tedavi sırasında rekürren vasküler olay

Antiplatelet tedavi sırasında rekürren vasküler olay geçiren hastaların tedavisi henüz belirsizdir. İnmenin alternatif nedenleri araştırılmalıdır, bu hastalarda ayrıca risk faktörlerine devamlı müdahale büyük önem taşımaktadır. Alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir: tedavide değişiklik yapmamak, diğer bir antiplatelet ajana geçmek, tedaviye diğer bir antiplatelet ajanı eklemek veya oral antikoagülasyona başlamak.

Cerrahi ve anjiyoplasti

Öneriler

- CEA %70-99 stenozu olan hastalara önerilir (**Sınıf I, Düzey A**). CEA yalnızca, perioperatif cerrahi komplikasyon oranları (tüm inme ve ölümlerde) %6'nın altında olan merkezlerde uygulanmalıdır (**Sınıf I, Düzey A**)
- CEA'nın son iskemik olaydan sonra en kısa sürede, tercihen 2 hafta içinde, uygulanması önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- CEA %50-69 stenozu olan hastaların bir kısmında önerilir, büyük olasılıkla yakın zamanda hemisferik semptomlu inme geçirmiş erkeklerde fayda gösterir (**Sınıf III, Düzey C**). %50-69 stenozlu hastalarda CEA ancak perioperatif komplikasyon oranları (tüm inme ve ölümlerde) %3'ün altında olan merkezlerde uygulanmalıdır (**Sınıf I, Düzey A**)
- CEA darlık düzeyi %50 altında olan hastalara önerilmez (**Sınıf I, Düzey A**)
- Cerrahi öncesi ve sonrasında antiplatelet tedavi verilmesi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Karotis perkütan transluminal anjiyoplasti ve/veya stent (CAS) uygulaması yalnız seçilmiş hastalara önerilir (**Sınıf I, Düzey A**). CAS ciddi semptomatik darlığı olan, müteakip özellikteki hastalara sınırlandırılmalıdır: CEA için kontraendikasyonu olanlar, cerrahi olarak ulaşılamayan bir bölgede arter darlığı, CEA sonrası erken dönemde restenoz ve radyasyon terapisine bağlı

stenoz (**Sınıf IV, İKD**). Stent öncesinde ve sonrasında en azından 1 ay süre ile klopidogrel ve aspirin kombinasyon tedavisi verilmelidir (**Sınıf IV, İKD**)

- Semptomatik intrakranyal stenoza olan hastalarda endovasküler tedavi gündeme gelebilir (**Sınıf IV, İKD**)

Karotis endarterektomisi

Darlığın derecelendirilmesi NASCET kriterlerine göre yapılmalıdır. ECST (European Carotid Surgery Trails) ve NASCET, darlık ölçümünde farklı metotlar kullanmış olmasına rağmen, metotlardan biri ile saptanmış darlığın diğer yönteminkine çevrilmesi mümkündür [335].CEA, ciddi ipsilateral karotis darlığı olan hastalarda (%70-99) rekürren özürülük bırakıcı inme veya ölüm riskini azaltır (RR 0.52) [279,336,337]. Daha az ciddi darlığı olan (%50-69) hastalar da fayda görebilir [337]. Cerrahi, hafif veya ılımlı darlığı olan (<%50) hastalarda zararlıdır [337].

CEA, son vasküler olaydan sonra en kısa zamanda (ideal olarak 2 hafta içinde) uygulanmalıdır [338]. İnmeyi önlemede cerrahi girişim önem arz eder; karotis yama anjiyoplastisi perioperatif arteriyel oklüzyon riskini ve restenoza azaltır [339].

Eğer eşlik eden organ yetmezliği veya kardiyak disfonksiyon yok ise, daha yaşlı hastalar da (>75 yaş) CEA'dan faydalanmaktadır [338]. Ciddi darlığı (>%70) olan kadın hastalara CEA uygulanmalı, daha düşük dereceli darlığı olan kadınlar ise medikal olarak tedavi edilmelidir [340]. Amarozis fugaks, ciddi darlık ve yüksek risk profili olan hastalarda CEA gündeme gelirken, amarozis fugaksın ve az risk faktörünün varlığında medikal tedavi daha yararlıdır. Hafif ve ılımlı intrakranyal stenoza olan ve ciddi ekstrakranyal stenoza olan hastalar için CEA gündeme gelmelidir.

Laküner inmeli hastalarda CEA'dan daha az yarar görülmektedir [341].

Lökoaryozlu hastalarda perioperatif risk artmaktadır [342]. Karşı taraf ICA'nın oklüzyonu CEA için kontrendikasyon değildir, ancak perioperatif risk daha

yüksektir. Oklüzyona yakın karotis darlığı olan hastalarda ise endarterektominin faydası çok azdır.

Karotis anjiyoplastisi ve stent uygulaması

Birçok çalışmada CAS ile CEA, ikincil inme korumasındaki etkileri yönünden karşılaştırıldı (Tablo 9) [343-346]. Ancak, SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) çalışması, %70'den fazla asemptomatik hastayı içerdüğinden ikincil inmeye dair öneriler için kullanılmamalıdır [345]. CAVATAS'ta (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) endovasküler gruptaki hastaların çoğuna anjiyoplasti, yalnız %26'sına stent uygulandı [346]. Yakın zamanda yürütülmüş en son iki çalışma ise farklı sonuçlar saptadı. SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) CAS'ın CEA kadar etkili olduğunu göstermekte yetersiz kaldı, ancak iki tedavi arasındaki fark azdı: 30. güne kadar gerçekleşen ipsilateral inme ve ölüm olarak belirlenen sonlanım noktasına göre, CAS uygulanan 1,200 olguda sonlanım olayı oranı %6.8, CEA hastalarında %6.3 idi (mutlak fark %0.5; %95 CI %-1.9 ile +2.9; P=0.09) [344]. Fransız EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis), güvenlik kaygıları ve etkinliğin görülmemesi nedeni ile, 527 hasta çalışmaya alındıktan sonra, erken sonlandırıldı. CEA ile karşılaştırıldığında, CAS sonrası herhangi inme veya ölüm için RR 2.5 (%95 CI 1.2-5.1) olarak saptandı [343]. Bu çalışmaların güncellenmiş meta analizinde, CAS sonrası ilk 30 günde tüm inme ve ölümlerde CEA'ne göre daha yüksek risk (OR 1.41; %95 CI 1.07-1.87; P=0.016) saptandı. Ancak, bu analizde belirgin heterojenite dikkati çekmektedir (P=0.035) [347]. Operasyonu izleyen dönemden sonra her iki yöntemle de az sayıda ipsilateral inme saptandı (Tablo 9).

İntrakranyal arteriyel ve vertebral arter tıkaçıcı hastalığı

Ekstrakranyal-intrakranyal anastomoz

MCA veya ICA darlık veya oklüzyonu olan hastalarda, süperfisyal temporal arter ve MCA arasında anastomoz yararlı değildir [348].

İntrakranyal veya vertebral arter darlıklarında stent uygulaması

Intrakranyal arterinde \geq %50'den fazla semptomatik darlığı olan hastalarda, hem ön, hem de arka sistemde rekürren inme riski yüksektir (darlık olan damarın sulama alanında inme riski, 1 yıl sonra %12, 2 yıl sonra %15) [317,349]. Ciddi darlıklar (\geq %70) orta dereceli (%50-70) darlıklardan daha risklidir [349]. Orta ve ciddi darlığı olan hastalarda, stent uygulaması sonrası ilk 1 yılda %5-7, iki yılda yaklaşık %8 oranında rekürren inme bildirilmiştir [350,351]. Fakat, hem anjiyoplasti hem de stent komplikasyon sıklığı %6'ya kadar çıkabilmektedir [352-354]. İntrakranyal darlıklarda anjiyoplasti, stent uygulaması veya her ikisini birden araştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Çok sayıda randomize olmayan çalışma, intrakranyal stent uygulamasının kolay uygulanır ve güvenilir olduğunu göstermişse de, restenoz riski yüksek saptanmıştır [354,355]. Vertebral arterin ekstrakranyal segmentlerine stent uygulaması, ör. SSYLVIA çalışmasında gösterildiği gibi, teknik olarak mümkün olup, ılımlı periprocedural riske sahiptir, ancak özellikle arterin çıkış bölgesinde restenoz oranı belirgin olarak yüksektir [355].

Genel İnme Tedavisi

Öneriler

- Belirgin ve kalıcı nörolojik defisiti olan hastalarda, 72 saat süre ile nörolojik durum, nabız, kan basıncı, ateş ve oksijen satürasyonunun aralıklı olarak kontrolü önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Oksijen satürasyonu %95'in altına düşerse oksijen verilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Yutma problemi olan ya da ciddi inmeli hastalarda elektrolit ve sıvı dengesinin düzenli olarak takip edilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- İnmeden sonra ilk 24 saat boyunca serum fizyolojik (% 0.9) ile sıvı replasmanı yapılması önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Akut inme döneminde rutin olarak kan basıncının düşürülmesi önerilmez (**Sınıf IV, İKD**)
- Tekrarlayan ölçümlerde kan basıncı çok yüksek olan (>220/120 mmHg) hastalarda ve hipertansif ensefalopati, aort disseksiyonu ya da ciddi kalp yetmezliği varlığında, kan basıncının kontrollü olarak düşürülmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Kan basıncının ani olarak düşürülmesinden kaçınılması önerilir (**Sınıf II, Düzey C**)
- Akut inmeli hastada, nörolojik kötüleşme ile ilişkili olan ya da hipovolemiden kaynaklanan hipotansiyonun, volüm genişleticilerle tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Serum glukoz düzeylerinin monitorizasyonu önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Serum glukoz düzeyi >180 mg/dl (>10 mmol/l) ise insülin tedavisi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)

- Ciddi hipogliseminin (<50 mg/dl [<2.8 mmol/l]) intravenöz dekstroz ya da %10-20 glukoz infüzyonu ile tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Ateş varlığında (vücut sıcaklığı $>37.5^{\circ}\text{C}$) eşlik eden enfeksiyon araştırılmalıdır (**Sınıf IV, İKD**)
- Ateşin (vücut sıcaklığı $>37.5^{\circ}\text{C}$) parasetamol ve ventilatör ile tedavisi önerilir (**Sınıf III, Düzey C**)
- Bağışıklık sistemi normal olan hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmez (**Sınıf II, Düzey B**)

İnme tedavisinin vazgeçilmez bir komponenti olan “genel tedavi”, kritik durumdaki hastaların, inmeyi kötüleştirebilecek sistemik problemlerinin stabilizasyonu amacıyla geliştirilen tedavi stratejilerini ifade eder [2,105]. Genel tedavi, respiratuar ve kardiyak bakım, sıvı ve elektrolit dengesinin değerlendirmesi, kan basıncı kontrolü, nöbet, venöz tromboemboli, disfaji, aspirasyon pnömonisi ve diğer enfeksiyonlar, bası yaraları, kafa içi basınç artışı gibi durumların önlenmesi ve tedavisini içerir. Ancak genel inme tedavisinin birçok yönü, randomize klinik çalışmalarda yeterince değerlendirilmemiştir.

Öncelikle nörolojik durum, kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu, kan glukozu ve ateş gibi vital fizyolojik bulgular aktif olarak değerlendirilir. Nörolojik durum NIH inme skalası [103] ya da İskandinav İnme Skalası [356] gibi geçerli nörolojik skalalar kullanılarak takip edilebilir. Randomize klinik çalışmalardan takip sıklığına dair az sayıda delil bulunmaktadır, ancak inme birimi çalışmalarında [118] yaygın olarak uygulanan, inmeden sonraki ilk 72 saat içinde minimum 4 saatte bir kontroldür. Sürekli uzaktan ölçüm (telemetry) uygulayan klinik çalışmalar [357,358], hastanede kalış süresinin azalması ve komplikasyonların saptanması açısından sürekli monitorizasyonun faydalı olabileceğini belirtmektedir, ancak prognoz üzerindeki etkisine dair veriler yetersizdir.

Pratikte daha yoğun monitorizasyon sıklıkla, bilinç bozukluğu, nörolojik defisitte progresyon ya da kardiyopulmoner hastalık öyküsü olan hasta alt grupları için uygulanır. Tromboliz sonrası ilk 24 saatte yakın monitorizasyon gerekir. Santral venöz kateter uygulaması ya da intrakranyal basınç monitorizasyonu gibi daha invazif monitorizasyon yöntemleri sadece seçilmiş hasta gruplarında kullanılır.

Pulmoner fonksiyon ve hava yolu koruması

Akut iskemik süreçte iskemik beyin dokusunun korunması için, yeterli oksijenizasyon ve normal respiratuar fonksiyonun sağlanmasının önemli olduğu kabul edilir. Ancak rutin olarak düşük miktarda oksijen uygulamasının, tüm akut inme hastalarında etkili olduğuna dair güvenilir kanıt bulunmamaktadır [359]. Hipoksinin tetkik ve tedavisi, geniş beyin sapı inmesi olan ya da hemisferik inmeli, nöbet, pnömoni, kardiyak yetmezlik, pulmoner emboli ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi gibi komplikasyonu olan inmeli hastalarda ön plandadır. Kan oksijenizasyonu genellikle nasal tüp yoluyla 2-4 litre oksijen verilmesi ile düzeltilir. Respiratuar fonksiyonu ağır etkilenmiş hastalarda ventilasyon uygulanması gerekebilir. Ancak ventilasyona geçilmeden önce genel prognoz, eşlik eden tıbbi durumlar ve hastanın tercihi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyak Bakım

İnme sonrası kardiyak aritmiler, özellikle de AF, relatif olarak yaygındır ve diğer kardiyak komplikasyonlar (kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve ani ölüm) gelişebilir [360,361]. İnme hastalarının bir kısmında, kardiyak hasarın göstergesi olan troponin düzeyinde yükseklik saptanır [362]. Başlangıçta her inme hastasına EKG incelemesi yapılmalıdır. AF'ü araştırmak için kardiyak monitorizasyon gereklidir. Normal kalp hızı ve hastanın normalde de yüksek olan kan basıncının yüksek tutulması ile en uygun kardiyak outputun sağlanmaya çalışılması, inme tedavisinde standart bir yaklaşımdır. İnotropik ajanlar rutin olarak uygulanmaz, fakat sıvı replasman tedavisi hipovolemiyi düzeltmede yaygın olarak kullanılır. Kardiyak outputta artış serebral perfüzyonu arttırabilir. Sıklıkla ilaçlar,

kardiyoversiyon ya da pacemaker desteği ile normal kardiyak ritmin düzenlenmesi gerekebilir.

Sıvı replasman tedavisi

Çoğu inme hastası, hastane başvurusu sırasında dehidrate durumdadır ve dehidratasyon prognoz üzerinde olumsuz etkilidir [363]. Klinik çalışma kanıtları sınırlı olmasına rağmen, özellikle yutma bozukluğu ya da bilinç düzeyinde azalma nedeniyle dehidratasyon riski olan hastalara intravenöz sıvı verilmesi, akut inmenin genel tedavisinde yaygın olarak kullanılır.

Deneyimler inme sonrası erken dönemde hiperglisemiye yaklaşımda dekstrozdaki kaçınılmasını destekler [364]. Daha spesifik sıvılar ile hemodilüsyon tedavisinin inme sonuçlarını düzeltmediği gösterilmiştir [365].

Kan basıncına yaklaşım

Kan basıncı monitorizasyonu ve tedavisi, inme değerlendirmesinde tartışmalı bir konudur. İnme sonrası ilk 24 saatte kan basıncının en düşük ve en yüksek düzeylerde olduğu hastalarda, muhtemelen daha sık olarak, erken nörolojik kötüleşme ve kötü prognoz gelişmektedir [366]. İnme başlangıcında düşük ve düşük-normal kan basıncına nadir rastlanır [367] ve düşük kan basıncı geniş serebral infarkt, kalp yetmezliği, MI, hipovolemi ya da sepsise bağlı olabilir. Kan basıncı genellikle kristaloid solüsyonlarla sağlanan rehidratasyon ile yükselir; düşük kardiyak outputu olan hastalara inotropik ajanların verilmesi gerekebilir. Ancak akut inmede düşük kan basıncının aktif olarak yükseltilmesinin etkisi belirsizdir.

Kan basıncı değişikliği yapan ajanları kapsayan bir sistematik gözden geçirmede, akut inmede kan basıncına aktif olarak müdahalenin prognoz üzerinde olumlu etkisine dair bir kanıt bulunamamıştır [368]. SPECT gibi serebral kan akımının takip edildiği yöntemleri içeren küçük çalışmalar, inme başlangıcının 2-7. günü içinde verildiği zaman, ne perindopril, ne de losartanın serebral kan akımını

düşürmediğini göstermiştir [369]. Devam etmekte olan birçok çalışma, inme sonrası kan basıncının düşürülmesinin gerekip gerekmediğini ve inme sonrası ilk birkaç gün içinde antihipertansif tedaviye devam edilmesi ya da antihipertansif tedavinin durdurulmasının gerekip gerekmediğini araştırmaktadır [370,371]. Birçok klinikte güvenilir kanıtlar olmamasına rağmen, çok yüksek kan basıncına müdahale için protokoller uygulanmaktadır. Pratikte birçok merkezde yaygın olarak, sistolik kan basıncı 220 mmHg ve diastolik kan basıncı 120 mmHg düzeylerine yükseldiği zaman, kan basıncının düşürülmesine başlanır. Ancak çoğu merkezde kan basıncı sadece ciddi kalp yetmezliği, akut renal yetmezlik, aort disseksiyonu ya da malign hipertansiyon varlığında düşürülür. Genel yaklaşım tromboliz uygulanacak hastalarda sistolik kan basıncının 185 mmHg altında tutulmasıdır.

Kan basıncında ani düşme riski olduğundan sublingual nifedipin kullanımından kaçınılmalıdır [372]. İntravenöz labetalol ya da urapidil Kuzey Amerika'da sıklıkla kullanılır. Bazı koşullarda sodyum nitroprusid verilmesi gerekebilir.

Kan şeketine müdahale

Diyabetik olmayan inme hastalarında hiperglisemiye %60 oranında rastlanır [373,374]. İnme sonrası hiperglisemi daha geniş infarkt hacmi, kortikal tutulum ve kötü fonksiyonel prognoz ile ilişkilidir [375-377]. Ancak akut iskemik inmede glukozun aktif olarak düşürülmesinin prognozu düzeltip düzeltmediğine dair kanıtlar sınırlıdır. Kan glukoz düzeyinin glukoz-potasyum-insulin infüzyonu ile düşürüldüğü en geniş randomize çalışmada [364], bu tedavi intravenöz serum fizyolojik infüzyonu ile karşılaştırıldı ve hafif ve orta kan glukoz yüksekliği (ortalama 137 mg/dl [7.6 mmol/l]) olan hastalarda fonksiyonel sonuçlarda ve mortalitede fark saptanmadı. Glukoz-potasyum-insulin infüzyonu rejimi zahmetli ve hipoglisemi epizodları ile ilişkili bir yöntem olarak belirlendi. Günümüzde orta düzeyde hiperglisemisi olan hastalara rutin olarak insulin infüzyon rejimi önerilmemektedir. Ancak, inme ünitelerinde yaygın kullanım 180 mg/dl (10 mmol/l) üzerindeki kan glukoz düzeyinin düşürülmesidir [118]. İnme sonrası ilk 24

saatte intravenöz serum fizyolojik uygulanması ve glukoz solüsyonlarından kaçınılmasına dair deneyimler, bu yaklaşımın kan glukoz düzeylerini azalttığını göstermektedir [364].

Hipoglisemi (<50 mg/dl [2.8 mmol/l]) akut iskemik infarktı taklit edebilir ve bolus intravenöz dekstroz ya da %10-20 glukoz infüzyonu ile tedavi edilmelidir [378].

Vücut sıcaklığına müdahale

Hayvan inme deneylerinde hipertermi, infarkt boyutunda artış ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [379]. Yüksek vücut sıcaklığı santral kaynaklı veya eş zamanlı enfeksiyona bağlı olabilir ve prognozu kötüleştirmektedir [380-382]. Ateş varlığında hızla enfeksiyon araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Antipiretik ilaçlarla yapılan çalışmalar bir sonuca varmamıştır, ancak inmeli hastalarda ateşin (>37.5°C) parasetamol ile tedavisi yaygın bir uygulamadır.

Spesifik tedavi

Öneriler

- İskemik inme başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde gelen hastalara intravenöz rtPA (0.9 mg/kg vücut ağırlığı, maksimum 90 mg), %10'u bolus, gerisi 60 dakikada infüzyon şeklinde uygulanmak üzere önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- İntravenöz rtPA akut iskemik inmede 3 saatten sonra da yararlı olabilir (**Sınıf I, Düzey B**), ancak klinik pratikte rutin kullanımı önerilmez
- Multimodal görüntüleme kriterleri tromboliz uygulanacak hasta seçimi için faydalı olabilir, ancak klinik pratikte rutin kullanım önerilmez (**Sınıf III, Düzey C**)
- Trombolizden önce, 185/110 mmHg ve üzerindeki kan basınçlarının düşürülmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)

- Eğer inme başlangıcında nöbeti olan hastalarda nörolojik defisit akut serebral iskemi ile ilişkili ise, bu hastalarda da intravenöz rtPA gündeme gelmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- İntravenöz rtPA 80 yaşın üzerinde ve 18 yaşın altında seçilmiş hastalarda da uygulanabilir, ancak bu hasta grubunda kullanım henüz Avrupa'da sertifikalanmamıştır (**Sınıf III, Düzey C**)
- Akut MCA tıkanıklığının intraarteriyel tedavisi, 6 saatlik zaman aralığı içinde bir tedavi seçeneği olarak önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Seçilmiş akut baziler oklüzyon hastaları için intraarteriyel tromboliz önerilir (**Sınıf III, Düzey B**). Baziler oklüzyon için intravenöz tromboliz, 3 saat penceresinin dışında da uygun bir alternatiftir (**Class III, Düzey B**)
- İskemik inme sonrası, ilk 48 saat içinde aspirin (160–325 mg yükleme dozu) verilmesi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Eğer trombolitik tedavi planlandıysa ya da verildiyse, aspirin ya da diğer antitrombotik tedavilere 24 saat içinde başlanmaması önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- İskemik inme akut evresinde diğer antiplatelet ajanların kullanımı (tek ya da kombine) önerilmez (**Sınıf III, Düzey C**)
- Glikoprotein IIb-IIIa inhibitörleri önerilmez (**Sınıf I, Düzey A**)
- Erken dönemde akut iskemik inmeli hastaların tedavisinde, fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da heparinoidlerin uygulanması önerilmez (**Sınıf I, Düzey A**)
- Günümüzde, nöroprotektif ajanların iskemik inme tedavisinde kullanılmasına dair öneri yoktur (**Sınıf I, Düzey A**)

Trombolitik tedavi

İntravenöz doku plazminojen aktivatörü

İntravenöz doku plazminojen aktivatörü (rtPA) (0,9 mg/kg vücut ağırlığı, maksimum doz 90 mg) ile trombolitik tedavi, inme başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde uygulandığında, akut iskemik inmeli hastalarda klinik sonuçlarda belirgin düzelme sağlar [125]: 3 ay sonra iyi klinik sonuç elde etmek için NNT 7'dir. Buna karşın ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) ve ECASS II çalışmalarına göre, tedavi 6 saat içinde verildiğinde rtPA'den istatistiksel olarak anlamlı fayda sağlanmıştır [383,384]. Toplam 2,889 hastayı içeren, tüm rtPA çalışmalarına göre, bağımlılık ya da ölüm olgularının sayısında anlamlı azalma olmuştur (OR 0.83; %95 CI 0.73-0.94) [385]. rtPA çalışmalarının bireysel verileri tek bir havuzda incelendiğinde, 3 saat içinde dahi, daha erken verilen tedavinin daha iyi sonuçlara yol açtığı görüldü (0-90 dak: OR 2.11; %95 CI 1.33 to 3.55; 90-180 dak: OR 1.69; %95 CI 1.09 to 2.62) [386]. Bu analizlere göre 4.5 saate kadar fayda saptandı. Devam eden çalışmalar (ECASS III, IST-3) rt-PA'nın 3 saat sonrası dönemdeki faydasını araştırmaktadır.

NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) Çalışması, 3 saatlik zaman aralığı içinde saptanan (ASPECT skorlaması kullanılarak) erken iskemik değişikliklerin miktarının tedaviye yanıt üzerinde etkisi olmadığını gösterdi [387]. Ancak Avrupa yasal kurumları, ciddi inmeli hastalarda (NIHSS ≥ 25), BT'de yaygın erken iskemik değişiklikleri olan ya da 80 yaş üzeri hastalarda (Amerika'dan farklı olarak) rtPA tedavisini desteklememektedir. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar, 80 yaşın üzerindeki hastalarda da, inme başlangıcının 3 saati içinde verilen rtPA'nın etkili ve güvenli olduğuna işaret etmektedir [388-390], ancak randomize veriler henüz mevcut değildir. Cinsiyetin rtPA yanıtı üzerine etkisi belirsizdir [391].

Tanı, inme konusunda deneyimli doktor tarafından koyuluyor ve beyin BT, deneyimli bir doktor tarafından inceleniyorsa, trombolitik tedavi farklı tip

hastanelerde yapılsa da güvenli ve etkili görünmektedir [392-394]. Mümkün olduğu müddetçe, tedaviye başlamadan önce, rtPA'nın faydaları ve riskleri hasta ve ailesi ile tartışılmalıdır.

Trombolizden önce ve tromboliz sonrası ilk 24 saatte kan basıncı 185/110 mmHg'nın altında olmalıdır. Yüksek kan basıncına müdahale edilmelidir [125]. Protokol ihlali mortalite oranlarında artış ile ilişkilidir [395,396].

Ufak bir randomize çalışmada, sürekli transkranyal ultrasonografi ile rtPA sonrası erken dönemde rekanalizasyonda artış arasında ilişki saptandı [397], bu etki mikrobaloncukların uygulaması ile arttırılabilir [398]. Ancak yakın zamanda bir RKÇ, belirtilmeyen nedenlerden dolayı durdurulmuştur.

İntravenöz rtPA akut iskemik inmede ilk 3 saatin ötesinde de de faydalı olabilir, ancak rutin kullanımı önerilmez. Hasta seçiminde multimodal görüntüleme kriterlerinin kullanımı yararlı olabilir. Birden fazla geniş gözlemsel çalışmada, ileri görüntüleme bulgularının ışığında, 3 saatten sonra uygulanan iv rtPA'nın da güvenli ve muhtemelen etkili olduğu saptandı [130,159,399,400]. Ancak henüz, multimodal MRG ya da BT'a dayanan "mismatch" verileri, rutin pratikte trombolize rehberlik sağlayamayacak kadar sınırlıdır (bkz. görüntüleme kısmı) [152].

İnme başlangıcında nöbeti olan hastalar, postiktal Todd fenomeni ile inmenin karıştırılabilmesi nedeni ile, trombolitik çalışmalardan dışlanmıştır. Olgu serileri, yeni iskemik inme için kanıt olduğunda benzer hastalarda tromboliz uygulanabileceğini göstermektedir [388].

Post hoc analizlere dayanılarak, rtPA sonrası intraserebral kanama komplikasyonu riskinde artış ile ilişkili, aşağıdaki potansiyel faktörler tanımlamıştır [401]:

- yüksek serum glukozu

- diyabet öyküsü
- başlangıçtaki semptom şiddeti
- ileri yaş
- tedaviye kadar geçen zamanın uzunluğu
- önceden aspirin kullanımı
- konjestif kalp yetmezliği öyküsü
- plazminojen aktivatör inhibitör aktivesinin düşüklüğü
- NINDS çalışması protokol ihlali

Ancak bu faktörlerin hiçbiri rtPA'nın yararını sınırlamamaktadır.

Diğer intravenöz trombolitikler

Intravenöz streptokinaz, kabul edilemez kanama riski ve ölüm ile ilişkili bulundu [402,403]. İki küçük RKÇ'da, akut iskemik inmede, 3 ila 9 saatte perfüzyon/diffüzyon farkına göre seçilerek intravenöz desmoteplaz uygulanan hastalarda, plaseboya göre daha yüksek reperfüzyon oranları ve daha iyi klinik sonuç saptandı [404,405]. Bu bulgular faz III DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke)-II çalışmasında doğrulanmamıştır, ancak bu ajan daha fazla değerlendirilecektir.

İntraarteryal ve kombine (IV+IA) tromboliz

PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) çalışmasında, ilk 6 saat içinde proksimal MCA obstrüksiyonunda pro-ürokinaz ile intraarteryal trombolitik tedavinin, klinik sonuçlarda anlamlı düzelme sağladığı gösterildi [153]. Ayrıca, pro-ürokinaz (PROACT I) ve ürokinaz (MELT) ile yürütülen daha küçük RKÇ ve PROACT I, PROACT II ve MELT çalışmalarının meta analizleri, proksimal MCA tıkanıklığı olan hastalarda, intraarteryal trombolitik tedavinin faydasına işaret etmektedir [406].

Pro-ürokinaz kullanımda değildir ve rtPA ile intraarteryal tromboliz RKÇ'lar ile doğrulanmamıştır [154,407], ancak gözlemsel veri ve randomize olmayan karşılaştırmalar mevcuttur.

Intraarteryal ve intravenöz kombinasyonu ile standart intravenöz rtPA yaklaşımının karşılaştırıldığı randomize çalışma (IMS3) yürümektedir [408].

Ürokinaz ya da rtPA ile akut baziler oklüzyonun intraarteriyel tedavisi, 20 yıldan beri kullanılmakta olmasına rağmen, henüz yeterli güce sahip RKÇ'da incelenmemiştir [409], ancak gözlemsel çalışmalarda cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir [410,411]. Bir sistematik analize göre, baziler oklüzyonda intraarteryal ve intravenöz tromboliz arasında anlamlı fark yoktur [412].

Intraarteryal rekanalizasyon cihazları

MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) çalışmasında, bir intrakranyal arterden trombüs çıkarıcı alet değerlendirilmiştir. İnme semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 8 saat içinde, uygun şekilde yerleştirilen alet ile, hastaların %48'inde (68/141) rekanalizasyon sağlanmıştır [413]. Herhangi bir rekanalizasyon aleti için prognoza dair RKÇ bulunmamaktadır.

Antiplatelet tedavi

İki geniş randomize, kör olmayan tedavi çalışmasının sonuçları, inme sonrası 48 saat içinde verilen aspirinin güvenli ve etkili olduğuna işaret eder [414,415]. Takip süresi sonunda tedavi edilen her 1000 hastadan fazladan 13'ünün hayatta kaldığı veya bağımsız olduğu saptandı. Bununla beraber tedavi, inmeden tam düzelme ile iyileşme ihtimalini arttırdı (OR 1.06; %95 CI 1.01-1.11): tedavi edilen her 1000 hasta için tam düzelme 10 hastadan fazlasında oldu. Antiplatelet tedavi, her 1000 hastada iki semptomatik intrakranyal hemoraji ile ilişkili idi, ancak bu tedavi edilen her 1000 hastada yaklaşık 1 pulmoner emboli ve 7 tekrarlayan iskemik inme azalmasına karşılık geldi.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, inme başlangıcının ilk 48 saati içinde başlanan ve 5 gün boyunca günde bir defa verilen aspirinin (325mg),

inkomplet parezisi olan hastalarda plaseboya göre, inme ilerlemesini anlamlı olarak azaltmadığı (RR 0.95; %95 CI 0.62-1.45) gösterildi [416].

Akut iskemik inmede klopidogrel, dipiridamol ya da oral antiplatelet ajanların kombine kullanımını değerlendirilmemiştir.

Bir çift kör, faz II çalışmada, glikoprotein IIb-IIIa inhibitörü absiksimab, 3. ay modifiye Rankin skorunda (mRS) plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düzelme sağladı (OR 1.20; %95 CI 0.84-1.70) [417]. Absiksimabın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği faz III çalışma, plasebo ile karşılaştırıldığında (%5.5 vs. %0.5; P=0.002) semptomatik ya da fatal intrakranyal kanama oranlarının artması nedeni ile, 808 hastadan sonra, erken sonlandırıldı. Bu çalışmaya göre absiksimab ile düzelme olmadı [418].

Erken antikoagülasyon

Düşük ya da orta dozlarda subkutan fraksiyone olmayan heparin (UFH) [414], nadroparin [419,420]; sertoparin [421], tinzaparin [422], dalteparin [423] ve intravenöz danaparoid [424] çalışmalarında, inme başlangıcından sonraki ilk 24 ila 48 saat içinde başlanan antikoagülasyon faydasızdır. İnme rekürrensinde azalma ve klinik sonuçlarda düzelmedeki olumlu etki, çoğunlukla hemorajik komplikasyonların sayısında artış nedeniyle sınırlanmaktadır. 22 çalışmanın meta analizinde, tedavi edilen her 1000 hastada antikoagülan tedavi yaklaşık 9 daha az rekürren iskemik inmeYE (OR 0.76; 95% CI 0.65-0.88) ve her 1000 hastada yaklaşık 9 daha fazla semptomatik intrakranyal hemorajiYE (OR 2.52; 95% CI 1.92-3.30) yol açtı [425]. Ancak, çalışmaların kalitesi oldukça değişkendi. İncelenen antikoagülanlar, standart UFH, düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinoidler, oral antikoagülanlar ve trombin inhibitörleri idi.

Az sayıda klinik çalışma, akut iskemik inmede UFH'nın oldukça erken dönemde uygulanmasının, risk ve yarar oranını değerlendirmiştir. Bir çalışmada, 3 saat içinde antikoagüle edilen laküner olmayan inme hastalarında bağımlılıkta azalma

(%38.9'a karşılık %28.6; P=0.025), daha az ölüm (%16.8'e karşılık %21.9; P=0.189) ve daha çok semptomatik serebral hemoraji (%6.2'ye karşılık %1.4; P=0.008) saptandı [426]. RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage) çalışmasında aspirin verilenlerle karşılaştırıldığında, UFH alan hastalarda daha az erken rekürren inme ve benzer ciddi hemorajik olay insidansı bildirildi [427]. UFH grubundaki iskemik ya da hemorajik kötüleşme, UFH'nin uygunsuz plazma düzeyleri ile ilişkili idi. Bu verilere göre, semptom başladıktan sonra kısa sürede uygulanan UFH tedavisi halen tartışmalıdır [428,429].

RKÇ'lara göre, herhangi bir inme tipinde heparinin net bir etkisi yoktur. Akut kardiyoembolik inmeli hastalarla sınırlandırılmış bir meta analize göre, antikoagülanların klinik başlangıcın 48 saati içinde verilmesi, rekürren iskemik inmelerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma ile ilişkili idi, ancak özürülük veya ölümden azalma yoktu [430]. Kanıt olmamasına rağmen, bazı uzmanlar yüksek reembolezasyon riski olan kardiyak kökenli emboli hastalarında, arter disseksiyonunda ve ciddi düzeyde arteriyel stenozu olan hastalarda cerrahi öncesi tam doz heparin önermektedir. Heparin tedavisi için kontrendikasyonlar: geniş infarkt (ör. MCA alanının %50'den fazlası), kontrolsüz hipertansiyon ve beyinde ileri mikrovasküler değişikliklerin olmasıdır.

Nöroproteksiyon

Belirlenmiş birincil sonuçta düzelme sağlayan nöroproteksiyon tedavisi bulunmamaktadır. Yakın zamanda yürütülen serbest radikal tutucu NXY-059 [431] ve magnezyum sülfat [432] RKÇ'leri olumsuz oldu. Faz II çalışmasında güvenli bulunan, intravenöz rtPA'ı takiben ürik asit ile antioksidan tedaviyi içeren randomize, plasebo kontrollü, faz III çalışma devam etmektedir [433]. Halen klinik çalışması yürümekte olan sitikolinin meta analizinde az miktarda fayda saptanmıştır [434].

Beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı

Öneriler

- Malign MCA infarktı saptanan 60 yaşın altındaki hastalarda, semptomlar başladıktan sonraki ilk 48 saat içinde cerrahi dekompresyon tedavisi önerilir **(Sınıf I, Düzey A)**
- Cerrahi planlanan hastalarda, artmış intrakranyal basıncın tedavisinde ozmoterapi kullanılabilir **(Sınıf III, Düzey C)**
- Yer kaplayan infarktı olan hastalarda hipotermi tedavisi hakkında bir öneri getirilememektedir **(Sınıf IV, İKD)**
- Beyin sapı basısına yol açan geniş serebellar infarktların tedavisinde ventrikülostomi ya da cerrahi dekompresyonun düşünülmesi önerilir **(Sınıf III, Düzey C)**

Geniş supratentoryal infarktı olan hastalarda, erken klinik kötüleşmenin ve ölümün ana nedeni, yer kaplayan beyin ödemidir. Hayatı tehdit eden beyin ödemi, genellikle inme sonrası 2. ve 5. günler arasında gelişir, ancak hastaların üçte biri kadarında başlangıçtan sonraki ilk 24 saat içinde nörolojik kötüleşme görülebilir [435,436].

Medikal tedavi

Geniş yer kaplayan infarkt ve beyin ödemi olan hastalarda medikal tedavi çoğunlukla gözlemsel verilere dayanmaktadır. Temel yaklaşım baş pozisyonunun 30°'ye kadar yükseltilmesi, zararlı uyarılardan kaçınılması, ağrının azaltılması, uygun oksijenizasyon ve vücut sıcaklığının normal tutulmasını içerir. Eğer intrakranyal basınç (IKB) monitorizasyonu yapılabiliyorsa, serebral perfüzyon basıncı 70 mmHg'nın üzerinde tutulmalıdır [437]. Yer kaplayan ödeme ait klinik veya radyolojik bulgular saptandığında, tıbbi tedavide ilk seçenek, intravenöz gliserol (4 x 250 ml %10 gliserol 30-60 dakikada) ya da mannitoldür (25-50 g her 3-6 saatte) [438,439]. İntravenöz hipertonic sodyum klorür solüsyonları da

muhtemelen etkilidir [440]. Hipotonik ve glukoz-içeren solüsyonların replasman sıvıları olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Deksametazon ve kortikosteroidler faydasızdır [441]. Tiyopental bolus olarak verildiğinde IKB'ı hızlı ve belirgin şekilde azaltabilir ve akut kriz tedavisinde kullanılabilir. Barbitürat tedavisi belirgin kan basıncı düşmesine neden olabileceği için, IKB ve elektroensefalografi monitorizasyonu ve yakın hemodinamik monitorizasyon gerektirir.

Hipotermi

Ciddi MCA infarktı olan hastalarda ılımlı hipotermi (yani vücut sıcaklığı 33-36°C olacak şekilde) mortaliteyi azaltır, ancak tekrar ısıtma sırasında rekürren IKB krizi dahil ciddi yan etkiler gelişebilir [442,443]. Küçük bir RKÇ'da, dekompresif cerrahiye ek olarak uygulanan ılımlı hipotermi (35°C), tek başına dekompresif cerrahiden daha iyi klinik sonuçlar yönünde bir eğilime yol açmıştır (P=0.08) [444].

Dekompresif cerrahi

Malign MCA infarktı: DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) ve HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) çalışmalarının bir havuzda toplandığı, 93 hastayı içeren analize göre, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, dekompresif cerrahi grubunda 1. yıl mRS ≤ 4 ya da mRS ≤ 3 'e sahip olan hastaların ve hayatta kalanların sayısı daha fazla idi (NNT adı geçen çalışmalarda sırasıyla 2, 4 ve 2) [445,446]. Cerrahiden sonra vejetatif durumda (mRS 5) olan hastalarda ise artış yoktu. Bu kombine analiz için hasta dahil edilme kriterleri, 18-60 yaş, NIHSS>15, NIHSS'in 1a maddesinde 1 ya da üzerinde puana yol açan bilinç düzeyinde azalma, BT'de MCA alanının %50 ya da daha fazlasında infarkt bulguları, DWI lezyonunun >145 cm³ olması ve çalışmaya hasta alınma süresinin inmeden sonraki <45 saatte (cerrahi <48 saatte) olması idi. Hayatta kalım ve 1 yılın ötesinde fonksiyonel durum takibi halen DECIMAL ve DESTINY çalışmalarında devam etmektedir [446].

12 gözlemsel retrospektif çalışmanın sistemik değerlendirmesine göre, >50 yaş kötü klinik gidişin habercisidir. Cerrahinin zamanlaması, infarktın yeri, cerrahi öncesinde herniasyona ait klinik bulguların varlığı ve diğer vasküler alanların tutulması prognozu anlamlı olarak etkilememiştir [447].

Serebellar infarkt : Yer kaplayan serebellar infarktlarda RKÇ'lar yetersiz olmasına rağmen, ventrikülostomi ve dekompresif cerrahi, ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Yer kaplayan supratentoryal infarktlarda olduğu gibi cerrahi, herniasyon bulguları gelişmeden önce uygulanmalıdır. Hayatta kalanlar arasında prognoz, cerrahi öncesi komatöz durumda olan hastalar dahil olmak üzere, çok iyi olabilir.

Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

Öneriler

- İnme sonrasında gelişen enfeksiyonların uygun antibiyotiklerle tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Proflaktik antibiyotik uygulaması önerilmemektedir ve akut inme hastalarında levofloksasin zararlı olabilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Venöz tromboemboli insidansını azaltmak için erken rehidratasyon ve dereceli kompresyon çorapları önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Aspirasyon pnömonisi, DVT ve bası yaraları gibi komplikasyonları önlemek için erken mobilizasyon önerilir (**Sınıf IV, İKD**)
- Pulmoner emboli ya da DVT riski yüksek hastalarda düşük doz subkutan heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparinlerin verilmesi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Tekrarlayan nöbetleri önlemek için antikonvülzanların uygulanması önerilir (**Sınıf I, Düzey A**). Yakın zamanda inme geçirmiş, ancak nöbeti olmayan hastalara proflaktik olarak antikonvülzan ilaç verilmesi önerilmez (**Sınıf IV, İKD**)
- Her inme hastasında düşme risk değerlendirmesi yapılmalıdır (**Sınıf IV, İKD**)
- Düşme riski olan inme hastalarına kalsiyum/D vitamini preparatları verilmesi önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Önceden fraktürü olan kadın hastalara bisfosfonatların (alendronat, etidronat ve risedronat) verilmesi önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Üriner inkontinansı olan inme hastalarının bir uzman tarafından değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf III, Düzey C**)

- Yutmanın değerlendirilmesi önerilir, ancak spesifik bir tedavi önerilmesi için kanıt yetersizdir (**Sınıf III, IKD**)
- Oral diyet preparatları sadece malnütrisyonu olan disfajisiz inme hastaları için önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Yutması bozulmuş inme hastalarında, erken dönemde (48 saat içinde) nazogastrik (NG) beslenmeye başlanması önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)
- İnme hastalarında, ilk 2 hafta içinde perkütan enteral gastrostomi (PEG) düşünülmemelidir (**Sınıf II, Düzey B**)

Aspirasyon ve pnömoni

Bakteriyal pnömoni inme hastalarında en önemli komplikasyonlardan biridir [448] ve başlıca aspirasyona bağlı gelişir [449]. Aspirasyon sıklıkla yutma bozukluğu olan ve bilinci azalmış hastalarda bulunur. Oral beslenme, hastaların az miktarda suyu yutabildiği ve istek üzerine öksürebildiği gösterilene kadar durdurulmalıdır. Sıvı gıdaların reflüsü, hipostaz, öksürük refleksinde azalma ve immobilizasyon riski arttırmasına rağmen, NG ya da PEG ile beslenme aspirasyon pnömonisini önleyebilir. Yatakta hasta pozisyonunun sık değiştirilmesi ve pulmoner fizyoterapi aspirasyon pnömonisini önleyebilir. Beyin kaynaklı immün depresif durum, inme sonrası enfeksiyon gelişimine zemin yaratır [450,451]. Profilaktik levofloksasin uygulaması (500 mg/100 ml/gün 3 gün süre ile) septik olmayan akut inmeli hastalarda, genel bakımdan daha iyi değildir ve 90. gün prognozu ile tersine ilişkilidir (OR 0.19; %95 CI 0.04-0.87; P=0.03) [452].

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli

Genel olarak erken mobilizasyon ve hidrasyonun DVT ve pulmoner emboli riskini azaltabileceği kabul edilir. Dereceli basınç çorapları cerrahi hastalarında venöz tromboembolinin önlenmesinde etkili olmasına rağmen, inme sonrasındaki etkileri ispatlanmamıştır [453]. İnme hastalarında, düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin, DVT (OR 0.34; %95 CI 0.19-0.59) ve pulmoner emboli (OR

0.36; %95 CI 0.15-0.87) insidansını, intraserebral (OR 1.39; %95 CI 0.53-3.67) ya da ekstraserebral hemoraji (OR 1.44; %95 CI 0.13-16) riskinde artma olmaksızın azaltır. DVT ve pulmoner emboli için NNT sırasıyla 7 ve 38'dir. Düşük doz UFH tromboz riskini azaltırken (OR 0.17; %95 CI 0.11-0.26), pulmoner emboli (OR 0.83, %95 CI 0.53-1.31) üzerine etkisi yoktur, bu tedavi ile intrakraniyal kanama riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış olmamıştır (OR 1.67; %95 CI 0.97-2.87) [454]. Bununla birlikte, subkutan düşük doz heparin (5,000 IU günde iki defa) ya da düşük molekül ağırlıklı heparinler, DVT ya da pulmoner emboli riski yüksek hastalarda (ör. immobilizasyon, obezite, diyabet, daha önceki inme nedeni ile) endikedir [455,456].

Bası yarası

Bası yarası gelişme riski yüksek hastalarda, destek yüzeylerin kullanımı, pozisyonun sık değiştirilmesi, beslenme durumunun optimize edilmesi ve sakral cildin nemlendirilmesi uygun önlemlerdir [457]. İdrarını tutamayan hastaların cildinin kuru tutulması gereklidir. Özellikle yüksek riskli hastalarda havalı yataklar ya da su yatakları kullanılmalıdır.

Nöbetler

İskemik inmenin akut fazında parsiyel ya da sekonder jeneralize nöbetler gelişebilir. Nöbetlere müdahalede, genel epilepsi tedavisine uygun olarak, standart antiepileptik ilaçlar kullanılmalıdır. Primer proflaktik antikonvülzan tedavinin faydalı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Ajitasyon

Ajitasyon ve konfüzyon, akut inmeyi takiben gelişebildiği gibi ateş, dehidratasyon ya da enfeksiyon gibi komplikasyonlara bağlı olabilir. Sedasyon veya antipsikotik tedavi başlanmadan önce, varsa, altta yatan neden uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Düşmeler

İnme sonrası akut süreçte [458], hastane rehabilitasyonu sırasında [459] ve uzun

vadede [460] düşmeler yaygındır (%25'e kadar). İnme hastalarında düşmeler için olası risk faktörleri [461]: kognitif tutulum, depresyon, çoklu ilaç kullanımı ve duyu bozukluklarıdır [462,463]. Kişisel ve çevresel faktörlere yönelik, multidisipliner koruyucu bir yaklaşım, genel rehabilitasyon sırasında faydalı bulundu [464,465]. Kalça kırıklarını da (yaş-eşleştirmeli kontrollerden 4 kat daha fazla [466]) içeren ve kötü prognozla ilişkili olan [467] ciddi yaralanmaların insidansı %5' tir [458]. İnme hastalarında egzersiz [468], kalsium tedavileri [469] ve bifosfonatlar [470] kemik gücünü artırır ve kırık oranlarını azaltır. Kurum bakımı alan yüksek riskli gruplarda, kalça koruyucuları kırık insidansını azaltabilir, ancak toplum içinde kullanımları için kanıtlar daha az ikna edicidir [471].

Üriner yol enfeksiyonları ve inkontinans

Hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları büyük oranda kateterizasyon ile ilişkilidir [472]. Aralıklı kateterizasyon enfeksiyon riskini azaltmamaktadır. Üriner enfeksiyon tanısı konulduğunda uygun antibiyotikler seçilmelidir: bakteriyal direnç gelişimini önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Üriner inkontinans inme sonrasında, özellikle de yaşlı, özürüllüğü ve kognitif bozukluğu daha fazla olan hastalarda yaygındır [473]. Son tahminler, akut inme popülasyonunda prevalansın %40-60 olduğu, bunların %25'inde taburculuk sırasında inkontinansın devam ettiği ve %15 oranında 1. yılda halen inkontinans görüldüğü şeklindedir [474]. Üriner inkontinans, yaş ve fonksiyonel durum için düzeltme yapıldıktan sonra bile, kötü fonksiyonel sonucun güçlü bir belirtecidir [475]. Var olan çalışmaların sonuçları idrar tutma bakımına dair kesin öneri getirmek için yetersiz olmakla birlikte [476,477], yapılandırılmış değerlendirme, bakım yönlendirmesi ve uzmanlaşmış hemşirelik desteği inme sonrası inkontinansı ve buna bağlı semptomları azaltabilir. Yapılandırılmış değerlendirme ve fiziksel yaklaşım, hastanede yatan ve poliklinik hastalarında idrar kontrol oranında düzelmeye sağlamıştır [474]. Ancak tedavi çalışmaları, kalitesi ve sayısı açısından herhangi bir öneri getirmek için yetersizdir [476].

Disfaji ve beslenme

Tek taraflı hemiplejik hastaların %50'ye varan oranında orofaringeal disfaji gelişir [478]. Disfaji prevalansı inmenin erken evresinde en yüksektir, 3 ayda yaklaşık %15'e düşer [479]. Disfaji, tıbbi komplikasyon insidansı ve mortalitede artış ile ilişkilidir [478].

Oral alımın durdurulması ya da kısıtlanması, inme gibi akut hastalıklarla birlikte bulunabilen katabolik durumu kötüleştirebilir. Malnütrisyonun tahmini insidansı başvuruda %7-15 [480,481] ve 2. haftada %22-35 arasında değişir [482]. Uzun süre rehabilitasyon gerektiren hastalarda malnütrisyon prevalansı %50'ye ulaşabilir [483]. Malnütrisyon kötü fonksiyonel prognoz [484] ve mortalitede artış belirteçidir [485,486]. Ancak, bütün akut inme hastaları için rutin besin suplementasyonu, prognozda düzelme veya komplikasyonlarda azalma ile sonuçlanmamıştır [487]. Yüksek malnütrisyon riski olan inme hastalarında, suplementasyonu destekleyen yeterli güçte çalışma bulunmamaktadır.

Disfajisi devam eden hastalar için enteral beslenme seçenekleri NG ya da PEG yolu ile beslenmedir. Erken NG beslenme (inme sonrası ortalama 48 saat) ile geç NG beslenmeyi (1 hafta) karşılaştıran bir çalışmada, erken NG beslenme grubunda daha az ölüm yönünde bir eğilim saptanmasına rağmen, erken beslenmenin belirgin bir faydası görülmedi [487]. 30 gün içinde PEG ve NG ile beslenmenin incelendiği ilişkili bir çalışmada, PEG ile beslenme NG beslenmeye üstün değildi, hatta zararlı bulundu [487]. PEG ile beslenme ayrıca uzun vadeli disfajide araştırılmıştır. PEG ve NG beslenmenin karşılaştırıldığı iki çalışmada, PEG ile beslenmede, istatistiksel olarak anlamlı olmayan, nütrisyonunda düzelme eğilimi saptandı [488,489]. Yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmalar, PEG ile beslenmenin yaşam kalitesini düzeltmediğini göstermektedir [490,491].

Rehabilitasyon

Tromboliz dahil olmak üzere, optimal inme birimi bakımına rağmen, inme hastalarının ancak üçte birinden azı tam olarak iyileşmektedir [386].

Rehabilitasyon, özür lülüğü olan kişilerin, optimal fiziksel, entellektüel, psikolojik ve/veya sosyal işlerliğe ulaşmasını ve bunu sürdürmesini hedefler [492].

Rehabilitasyon, etkilenmeyi en aza indirmek için tetikleyici olmaktan, çok daha kompleks, aktif katılımı gerektiren tedavilere kadar uzanmaktadır.

Rehabilitasyon düzenlemeleri

Öneriler

- Akut inme hastalarının, koordine multidisipliner rehabilitasyon alması için, bir inme birimine alınması önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Rehabilitasyona erken dönemde başlanması önerilir (**Sınıf III, Düzey C**)
- Hafif ve orta ağırlıkta inmeli, medikal olarak stabil hastalar, inme uzmanlığı olan bir merkezde rehabilitasyon planlanmak şartı ile, inme biriminden erken çıkarılabilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- İnmeden sonraki bir yıl boyunca rehabilitasyona devam edilmesi önerilir (**Sınıf II, Düzey A**)
- Rehabilitasyonun süre ve yoğunluğunun artırılması önerilir (**Sınıf II, Düzey B**)

İnme birimlerinin temel özelliği, rehabilitasyonun multidisipliner bir ekip tarafından uygulanmasıdır [493]. The Stroke Unit Trialists' Collaboration [61], inmeye ayrılmış servislerde hastaların yaşam süresi ve prognozlarının iyileştiğini gösterdi. Ayrıca inmeye özgün bakım, uzun vadeli fonksiyonlarda düzelme sağlamaktadır; 5 ve 10 yıllık takiplerde kontrollere göre devamlı bir yarar saptandı [494] [495]. Uzun süreli hastane yatışının ekonomik ve sosyal sonuçları, servislerde, hastaların topluma daha erken kazandırılması emelini doğurdu. Seçilmiş inme hastalarının (başlangıçta hafif-ılımlı inmesi olanlar), inme uzmanlığı olan ve en azından hemşirelik, fizyoterapi ve uğraşı terapisini içeren

multidisipliner bir ekip tarafından destekli olarak erken tahliyesi, hastane yatış süresini belirgin olarak kısaltmaktadır [496,497]. Ancak bu uygulama uzmanlaşmış servisleri gerektirmektedir, çünkü yalnız genel toplum desteği ile tahliye mortaliteyi belirgin oranda attırmaktadır [498].

Bir meta analiz, inme sonrası ilk yılda uygulanan devamlı rehabilitasyonun fonksiyonlarda bozulmayı önlediğini ve günlük yaşam aktivitelerini (GYA) iyileştirdiğini gösterdi [499]. Rehabilitasyonun kapsamı uğraşı terapisi, fizyoterapi ve multidisipliner ekipler dahil olmak üzere genişti, bu nedenle rehabilitasyonun türüne dair spesifik öneri sunulamamaktadır.

Rehabilitasyonun zamanlama, süre ve yoğunluğu

Rehabilitasyon için en uygun zamanlama net değildir. Erken terapiyi destekleyen kanıtlar, periyodik periyodunun rehabilitasyona başlamak için en uygun zaman olduğunu öngören fonksiyonel görüntüleme [500] ve deneysel hayvan çalışmalarından [501,502] sağlanmıştır. İnme ünitesinin anahtar fonksiyonu erken rehabilitasyona başlanması [61] olmasına rağmen, “erken terapi”nin tanımı konusunda konsensus bulunmamaktadır. “Erken” ve “geç” rehabilitasyonu karşılaştıran çalışmalara göre, terapinin 20-30 gün içinde başlaması prognozu iyileştirmektedir [503,504]. İnme erken komplikasyonlarının çoğu (DVT, bası yaraları, kontraktür gelişimi, konstipasyon ve hipostatik pnömoni) immobiliteye bağlıdır [505], bu nedenle mobilizasyon erken rehabilitasyonun temel bileşenidir. İlk mobilizasyonun zamanına dair optimal veri bulunmamakla birlikte, ilk günlerde mobilizasyon, hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir [506]. İlk 24 saatte rehabilitasyonun araştırıldığı, devam etmekte olan AVERT çalışmasının ön sonuçları, erken fizik tedavinin iyi tolere edildiği ve yan etkisiz olduğunu işaret etmektedir [507].

İnme sonrası 1 yılı aşkın dönemde rehabilitasyona dair az sayıda çalışma olup, veriler bu dönemdeki rehabilitasyona dair öneri getirmek için yetersizdir [508].

Özellikle GYA'ne ayrılan zaman olmak üzere, rehabilitasyonun yoğunluğu, fonksiyonlarda düzelme ile ilişkili bulundu [509,510]. Kol fonksiyonlarını iyileştirmeye yönelik rehabilitasyon terapilerinin sistematik değerlendirmesi, doza bağımlı bir ilişki saptamıştır, ancak çalışmalar arasındaki heterojenite etkinin ölçülmesine izin vermemektedir [511]. En belirgin fayda, alt ekstremitte ve genel GYA egzersizlerini uygulayan çalışmalarda gözlemlenmiştir.

Terapinin organizasyonu ve "niteliği" toplam süresinden daha önemli olabilir [512]. İnmeye özgün multidisipliner ekip ile genel servis rehabilitasyonunu karşılaştıran bir çalışmada, inme ekibi daha az sayıda terapiye rağmen daha iyi sonuçlar sağlamıştır [513].

Rehabilitasyonun bileşenleri

Öneriler

- Optimum programa dair belirsizlik olmakla birlikte fizyoterapi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Optimum programa dair belirsizlik olmakla birlikte uğraşı terapisi önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)
- İletişim becerilerindeki defisitlerin değerlendirilmesi önerilir, ancak spesifik tedavi önermek için veriler yetersizdir (**Sınıf III, İKD**)
- Hasta ve bakıcılarının bilgilendirilmesi önerilir, ancak tüm inme hastalarına inmeye özgün liyezon servis bakımını önermek için yeterli kanıt yoktur (**Sınıf II, Düzey B**)
- Rehabilitasyon tüm inme hastalarına önerilir, ancak en ağır hastalar için uygun terapiye dair öneri getirmek için kanıtlar sınırlıdır (**Sınıf II, Düzey B**)
- Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi uygun gözükmeyle birlikte spesifik tedavi önermek için veriler yetersizdir (**Sınıf I, Düzey A**)
- Hastalar hastane yatışı ve poliklinik kontrolleri sırasında depresyon açısından takip edilmelidir (**Sınıf IV, Düzey B**)
- Duygudurumun düzeltilmesi için ilaç ve ilaç dışı tedaviler önerilir (**Sınıf I, Düzey A**)

- İnme sonrası gelişen, duygulanımdaki instabiliteyi tedavi etmek için, ilaç tedavisi gündeme gelmelidir (**Sınıf II, Düzey B**)
- Seçilen hastalarda, inme sonrası nöropatik ağrının, trisiklik veya antikonvülzan ile tedavi edilmesi önerilir (**Sınıf III, Düzey B**)
- İnme sonrası spastisiteyi tedavide botulinum toksininin göz önüne alınması önerilir, ancak fonksiyonel açıdan faydaları belirsizdir (**Sınıf III, Düzey B**)

İnme birim çalışmaları, inme bakımında uzmanlaşmış koordineli multidisipliner ekip kadrolarının faydasını desteklemektedir [514]. Bu ekipler genellikle inme uzmanı doktor, hemşire ekibi, fizyoterapistler, uğraşı terapistleri ve konuşma ve dil terapistlerini kapsamaktadır.

Fizyoterapi

İnme rehabilitasyonunda, diğer yöntemlere göre üstünlüğü saptanmış bir fizyoterapi yöntemi yoktur [515,516], ancak bazı spesifik yöntemleri destekleyen deliller bulunmaktadır. Birçok grup tarafından, dozla ilişkili olmak üzere, kas gücünün spastisiteye negatif etki etmeksizin artırılabilceği gösterildi [511]. Fonksiyonel elektrik stimülasyonu kas gücünü arttırabilir, ancak klinik prognoz üzerindeki etkisi belirsizdir [517].

Bir sistematik değerlendirmede, yürümeyi iyileştirmek için uygulanan yürüme bandı egzersizleri etkisiz bulundu [518]. Elektromekanik yürüyüş egzersizlerinin fizyoterapiyle kombine edilmesi, tek başına fizyoterapiden daha etkili olabilir [519]. Ortoz ve destek aparatlarının yaygın olarak kullanılmasını destekleyen sınırlı sayıda veri mevcuttur [520].

İnmeden iyileşme döneminde kardiyovasküler performans bozulabilir. Bu fiziksel kötüleşme, aktif rehabilitasyon üzerinde olumsuz etki gösterir ve daha sonraki olaylar için bir göstergedir [521]. Meta analizler, inme sonrası hafif ve ılımlı defisiti olan kişilerde, aerobik egzersizin egzersiz kapasitesini arttırdığını gösterdi [468].

Zorunlu kullanım tedavisi, paretik olmayan kolun sabitlenmesi ile paretik kola yönelik yoğun ödevleri içeren egzersizleri kapsar. EXCITE çalışmasında, medikal

olarak stabil olan inmeli kişilerde, inme sonrası 3.-9. aylarda uygulanan bu metodun etkili olduğu ve bazı kol hareketlerindeki iyilik halinin 1 yıl süre ile devam ettiği saptandı [522].

Uğraşı terapisi

Uğraşı terapisi (UT) yoluyla GYA terapisinin, genel bakım ile karşılaştırıldığı dokuz çalışmanın sistemik değerlendirmesi, aktif UT gören grupta fonksiyonel düzelme olduğunu öngörmektedir [523]. Ancak veriler, optimum UT yöntemi hakkında sonuç çıkarmak için yetersizdir.

Toplum temelli UT çalışmalarının meta analizinde, GYA'lerinde düzelme saptandı. En büyük fayda, hedeflenen tedavilerin uygulandığı yaşlı hastalarda görüldü [524]. Genel boş vakitlere yönelik UT terapileri, GYA'lerinde düzelme ile sonuçlanmadı. İnme sonrası hastanın evinde UT uygulayan bir çalışma, bu yaklaşımın fonksiyonel bozulmayı azalttığını saptadı [525]. İnme sonrası 1 yılı aşkın dönemde UT'nin etkisine dair kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Konuşma ve dil terapisi

Konuşma ve dil terapisi (KDT), güvenli yutma fonksiyonlarının kazanılmasına ve iletişime yardımcı olabilir. Disfajiye yönelik formal KDT uygulamalarının değerlendirildiği iki çalışmada, genel bakıma göre bir fark saptanmadı [526]. Disfajiye yönelik basit yazılı yönergelerin, derecelendirilmiş konuşma ve dil tedavileri ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, gruplar arasında fark saptanmadı [527].

İnme sonrasında gelişen afazi ve dizartri, sık rastlanan ve yaşam kalitesini etkileyen semptomlardır [528]. İlerleyici olmayan beyin hasarlı (inme ve kafa travması) hastalarda yürütülen, KDT çalışmalarının sistemik değerlendirmesinde, yarara dair iyi kanıt saptanmadı [529]. Benzer şekilde afaziye yönelik KDT çalışmalarının sistematik değerlendirmesinde [530], formal veya formal olmayan KDT'ini önerebilmek için yeterli kanıt olmadığı gösterildi. Değerlendirmeye alınan bu çalışmalar toplum temelli idi ve ortalama terapiye başlama süresi 3 aydı, bu

nedenle akut servis rehabilitasyonu için az bilgi sağlamaktadır. Daha zayıf çalışmaların değerlendirildiği iki meta analiz, KDT erken dönemde başlatıldığında düzelmenin en fazla olduğunu ortaya koydu [531,532]. Modifiye zorunlu kullanım tedavisinin afazili hastalarda uygulanmasını destekleyen az sayıda kanıt mevcuttur [533,534].

İnme liyezon ve bilgilendirmesi

İnmeye özgün liyezonun normal bakım ile karşılaştırıldığı çalışmaların sistematik değerlendirmesinde, GYA'lerinde, hastanın sağlık düzeyinde veya bakıcıların sağlığında bir düzelme saptanmadı [535]. Alt grup analizlerine göre, inme liyezon servisinin başarısı genç yaş, inme ciddiyetinin azlığı ve servis içindeki eğitimin ağırlığı ile öngörülebilir.

Eksik bilgilendirme, inmeli hastalar ve yakınlarının yaşam kalitesinde düşüklük ile ilişilidir [536]. Bazı kanıtlara göre, bilgilendirmenin eğitim ile kombine edilmesi, bilinçliliği artırır ve tek başına bilgilendirmeye göre daha etkilidir [537]. Hastalar, hastane rehabilitasyonundan sonra topluma geri döndüğünden, rehabilitasyon sürecine bakıcılarının da katılması önem taşır. İnme bakımı sırasında bakıcıların da formal olarak eğitilmesi kişisel harcamaları azaltırken, yaşam kalitesini artırır [538].

Diğer gruplar

Hastaya göre değişecek şekilde, başka terapistlerin de inme bakım sürecine katılımı gerekebilir: diyetisyenler, ortoptik uzmanları ve sosyal hizmet çalışanları. Bu alanda formal çalışma sınırlı sayıda olmakla birlikte, bazı yazarlara göre inmeye adanmış bir ekibin varlığı, hastayı formal terapileri dışındaki dönemlerde de rehabilitasyon pratiklerini uygulamaya sevk eder [539].

Kognitif hasarlar

İnme sonrası kognitif hasar sıktır ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Günümüzde spesifik hafıza rehabilitasyonunun etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır [540]. Dikkat eksiklerine yönelik kognitif terapiler, GYA'lerinde anlamlı düzelmeye yol açmadı [541]. Uzamsal ihmale yönelik terapiler inme

ağırlığında düzelmeye yol açtı, ancak GYA üzerinde etkisi görülmedi [542]. Görsel dikkatsizlik ve apraksi terapilerini araştıran az sayıda çalışmadan sonuç çıkarılamamaktadır [543].

Cinsellik

İnmeden sonra cinsellik etkilenebilir. Altta yatan fiziksel kısıtlılıklar ve eşlik eden vasküler hastalığa, ilaç yan etkileri de eklendiğinde durum kötüleşir [544]. Hastalarla cinsellik ve özel hayat tartışılmalıdır [545]. Birçok hasta yanlış olarak, aktif seks yaşamının yeni bir inmeYE yol açabileceğini düşündüğünden, doğru bilgilendirme ve desteğin sağlanması önemlidir [546].

Rehabilitasyonu etkileyen komplikasyonlar

Rehabilitasyon, kötü fonksiyonel prognoz ve mortaliteYE işaret eden komplikasyonlardan etkilenebilir. Hastane rehabilitasyonu sırasında sık rastlanan komplikasyonlar depresyon, omuz ağrısı, düşmeler, idrar sorunları ve aspirasyon pnömonisidir [547]. Bunlardan bazıları “Komplikasyonların önlenmesi” başlığı altında tartışılmıştır.

İnme sonrası depresyon

İnme sonrası depresyon, rehabilitasyona kötü yanıt ve bunun sonucunda kötü prognoz ile ilişkilidir [548,549]. Günlük pratikte depresyonlu hastaların az kısmına tanı konulmakta ve daha da azı tedavi edilmektedir [550]. İnmeli hastalarda %33, yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol grubunda ise %13 oranında depresyon saptandı [551]. Ancak inme kohortundaki depresyon oranlarının sıklık ve yaygınlığına dair güvenilir veriler yetersizdir [549]. Rehabilitasyon aşamasında gelişebilecek depresyonun belirteçleri fiziksel özürülüğün derecesi, kognitif tutulum ve inmenin ağırlığıdır [549]. İnme sonrası depresyonun tanınması veya tanısında en uygun metoda dair konsensus bulunmamaktadır. Kognitif tutulum veya afazisi olan hastalarda standart depresyon anketleri uygun olmayabilir [552,553].

İnme sonrası duygudurum düzeltilmesinde selektif serotonin inhibitörleri (SSRI) ve heterosiklikler etkili olabilir [554,555]. Fakat bu ajanların major depresyon epizodunu tam olarak düzeltip düzeltemeyeceğine veya depresyonunun

gelişmesini önleyip önleyemeyeceğine dair az kanıt vardır. SSRI, heterosikliklerden daha iyi tolere edilmektedir [556]. Psikoterapi duygudurumunu yükseltebilir, ancak inme sonrası gelişen depresyonun önlenmesi veya tedavisine dair etkisi kanıtlanmamıştır [557]. İnme sonrası gelişen depresyonun tedavi edilmesinin, rehabilitasyon veya prognoz üzerindeki etkisi de henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Emosyonel labilite hastalar ve bakıcıları için stres yaratan bir durumdur. SSRI duygusal patlamaları önleyebilir, diğer yandan, yaşam kalitesi üzerine etkisi ise belirsizdir [558].

Ağrı ve spastisite

Özellikle kol fonksiyonları etkilenmiş ve fonksiyonel durumu kötü olan hastalarda, inme sonrası omuz ağrısı sıktır [559] ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Paretik ekstremitenin pasif olarak hareket ettirilmesi önleyici olabilir [560]. Elektrik stimülasyonu tedavide sık kullanılmakla birlikte etkinliği kanıtlanmamıştır [561]. Bir Cochrane sistematik değerlendirmesine göre, omuz subluksasyonu için ortozlar etkisizdir, etkilenmiş kolun askıya alınmasının etkili olabileceğine dair izlenim mevcuttur [562].

Nöropatik ağrı için lamotrijin ve gapapentin gündeme gelebilir [563]. İyi tolere edilmelerine rağmen, kognitif yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır. Kronik dönemde spastisite, GYA ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir [564]. Kanıt bulunmamasına rağmen [565] günlük pratikte postür ve hareket terapileri, gevşeme terapisi, splint ve destekler yaygın olarak kullanılmaktadır. Botulinum toksini kol ve bacak kas tonunda etkili bulunmuştur, ancak fonksiyonelliğe etkisine dair çalışmalar sınırlıdır [566-568]. Oral ajanlar yan etkilerinden dolayı daha nadir kullanılmaktadır [569].

Rehabilitasyon için uygunluk

Rehabilitasyonun sonucuna dair önemli bir belirteç, inmenin ağırlığıdır [548]. İnme öncesinde var olan özürülük de prognozun kuvvetli bir göstergesidir [570].

Rehabilitasyonun sonucunu cinsiyet [571], etyoloji [572], yaş [573] ve lezyonun lokalizasyonu [574] gibi diğer faktörler etkileyebilir, ancak bu değiştirilemez faktörlerin rehabilitasyon kararı üzerinde etkili olmasını gerektiren kesin bir kanıt bulunmamaktadır [575]. Bir inme biriminde tedavi görmek, yaş, cinsiyet ve inme ağırlığından bağımsız olmak üzere, tüm inmelerin prognozunu iyileştirir [61].

Hastanın, inme öncesi bağımlılığı göz önüne alınarak rehabilitasyondan dışlanması, halen tartışmalı bir konudur [576,577]. Kognitif ve fiziksel açıdan en ağır durumda olan hastalar çoğu rehabilitasyon çalışmasından dışlanmıştır, bu nedenle sonuçların bu tip hastalara yansıtılmasında dikkatli olunmalıdır [578]. Aktif rehabilitasyonun, ağır özürlü hastaların eve dönmesini sağladığını gösteren az veri mevcuttur [579,580]. Rehabilitasyona aktif olarak katılmayan hastalarda, kontraktür ve bası yaralarının önlenmesi için pasif hareketler önerilmektedir [2].

Ek

ESO (EUSI) Öneri Yazılım Komitesi (“Recommendation Writing Committee”)

Başkan: Werner Hacke, Heidelberg, Almanya

Eşbaşkanlar: Marie-Germaine Bousser, Paris, Fransa; Gary Ford, Newcastle, İngiltere

Eğitim, Başvuru ve Acil Servis

Eşbaşkanlar : Michael Brainin, Krems, Avusturya; José Ferro, Lizbon, Portekiz

Üyeler: Charlotte Cordonnier, Lille, Fransa; Heinrich P. Mattle, Bern, İsviçre; Keith Muir, Glasgow, İskoçya; Peter D. Schellinger, Erlangen, Almanya

Ayrıca ek asistanlık sağlayan: Isabel Henriques, Lizbon, Portekiz

İnme Birimleri

Eşbaşkanlar: Hans-Christoph Diener, Essen, Almanya; Peter Langhorne, Glasgow, İskoçya

Üyeler: Antony Davalos, Barcelona, İspanya; Gary Ford, Newcastle, İngiltere, Veronika Skvortsova, Moskova, Rusya

Görüntüleme ve Tanı

Eşbaşkanlar: Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finlandiya

Üyeler: Hugh S. Markus, London, İngiltere; E. Bernd Ringelstein, Münster, Almanya; Rüdiger von Kummer, Dresden, Almanya; Joanna Wardlaw, Edinburg, İngiltere

Ayrıca ek asistanlık sağlayan: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Almanya

Koruma

Eşbaşkanlar: Philip Bath, Nottingham, UK; Didier Leys, Lille, Fransa

Üyeler: Álvaro Cervera, Barselona, İspanya; László Csiba, Debrecen, Macaristan; Jan Lodder, Maastricht, Hollanda; Nils Gunnar Wahlgren, Stokolm, İsveç

Genel Tedavi

Eşbaşkanlar: Christoph Diener, Essen, Almanya; Peter Langhorne, Glasgow, İskoçya

Üyeler: Antony Davalos, Barcelona, İspanya; Gary Ford, Newcastle, İngiltere; Veronika Skvortsova, Moskova, Rusya

Akut Tedavi ve Tedavi Komplikasyonları

Eşbaşkanlar: Angel Chamorro, Barselona, İspanya; Bo Norrving, Lund, İsveç

Üyeler: Valerica Caso, Perugia, İtalya; Jean-Louis Mas, Paris, Fransa; Victor Obach, Barselona, İspanya; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Almanya; Lars Thomassen, Bergen, Norveç

Rehabilitasyon

Eşbaşkanlar: Kennedy Lees, Glasgow, İskoçya; Danilo Toni, Roma, İtalya

Üyeler: Stefano Paolucci, Roma, İtalya; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlandiya; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, İsveç; Marion F. Walker, Nottingham, İngiltere

Ayrıca ek asistanlık sağlayan: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Dr Michael Shaw'a bu makalenin hazırlanması sırasındaki yardımları dolayısıyla teşekkür ederiz.

Tablolar

Tablo 1: Tanısal ve terapötik yöntemler için kanıt sınıflaması ([581]'den)

	Tanısal yöntem için kanıt sınıflama cetveli	Terapötik yöntem için kanıt sınıflama cetveli
Sınıf I	A Şüpheli tabloda çok sayıda hasta içeren, olgu tanımı için kör bir şekilde test edilen altın standart kullanan ve tanısal değeri yüksek testleri içeren prospektif çalışma	Temsili bir popülasyonda, örtülü ("masked") olarak sonlanım noktası değerlendirmesi yapılan, yeterli "power"a sahip, prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışma veya temsili popülasyonlarda örtülü olarak sonlanım noktası değerlendirmesi yapılan, yeterli "power"a sahip, prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmaların sistematik değerlendirmesi. Bu çalışmalarda: a. randomizasyon gizli yürütülür b. birincil sonlanım noktası(ları)nın açıkça belirtilir c. dışlama/inklüzyon kriterleri açıkça belirtilir d. çalışmadan düşen hastalar iyi rapor edilir, bu hastaların sayısı biası minimumda tutmak için minimumdur e. ilişkili bazal özellikler sunulur, bunlar tedavi grupları arasında eşittir veya farklar için uygun istatistiki ayarlama yapılır
Sınıf II	Şüpheli tabloda sınırlı sayıda hasta içeren, prospektif; veya belirlenmiş (bir altın standart ile) tabloda çok sayıda hasta içeren ve bunların çok sayıda kontrol ile karşılaştırıldığı, testlerin kör bir şekilde uygulandığı ve tanısal değeri yüksek testleri içeren, iyi dizayn edilmiş retrospektif çalışma	Yukardaki a-e'yi karşılayan, örtülü sonlanım noktası değerlendirmesi olan, temsili bir popülasyonda yürütülmüş, prospektif eşgruplu kohort çalışması; a-e kriterlerini karşılamayan temsili bir popülasyonda yürütülmüş randomize kontrollü çalışma
Sınıf III	Belirlenmiş tablodaki hasta ve kontrol sayısının az olduğu ve testlerin kör bir şekilde uygulandığı, retrospektif çalışmadan elde edilen delil	Temsili bir popülasyonda yürütülmüş, sonlanım noktası değerlendirmesinin hastanın tedavisinden bağımsız olarak yapıldığı tüm diğer kontrollü çalışmalar (doğal öyküsüne göre iyi belirlenmiş kontrolleri olan veya hastanın kendisinin kontrol olduğu çalışmalar dahil olmak)
Sınıf IV	Kontrolsüz çalışmalar, olgu serileri, olgu bildirimleri veya uzman görüşlerinden elde edilen delil	Kontrolsüz çalışmalar, olgu serileri, olgu bildirimleri veya uzman görüşlerinden elde edilen delil

Tablo 2: Öneri düzeylerinin tanımlaması ([581]'den)

DüzeY A	En azından ikna edici bir Sınıf I çalışma veya iki tutarlı, ikna edici Sınıf II çalışma ile saptanmış, tanısal bir yöntemin faydalı, faydasız, prediktif veya anprediktif olduğuna, bir tedavi yönteminin etkili, etkisiz veya zararlı olduğuna dair saptama
DüzeY B	En azından ikna edici bir Sınıf II çalışma veya büyük bir Sınıf III çalışma ile saptanmış, tanısal bir yöntemin faydalı, faydasız, prediktif veya anprediktif olduğuna, bir tedavi yönteminin etkili, etkisiz veya zararlı olduğuna dair saptama
DüzeY C	En azından iki Sınıf III çalışma ile saptanmış, tanısal bir yöntemin faydalı, faydasız, prediktif veya anprediktif olduğuna, bir tedavi yönteminin etkili, etkisiz veya zararlı olduğuna dair saptama
İyi Klinik Deneyim (İKD)	Önerileri hazırlayan grubun deneyimlerine göre önerilen en iyi pratik bilgi. Genellikle geniş oranda klinik belirsizlik içeren, Sınıf IV kanıtı dayanan bu İKD noktaları, sağlık çalışanları için faydalıdır

Tablo 3: Akut iskemik inmeli hastalarda acil tanısal testler

Tüm hastalarda	
1	Beyin görüntülemesi: BT veya MRG
2	EKG
3	<i>Laboratuar Testleri</i> Tam kan sayımı, protrombin zamanı veya INR, PTT Serum elektrolitleri, kan şekeri CRP veya sedimentation Karaciğer ve böbrek kimyasal azalizleri
Gereğinde	
4	Ekstrakraniyal ve transkranial Dupleks / Doppler ultrason
5	MRA or BTA
6	Diffüzyon ve perfüzyon MR veya perfüzyon BT
7	Ekokardiyografi (transtorasik ve/veya transözefageal)
8	Göğüs röntgeni
9	Pulse oksimetri ve arteriyel kan gazları
10	Lomber ponksiyon
11	Elektroensefalografi
12	Toksikolojik tarama

Tablo 4: Akut inme bakımı veren merkezde bulunması gerekenler

Birincil inme merkezi	Kapsamlı inme merkezi
BT'inin 24-saat boyunca çalışması	MRG / MRA/ BTA
İntravenöz rtPA protokolü dahil olmak üzere inme tedavi kılavuzları ve işleyen prosedürler (24 saat/7 gün)	Transözefageal ekokardiyografi
Nörologların iç hastalıkları ve rehabilitasyon uzmanları ile yakın işbirliği	Serebral anjiyografi
Özel eğitim almış hemşireler	Transkranyal Doppler sonografi
Konuşma, uğraşı terapisi ve fizikterapiyi kapsayacak şekilde erken dönemde multidisipliner inme merkezi rehabilitasyonu	Ekstrakranyal ve intrakranyal renkli dupleks sonografi
24 saat boyunca nörosonolojik değerlendirmeler (ekstrakranyal Doppler sonografi)	Özelleşmiş nöroradyoloji, nöroşirürji ve vasküler cerrahi konsültasyon (telemedisin ağı dahil)
Transtorasik ekokardiyografi	Karotis cerrahisi
Laboratuar testleri (koagülasyon parametreleri dahil)	Anjiyoplasti ve stent
Kan basıncının monitorizasyonu, EKG, oksijen satürasyonu, kan şekeri, vücut sıcaklığı	Pulse oksimetri ve kan basıncının otomatik monitorizasyonu
Yatak başında otomatik EKG monitorizasyonu	Sürekli bakım sağlayabilmek için hastane dışı rehabilitasyon merkezleri ile işbirliği dahil, rehabilitasyon ağı

Tablo 5: İnme tipi ve şüpheli etyolojiye göre laboratuvar testleri

Tüm hastalar	Tam kan sayımı, elektrolitler, glukoz, lipidler, kreatinin, CRP veya ESR
Serebral venöz tromboz, hiperkoagülopati	Trombofili taraması, AT3, Faktör 2 ve 5 mutasyonları, faktör 8, protein C, protein S, APL-antikorları, d-dimer, homosistein
Kanama eğilimi	INR, aPTT, fibrinojen, vb.
Vaskülit veya sistemik hastalıklar	Beyin-omurilik sıvısı, antikor taraması, HIV, sifiliz, borelioz, tüberküloz, mantar özgün antikorları veya PCR, uyuşturucu madde taraması Kan kültürü
Şüpheli genetik hastalıklar, ör.: mitokondriyal hastalıklar (MELAS), CADASIL, orak hücreli anemi, Fabry hastalığı, multipl kavernoma, vb.	Genetik testler

Tablo 6: ICA darlığı nedeniyle cerrahi tedavi gören hastalarda yılda bir inmeyi önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı “number needed to treat” (NNT); tüm yüzdeler NASCET metoduna göre verilmiştir ([582] ve [338]’dan değiştirilerek)

Hastalık	Bir inme/yıl önlemek için NNT
Asemptomatik (%60–99)	85
Semptomatik (%70–99)	27
Semptomatik (%50–69)	75
Semptomatik (>%50) erkekte	45
Semptomatik (>%50) kadında	180
Semptomatik (>%50) > 75 yaş	25
Semptomatik (>%50) < 65 yaş	90
Semptomatik (>%50) olaydan < 2 hafta sonra	25
Semptomatik (>%50) olaydan > 12 hafta sonra	625
Semptomatik (≤%50)	etkisiz

Tablo 7: Antitrombotik tedavi alan hastalarda relatif risk azalması (RRR), mutlak "absolute" risk azalması (ARR) ve yılda 1 major vasküler olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı "number needed to treat" (NNT) ([318,321,582]'den değiştirilerek)

Hastalık	Tedavi	RRR %	ARR % yılda	Yılda 1 olayı önlemek için NNT
Non-kardiyoembolik iskemik inme veya GİA	aspirin / PSB	13	1.0	100
	aspirin + DIP / PSB	28	1.9	53
	aspirin + DIP / aspirin	18	1.0	104
	Klop / PSB	23	1.6	62
	Klop / aspirin	10	0.6	166
Atriyal fibrilasyon (birincil koruma)	varfarin / PSB	62	2.7	37
	aspirin / PSB	22	1.5	67
Atriyal fibrilasyon (ikincil koruma)	varfarin / PSB	67	8	13
	aspirin / PSB	21	2.5	40

PSB: plasebo. Klop: klopidogrel. DIP: dipiridamol

Tablo 8: Risk faktörleri modifiye edilen hastalarda relatif risk azalması (RRR), mutlak "absolute" risk azalması (ARR) ve yılda 1 major vasküler olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı "number needed to treat" (NNT) ([287,289,293,582]'dan değiştirilerek)

Klinik durum	Tedavi	RRR %	ARR % yılda	Yılda 1 olayı önlemek için NNT
Kan basıncının yüksek olduğu genel popülasyon	Antihipertansif	42	0.4	250
Vasküler riskin yüksek olduğu genel popülasyon	ACE-inhibitörü	22	0.65	154
İnme sonrası/GİA'da artmış kan basıncı	Antihipertansif	31	2.2	45
İnme sonrası/GİA'da normal kan basıncı	ACE-inhibitörü ± diüretik	24	0.85	118
İnme sonrası /GİA	Statinler	16	0.44	230
	Sigaranın bırakılması	33	2.3	43

Tablo 9: Ciddi karotis darlığı olan hastalarda endovasküler tedaviyi cerrahi tedavi ile karşılaştıran geniş randomize çalışmaların inme veya ölüm riski sonuçları (“intention-to-treat” verileri; bilm: bilinmiyor).

Sonlanım noktası	Herhangi bir inme veya ölüm 30. günde		Özürlülük bırakıcı inme veya ölüm 30. günde		30 gün sonra ipsilateral inme	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)
CAVATAS [346]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 ⁺	10 ⁺
SAPPHIRE [345]	8 (4.8)	9 (5.4)	bilm	bilm	bilm	bilm
SPACE [344,583]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S [343]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

⁺: Takip süresi erkeklerde 1.95 yıl; *:6 ay sonra

Referanslar

Özel konulardaki önemli referanslar numaranın yanı sıra noktalananarak işaretlenmiştir.

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. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, Leys D, Kwiecinski H, Toni P, Langhorne P, Diener C, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Gunnar N, Bath P, Olsen TS, Gugging M, The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
8. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the

- American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
 10. Albers 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. Albers 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, Ringel PA: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. in Diener HC (ed): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme, 2005, vol 3. überarbeitet und erweiterte Auflage.
 14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.
 15. Goldstein LB, Adams R, Albers MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraza TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic

- stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.
 17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
 18. The National Board of Health and Welfare: Swedish national guidelines for the management of stroke, version for health and medical personnel 2000. DOI: Available at: www.sos.se/sosmenye.htm Accessed March 13, 2003.
 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 JM, Melo TP, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto AN: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
 23. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ, American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation* 2006;114:168-182.
 24. Gil-Nunez AC, Vivancos-Mora J: Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
 25. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.

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

41. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
42. Sug Yoon S, Heller 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 JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsheer S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
44. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
46. Schmidt NK, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
47. Alberts 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 WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC Jr, Levy DE, Marler JR: 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 LB, Staub L, Chan W, Wein TH, Bartholomew LK, King M, Felberg RA, Burgin WS, Groff J, Hickenbottom SL, Saldin K, Demchuk AM, Kalra A, Dhingra A, Grotta JC: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
52. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.

56. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy ML, Giannotta SL: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward "brain attack" and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
60. Nor A, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs using the Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
61. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
63. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Möller-Hatrmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
67. Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006;25:170-172.
68. Silliman SL, Quinn B, Huggert V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
69. Diaz MA, Hendey GW, Winters RC: How far is that by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.

70. Diaz MA, Hendey GW, Bivins HG: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ, Silbergleit R: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
72. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-2145.
73. Wiborg A, Widder B, Telemedicine in Stroke in Swabia Project: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.
74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann JG, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
75. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols F T 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M, TEMPiS Group: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Glotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
78. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M, TEMPiS Group: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
80. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL, Telemedicine Pilot Project for Integrative Stroke Care Group: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
81. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.

82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo MD, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta JL: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
83. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;[Epub ahead of print].
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 AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.
91. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.

92. 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.
93. 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.
94. Lindsberg PJ, 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.
95. Hamidon BB, Dewey HM: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.
96. Goldstein LB, Simel DL: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.
97. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
98. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke* 2006;37:769-775.
99. 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.
100. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
101. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
102. Tilley BC, Lyden PD, Brott TG, Lu M, Levine SR, Welch KM: 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* 1997;30:676-682.
103. 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.
104. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.
105. 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.

106. 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.
107. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
108. 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.
109. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
118. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
119. 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.
120. 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.
121. Fryback DG, Thornbury JR: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991:88-94.

122. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Külkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
123. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Warwick Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: 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.
124. Hand P, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: MR brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
125. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
126. Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
127. Kidwell C, Chalela J, Saver JL, Starkman S, Hill M, Demchuk A, Butman J, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1923-1830.
128. Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
129. 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.
130. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby ML, Butmann JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour LL, 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.
131. 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.
132. von Kummer R, Allen KL, 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.
133. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of

- hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
134. 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.
135. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PAG, Lewis SC, Mielke O, 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.
136. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51 (Suppl 3):S50-S52.
137. Wardlaw JM, Farrall AJ, 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, multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliaszew M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
142. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KMA: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
143. 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.
144. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
145. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, 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.
146. 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.
147. Wardlaw JM, Keir SK, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
148. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
149. 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.
150. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, 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.
151. Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Dillon WP, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
152. Kane I, Sandercock PAG, Wardlaw JM: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490.
153. 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.
154. 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.
155. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
156. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.

157. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern GM: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
158. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
159. 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.
160. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
161. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC Perfusion MRI-Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.
162. Rivers C, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter T, Cvorov V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
163. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, 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.
164. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
165. 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.
166. Fiehler J, Albers GW, J.M. B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell PM, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J, MR STROKE Group: 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.
167. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
168. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
169. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Berry E, NHS Research and Development 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.
170. 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.
171. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
172. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
173. 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.
174. 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.
175. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
176. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
177. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altdorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
178. Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
179. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
180. Markus HS, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
181. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
182. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus

- detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
183. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
184. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the CARESS Trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
185. Klötzsch C, Janssen G, Berlitz P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
186. Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
187. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
188. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
189. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
190. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
191. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston GS: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
192. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99-103.
193. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
194. 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.
195. 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.

196. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, Kase CS, Stampfer MJ, Berger K, Buring JE: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
205. 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.
206. 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.
207. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Systolic*

- Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
208. 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.
209. 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 Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology: 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.
210. 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.
211. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCENCE Research Group: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
212. 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.
213. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.

214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
221. 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.
222. 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.
223. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
224. 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.
225. 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.

226. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
227. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A, JACC Study Group: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
228. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-76.
229. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
230. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
231. 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.
232. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
233. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
234. Lee CD, Folsom AR, Blair SN: Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
235. 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.
236. 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.
237. He K, Song Y, Davi GL, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
238. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
239. 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.
240. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.

241. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
242. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
243. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
244. 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.
245. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
246. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD006062.
247. 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.
248. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
249. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Albanes D, Huttunen JK: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6-year follow-up of the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
250. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
251. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.

252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sanchez GL, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002229.
257. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
258. 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.
259. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.

264. Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, Rexrode KM, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
265. Bartolucci AA, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
266. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
267. 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.
268. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson T, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
269. Hobson RW 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263.
270. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003;3:CD001458.
271. 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.
272. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
273. 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.
274. 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.

275. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
276. Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
277. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
278. 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.
279. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 1991;325:445-453.
280. 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.
281. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
282. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
283. 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.
284. Derdeyn CP: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38(2Suppl):715-720.
285. 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.
286. PATS Collaborating Group: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
287. 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.
288. 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.
289. 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.

290. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
291. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC: Morbidity and mortality after stroke: eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
292. 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.
293. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
294. 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.
295. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
296. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
297. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
298. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
299. Toole JF, Malinow M, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
300. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.

301. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
302. 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.
303. Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
304. 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.
305. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. Wahl A, Krumdordf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.

315. 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.
316. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
317. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
318. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
319. 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.
320. 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.
321. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
322. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
323. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
324. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, MATCH investigators: 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.

328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
333. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
334. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
335. 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.
336. 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.
337. Cina CS, Clase CM, Haynes RB: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 1999;2:CD001081.
338. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
339. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004;2:CD000160.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillot J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
344. SPACE Collaborative Group, 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.
345. Yadav JS, Sholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K, Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.

352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. SSYLVA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
356. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen LW, Nansen BR, Nielsen PW: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
357. 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.
358. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
359. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge 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.

365. 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.
366. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
367. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
368. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
369. 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.
370. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
371. 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.
372. 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.
373. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaik S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.

379. 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.
380. 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.
381. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.
382. 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.
383. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
384. 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. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
385. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD000213.
386. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
387. 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.
388. 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.
389. 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.
390. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Kulkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.

391. 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.
392. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
393. 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.
394. 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.
395. 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.
396. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
397. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moya LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
398. 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.
399. 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.
400. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.
401. 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.
402. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic Stroke. The Multicenter

- Acute Stroke Trial--Europe Study Group. *New Engl J Med* 1996;335:145-150.
403. (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.
404. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fisher 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.
405. 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.
406. 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.
407. 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.
408. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
409. 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.
410. Brandt T, von Kummer R, Muller Kupperts M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
411. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
412. Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
413. 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.
414. 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.
415. CAST Collaborative Group: CAST:randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke.CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
425. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000024.

426. 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.
427. 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.
428. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
429. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
430. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
431. 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.
432. 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.
433. 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.
434. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.
435. 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.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.
440. 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.

441. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064.
442. 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.
443. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
444. 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.
445. 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.
446. Juttler 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.
447. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
448. 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.
449. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
450. 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.
451. 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.
452. 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.
453. 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.

454. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
455. 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.
456. 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.
457. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
458. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.
465. 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.
466. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
467. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.

468. 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.
469. 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.
470. 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.
471. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD001255.
472. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
473. 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.
474. 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.
475. 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.
476. 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.
477. 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.
478. 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.
479. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
480. 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.
481. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
482. 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.
483. 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.

484. 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.
485. 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.
486. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
487. 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.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
492. World Health Organisation: International Classification of Functioning Disability and Health. In Geneva WHO. 2001.
493. Langhorne P, Dennis MS: Stroke units, an evidence based approach. London, BMJ Publishing group, 1998.
494. 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.
495. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
496. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
497. 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.
498. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.

499. Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
500. 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.
501. Barbay S, Plautz E, Friel KM, Frost FS, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci* 2001;27:931-934.
502. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.
507. 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.
508. Aziz NA, Leonardi-Bee J, Walker MF, Phillips M, Gladman JRF, Legg L: Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005952.
509. 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.
510. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
511. 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.
512. 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.
513. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.

514. 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.
515. 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.
516. 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.
517. Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2006;37:2441 - 2442.
518. Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD002840.
519. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD006185.
520. 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.
521. 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.
522. 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.
523. 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.
524. Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorn P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JRF, 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.
525. 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.

526. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;4:CD000323.
527. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
528. 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.
529. Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
530. Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
531. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
532. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.
533. 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.
534. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
535. Ellis G, on behalf of the Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(suppl 4):120.
536. 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.
537. Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
538. 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.
539. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
540. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
541. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
542. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
543. 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.
544. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
545. 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.
546. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
547. 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.
548. 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.
549. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
550. 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.
551. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
552. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
553. 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.
554. 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.
555. Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
556. 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.
557. Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
558. House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
559. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.

560. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
561. Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
562. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
563. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001133.
564. Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
565. 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.
566. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
567. 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.
568. 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.
569. 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.
570. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
571. Wyller TB, Sodrings KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
572. 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.
573. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.

574. 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.
575. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
576. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
577. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
578. 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.
579. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
580. Schmidt JG, Drew-Cates J, Dombrov ML: Severe disability after stroke: outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
581. 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.
582. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
583. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.