

Management ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky - doporučení European Stroke Organisation (ESO) 2008, aktualizace leden 2009

The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee a the ESO Writing Committee

ESO Writing Committee: Peter A. Ringleb, Heidelberg, Německo; Marie-Germaine Bousser, Paříž, Francie; Gary Ford, Newcastle, UK; Philip Bath, Nottingham, Velká Británie; Michael Brainin, Krems, Rakousko; Valeria Caso, Perugia, Itálie; Álvaro Cervera, Barcelona, Španělsko; Angel Chamorro, Barcelona, Španělsko; Charlotte Cordonnier, Lille, Francie; László Csiba, Debrecen, Maďarsko; Antoni Davalos, Barcelona, Španělsko; Hans-Christoph Diener, Essen, Německo; José Ferro, Lisbon, Portugalsko; Werner Hacke, Heidelberg, Německo; Michael Hennerici, Mannheim, Německo; Markku Kaste, Helsinki, Finsko; Peter Langhorne, Glasgow, Velká Británie; Kennedy Lees, Glasgow, Velká Británie; Didier Leys, Lille, Francie; Jan Lodder, Maastricht, Nizozemí; Hugh S. Markus, London, Velká Británie; Jean-Louis Mas, Paříž, Francie; Heinrich P. Mattle, Bern, Švýcarsko; Keith Muir, Glasgow, Velká Británie; Bo Norrving, Lund, Švédsko; Victor Obach, Barcelona, Španělsko; Stefano Paolucci, Řím, Itálie; E. Bernd Ringelstein, Münster, Německo; Peter D. Schellinger, Erlangen, Německo; Juhani Sivenius, Kuopio, Finsko; Veronika Skvortsova, Moskva, Rusko; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Švédsko; Lars Thomassen, Bergen, Norsko; Danilo Toni, Řím, Itálie; Rüdiger von Kummer, Dresden, Německo; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Švédsko; Marion F. Walker, Nottingham, Velká Británie; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Velká Británie.

Adresa pro korespondenci:

Werner Hacke, MD, PhD

Department of Neurology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400 DE-69120 Heidelberg (Germany) E-Mail werner_hacke@med.uni-heidelberg.de

Klíčová slova

Prevence iktu • Edukační opatření • Iktová jednotka • Zobrazovací metody • Akutní léčba • Rehabilitace

Slovníček zkratk

ACI	arteria carotis interna
ACM	arteria cerebri media
ADC	apparent diffusion coefficient, aparentní difuzní koeficient ()
ADL	activities of daily living
AR	absolutní riziko
ASA	acetylosalicylic acid, acetylsalicylová kyselina
CAS	carotid artery stenting, karotický stenting
CEA	carotid endarterectomy, karotická endarterektomie
CE-MRA	contrast-enhanced MR angiografie
CI	konfidenční interval
CSF	cerebral spinal fluid, likvor
CT	computed tomography, výpočetní tomografie
CTA	CT angiografie
CV	kardiovaskulární
DSA	digitální subtrakční angiografie
DWI	diffusion-weighted imaging, difuzně vážené zobrazení
EKG	elektrokardiogram
ED	emergency department
EEG	elektroencefalogram
EFNS	European Federation of Neurological Societies
RLP	rychlá lékařská pomoc (emergency med. serv.)
EP	embolie plicnice
ESO	European Stroke Organisation
EUSI	European Stroke Initiative
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FOP	foramen ovale patens
FS	fibrilace síní
GCP	good clinical practice, dobra klinická praxe
HR	hazard ratio
HŽT	hluboká žilní trombóza
ICP	intracranial pressure, intrakraniální tlak
INR	international normalized ratio
iv	intravenózní
IM	infarkt myokardu
LDL	low density lipoprotein
MRA	magnetická rezonanční angiografie
MRI	magnetic resonance imaging, zobrazování magnetickou rezonancí
mRS	modified Rankin score
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NFH	nefrakcionovaný heparin
NGS	nasogastrická sonda
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNH	numbers needed to harm
NNT	numbers needed to treat
OSA	obstruktivní spánková apnoe
OR	odds ratio, poměr šancí
PEG	perkutánní enterální gastrostomie
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
pUK	pro-urokináza

QTc	QT interval korigovaný na srdeční frekvenci
RCT	randomized clinical trial, randomizovaná klinická studie
RR	relativní riziko
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator, rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
TCD	transcranial Doppler, transkraniální Doppler
TEE	transezofageální echokardiografie
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TK	tlak krve
TTE	transtorakální echokardiografie

Předmluva

Tento článek představuje aktualizaci doporučení European Stroke Initiative (EUSI) pro management cévní mozkové příhody, které bylo poprvé uveřejněno v roce 2000 [1, 2], a následně přeložena do řady jazyků včetně španělštiny, portugalštiny, italštiny, němčiny, řečtiny, turečtiny, litevštiny, polštiny, ruštiny, ale i mandarínské čínštiny. První aktualizace těchto doporučení byla publikována v roce 2003 [2]. V roce 2006 se EUSI rozhodla, že širší skupina autorů by měla připravit další aktualizaci. Mezitím byla ustavena nová evropská iktová společnost, European Stroke Organisation (ESO), která převzala úlohu aktualizovat doporučení. Nová doporučení byla tedy připravena členy jak bývalého redakčního výboru EUSI, tak ESO (viz dodatek). Členové Writing Group se setkali v Heidelbergu v Německu na 3 dny v prosinci 2007 k finalizaci nových doporučení. Členové Writing Committee byly zařazeni do 6 skupin zpracovávajících různá témata. Každé skupině spolupředsedali dva kolegové a skupina zahrnovala až pět dalších odborníků. Aby se předešlo zaujetí nebo konfliktu zájmu, nikdo z předsedajících nebyl významně zapojen do klinických studií diskutovaných v příslušné skupině.

Tato doporučení pokrývají jak ischemickou cévní mozkovou příhodu tak tranzitorní ischemickou ataku (TIA), které jsou nyní považovány za jednu jednotku. Pokud se doporučení pro tyto dva stavy liší, bude to explicitně zmíněno; jinak jsou doporučení validní pro oba stavy. Samostatná doporučení existují nebo se připravují pro intracerebrální krvácení [3] a subarachnoidální krvácení. Třídy důkazů a úrovně doporučení použité v těchto guidelines jsou definovány podle kritérií European Federation of Neurological Societies (Tabulka 1, 2). Tento článek zahrnuje transport pacienta a organizaci urgentní péče, iktové jednotky, diagnostiku, primární a sekundární prevenci, obecnou léčbu ischemického iktu, specifickou léčbu včetně akutní péče, léčbu a prevenci komplikací a rehabilitaci.

Změny v doporučeních, které budou nezbytné na základě nových důkazů budou zpracovávány do online verze na webových stránkách ESO (www.esostroke.org). Čtenářům doporučujeme při důležitém rozhodování o léčbě konzultovat online verzi.

Tento text obsahuje revize doporučení pro intravenózní trombolýzu vytvořené v listopadu 2008 a schválené Guidelines Committee a Executive Committee ESO v lednu 2009.

Tabulka 1. Klasifikace důkazů pro diagnostická a léčebná opatření (Brainin et al. [582])

	Klasifikační schéma pro diagnostické testy	Klasifikační schéma pro léčebné intervence
Třída I	Prospektivní studie se širokým spektrem subjektů s podezřením na příslušné onemocnění a použitím „zlatého standardu“ pro vymezení onemocnění, kde je test použit zaslepeně a umožňuje stanovení diagnostické přesnosti příslušného testu	Prospektivní randomizované studie s kontrolními skupinami a dostatečnou statistickou silou se zaslepeným hodnocením klinického stavu v typické populaci nebo jejich systematické review s dostatečnou statistickou silou. Musí splňovat následující kritéria: a) zaslepená randomizace b) primární cíl/e je/Jsou jasně definovaný/é c) vylučující / vstupní kritéria jsou jasně definovaná d) je provedena adekvátní evidence pacientů bez studijní léčby nebo její změnou s počtem dostatečně nízkým, aby možnost statistické chyby byla minimální e) relevantní základní charakteristiky jsou uvedeny a jsou shodně rozloženy mezi léčebnými skupinami nebo je provedena příslušná statistická korelace rozdílů
Třída II	Prospektivní studie s úzkým spektrem subjektů s podezřením na příslušné onemocnění nebo dobře navržená retrospektivní studie se širokým spektrem subjektů s prokázaným onemocněním (pomocí „zlatého standardu“) srovnávaná s širokým spektrem kontrol, kde byl test použit zaslepeně a umožnil stanovení diagnostické přesnosti příslušného testu	Prospektivní srovnávací kohortové studie v typické populaci se zaslepeným hodnocením výsledného klinického stavu, které splňují body a - e (viz výše) nebo randomizované studie s kontrolními skupinami v typické populaci, které nesplňují jedno z kritérií a – e
Třída III	Důkazy na základě retrospektivní studie, kde každý subjekt se stanoveným onemocněním nebo kontroly byly vybrány z úzkého okruhu a kde byl test použit zaslepeně	Všechny ostatní kontrolované studie (včetně dobře definovaných kontrolních subjektů s přirozeným vývojem nemoci nebo pacienti sloužící jako vlastní kontroly) v typické populaci, kde je hodnocení výsledného stavu nezávislé na léčbě pacientů
Třída IV	Důkazy na podkladě studií bez kontrolní skupiny, sérií či jednotlivých kazuistik nebo mínění odborníků	Důkazy na podkladě studií bez kontrolní skupiny, sérií či jednotlivých kazuistik nebo mínění odborníků

Úvod

Cévní mozková příhoda (CMP) je jednou z hlavních příčin morbidity a mortality celosvětově [4]. Byly zaznamenány velké rozdíly v incidenci, prevalenci a mortalitě mezi východní a západní Evropou. Toto bylo připisováno rozdílům v rizikových faktorech, kdy vysoký výskyt hypertenze a dalších rizikových faktorů má za následek závažnější ikty ve východní Evropě [5]. Významné regionální rozdíly byly nalezeny i v rámci západní Evropy. CMP je nejdůležitější příčinou morbidity a dlouhodobé invalidity/disability v Evropě a demografické změny povedou k dalšímu růstu incidence i prevalence. CMP je také druhou nejčastější příčinou demence, nejčastější příčinou epilepsie ve starším věku, a častou příčinou deprese [6, 7].

Během posledních deseti let byla publikována mnohá doporučení pro management iktu nebo specifické aspekty iktové péče [2, 8–18]. Poslední z nich, aktualizovaná Helsingborgská deklarace se zaměřila na standardy iktové péče a výzkumné potřeby Evropy [19]. V budoucnosti bude cílem světové World Stroke Organisation globální harmonizace iktových doporučení, s podporou ESO a dalších národních a regionálních iktových společností.

Veřejné povědomí a vzdělávání

Doporučení

- Jsou doporučeny edukační programy ke zvýšení povědomí o iktu u obyvatelstva (Třída II, Úroveň B).
- Jsou doporučeny edukační programy ke zvýšení povědomí o iktu u zdravotníků (paramediků / lékařů akutní medicíny) (Třída II, Úroveň B).

Koncept „čas je mozek“ (‘time is brain’) znamená, že léčba ischemického iktu by měla být považována za urgentní záležitost (emergency). Hlavním cílem přednemocniční fáze péče o akutní iktus by tedy mělo být vyhnout se zdržením. Toto má dalekosáhlé důsledky, pokud jde o rozpoznání příznaků iktu pacientem nebo příbuznými nebo okolím, o podstatu prvního zdravotnického kontaktu a o způsob dopravy do nemocnice.

Zdržení během managementu akutní CMP byla identifikována na různých úrovních [20]:

- na úrovni populace, díky nerozpoznání příznaků iktu a nekontaktování záchranné služby

- na úrovni záchranné služby, v důsledku selhání přednostního transportu pacientů s iktem
- na úrovni nemocnice, v důsledku pozdní diagnostiky zobrazovacími metodami a neefektivní nemocniční péče.

K velké časové ztrátě dochází v přednemocniční fázi managementu [21]: pro pacienty s iktem v portugalské univerzitní nemocnici to tvořilo 82% zdržení léčby [22]. Studie, které identifikují demografické, sociální, kulturní, behaviorální a klinické faktory související s delším přednemocničním časem mohou poskytnout cíle pro edukační kampaně [23, 24].

Interval od začátku symptomů k prvnímu zavolání lékařské pomoci je hlavní částí přednemocničního zdržení [25– 28]. Hlavní důvody pro opožděný kontakt zahrnují nedostatek povědomí o příznacích iktu a rozpoznání jejich vážnosti, ale také popírání onemocnění a naději, že symptomy se upraví. Z tohoto vyplývá, že vzdělávání populace v rozpoznání příznaků iktu a změna postoje obyvatelstva k akutnímu iktu může zmenšit zdržení od začátku iktu ke kontaktu rychlé záchranné služby (RZS).

Tabulka 2. Definice úrovní doporučení (Brainin et al. [582])

Úroveň A	Stanoveno buď jako vhodný / predikční nebo nevhodný / nedostatečně predikční pro diagnostické měření nebo jako efektivní, neefektivní či škodlivá terapeutická intervence; vyžaduje alespoň jeden přesvědčivý výsledek studie Třídy I nebo přesvědčivé, shodné výsledky alespoň dvou studií Třídy II
Úroveň B	Stanoveno buď jako vhodný / predikční nebo nevhodný / nedostatečně predikční pro diagnostické měření nebo jako efektivní, neefektivní či škodlivá terapeutická intervence; vyžaduje alespoň jeden přesvědčivý výsledek studie Třídy II nebo drtivé důkazy Třídy III
Úroveň C	Stanoveno buď jako vhodný / predikční nebo nevhodný / nedostatečně predikční pro diagnostické měření nebo jako efektivní, neefektivní či škodlivá terapeutická intervence; vyžaduje alespoň dvě studie Třídy III
Body GCP (good clinical practice)	Doporučeno jako nejlepší klinická praxe na základě zkušeností týmu sestavujícího doporučení. Většinou založeny na důkazech Třídy IV, prokazujících velkou klinickou nejistotu, přesto body GCP mohou být pro zdravotníky užitečné.

Zřídka vyhledá lékařskou pomoc sám pacient: v mnoha případech učiní iniciální kontakt rodinný příslušník [28–30]. Informace a vzdělávací iniciativy by tedy měly být směřovány jak k osobám s vysokým rizikem iktu, tak k jejich okolí.

Povědomí o iktu záleží na demografických a společensky-kulturních faktorech a na osobních vědomostech z medicíny. Znalost varovných příznaků iktu se značně liší v závislosti na symptomech a dále závisí na způsobu položení otázek (např. otázky otevřené nebo s výběrem z několika možností [31, 32]).

Zatímco na jedné straně většina lidí souhlasí, že iktus je naléhavá záležitost a že by vyhledali lékařskou pomoc okamžitě, ve skutečnosti jen 50% volá RZS. V mnoha případech je prvním kontaktem člen rodiny nebo praktický lékař; v některých studiích 45% až 48% pacientů referoval praktický lékař [29, 33–36].

Většina studií ukazuje, že jen přibližně 33–50% pacientů rozpozná své vlastní příznaky jako iktus. Existují značné rozdíly mezi teoretickými vědomostmi o iktu a reakcí v případě akutního iktu. Některé studie ukázaly, že pacienti s lepšími vědomostmi o příznacích iktu nedorazí vždy do nemocnice dříve.

Nejčastěji používanými zdroji informací o iktu jsou hromadné sdělovací prostředky [37–39] a přátelé a příbuzní, kteří mají vědomosti o iktu. Jen zřídka jsou informace získány od praktického lékaře nebo z knih [40–44]. Užívané zdroje se liší s věkem: starší lidé častěji získají informace ze zdravotních informačních kampaní nebo od svého praktického lékaře, zatímco mladší lidé získávají více informací z televize [38–40].

Intervenční studie měřily vliv vzdělání na vědomosti o iktu. Osm nerandomizovaných studií měřilo dopad vzdělávacích opatření na přednemocniční zdržení nebo užití trombolýzy [45–52]. V šesti studiích byl intervencí kombinovaný vzdělávací program zaměřený na veřejnost, personál RZS a zdravotníky, zatímco ve dvou studiích bylo vzdělávání zaměřeno jen na populaci. Jen jediná studie (TLL Temple Foundation Stroke Project) obsahoval současnou kontrolní skupinu [50, 51]. Všechny studie měly design srovnávací vědomosti před a po vzdělávací intervenci. Užití trombolýzy vzrostlo po vzdělávání v intervenční skupině studie TLL, ale jen po 6 měsících po skončení intervence [51]. To naznačuje, že vzdělávání veřejnosti musí být udržováno, aby povědomí veřejnosti o iktu vydrželo.

Vzdělávání by také mělo být zaměřeno na personál RZS a urgentního příjmu ke zlepšení přesnosti při identifikaci iktu a ke zrychlení transferu do nemocnice [53]. Vzdělávání personálu RZS zlepšuje vědomosti o iktu, klinické a komunikační dovednosti a snižuje přednemocniční zdržení [54].

Bylo prokázáno, že vzdělávání mediků prvního ročníku v základních vědomostech o iktu je spojeno s vysokým stupněm retence těchto vědomostí [55]. Hodnota postgraduálního

výcviku se všeobecně uznává, ale výcvikové programy pro iktové specialisty jsou v Evropě stále heterogenní. K překonání takové heterogenity a ke zvýšení počtu specialistů pro iktovou péči vyvinuly některé země (např. Francie, Velká Británie) národní kurikula. Jiné země naproti tomu spoléhají na specializaci při výcviku v rámci neurologických výcvikových programů. S výhledem na (celoevropskou) harmonizaci výcviku byly ustaveny European Masters' Programme for Stroke Medicine (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>), a každoroční Stroke Summer Schools (<http://www.eso-stroke.org>).

Odeslání a převoz pacienta

Doporučení

- Je doporučeno okamžité kontaktování rychlé záchranné služby (RZS) a její prioritní vyslání (Třída II, Úroveň B).
- Je doporučen přednostní transport s včasným uvědoměním přijímající nemocnice (u transportů mimo nemocnici i v rámci nemocnice) (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučeno, aby pacienti s podezřením na iktus byli přepraveni bez zdržení do nejbližšího zdravotnického zařízení, které disponuje iktovou jednotkou a je schopno zahájit včasnou léčbu (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučeno vzdělávat dispečery a posádky sanitních vozů v rozpoznání iktu pomocí jednoduchých postupů, například testu Tvář – ruka - řeč (Třída IV, Good Clinical Practice - GCP).
- Je doporučeno přijetí pacienta cestou urgentního příjmu, okamžité provedení klinických, laboratorních a neurovizuálních vyšetření, stanovení přesné diagnózy s rozhodnutím o dalším terapeutickém postupu a podání příslušné léčby v přijímající nemocnici (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučeno zvážit přepravu pacientů ze vzdálených a venkovských oblastí vrtulníkem s cílem dosažení zlepšení dostupnosti léčby (Třída III, Úroveň C).
- Je doporučeno zvážit využití telemedicíny ve vzdálených a venkovských oblastech s cílem dosažení zlepšení dostupnosti léčby (Třída II, Úroveň B).
- U pacientů s podezřením na tranzitorní ischemickou ataku (TIA) je doporučena jejich bezodkladná přeprava do zdravotnických zařízení disponujících iktovou jednotkou či iktovým týmem, ve kterých může být zajištěno vyšetření specialistou a okamžité zahájení léčby (Třída III, Úroveň B).

Úspěšná péče o pacienty s akutním ischemickým iktem začíná jak u veřejnosti tak u zdravotníků [56] rozpoznáním skutečnosti, že iktus je naléhavá příhoda, stejně jako akutní infarkt myokardu (IM) nebo trauma. V praxi však většina pacientů s ischemickým iktem nedostane rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu (rtPA), protože se nedostanou včas do nemocnice [22, 36, 57, 58]. Urgentní péče o pacienty s akutním ischemickým iktem závisí na čtyřstupňovém řetězci:

- rychlé rozpoznání a reakce na známky iktu a TIA
- okamžitý kontakt RZS a prioritní odeslání RZS
- prioritní transport s uvědoměním přijímající nemocnice
- okamžité třídění na urgentním příjmu, klinické, laboratorní a zobrazovací vyšetření, přesná diagnóza a podání příslušné léčby v přijímající nemocnici.

Když vznikne podezření na příznaky iktu, pacienti nebo jejich okolí by mělo zavolat RZS. Systém RZS by měl mít elektronický validizovaný algoritmus otázek k diagnóze iktu během telefonního rozhovoru [33, 59]. Dispečeri a posádky RZS by měli být schopni diagnostikovat iktus použitím jednoduchých nástrojů jako je test obličej-ruka-řeč (Face-Arm-Speech Test) [60]. Měli by také být schopni rozpoznat a poskytnout patřičnou pomoc pacientům, kteří potřebují urgentní péči kvůli časným komplikacím nebo komorbiditám iktu, jako je porucha vědomí, záchvat, zvracení nebo hemodynamická nestabilita.

Pacienti s podezřením na iktus by měli být přepraveni bez zdržení do nejbližšího zdravotnického zařízení, které disponuje iktovou jednotkou a je schopno zahájit včasnou léčbu. Pacienti s nástupem symptomů iktu do 3 hod by měli dostat prioritu při evaluaci a transportu [20]. V každé komunitě by měla být implementována síť iktových jednotek nebo, nejsou-li tyto prozatím k dispozici, síť zdravotnických zařízení poskytujících organizovanou akutní iktovou péči. Tato síť by měla být propagována mezi veřejností, zdravotníky a rychlou záchrannou službou [61, 62].

Při návštěvě nebo konzultaci pacienta s podezřením na iktus by měl lékař doporučit nebo zařídit transport, přednostně v systému RZS, do nejbližší nemocnice s iktovou jednotkou poskytující organizovanou akutní iktovou péči a časnou léčbu. Dispečeri RZS by měli informovat iktovou jednotku a popsat klinický stav pacienta. Lidé z pacientova okolí, kteří mohou popsat nástup symptomů nebo osobní anamnézu by měli pacienta doprovázet.

Několik intervenčních studií zkoumalo dopad zkracování prodlevy od vzniku symptomů do příjezdu do nemocnice a zpřístupnění ultra-časné léčby většímu podílu pacientů. Většina takových studií použila design „před a po intervenci“, nebyly ani randomizované ani

zaslepené pokud jde o intervenci nebo hodnocení výsledného klinického stavu, a postrádaly souběžné kontroly [23, 53]. Typy intervencí zahrnovaly vzdělávací a výcvikové programy, transport vrtulníkem, telemedicínu a reorganizaci přednemocničních a nemocničních protokolů pro pacienty s akutním iktem.

Přímá doprava na urgentní příjem transportem RZS je nejrychlejším způsobem odeslání pacienta [28, 53, 63– 65]. Doprava vrtulníkem může snížit čas mezi odesláním pacienta a příjezdem do nemocnice [66, 67] a také zlepšuje přístup k trombolytické terapii v odlehlých a venkovských oblastech [68]. Ve smíšených venkovských a městských oblastech mohou být vzdušné a pozemní vzdálenosti srovnány pomocí prostých pravidel [69]. Žádné studie neporovnávaly letecký a pozemní transport specificky u pacientů s iktem. V jedné studii, převážně u pacientů s traumatem, pozemní sanitní vozy poskytly rychlejší transport u vzdáleností menších než 10 mil (16 km) od nemocnice; i při minimálních zdrženích v odeslání leteckého transportu byla letecká doprava rychlejší jen pro vzdálenosti delší než 45 mil (72 km) [70]. Jedna ekonomická studie ukázala, že transport pacientů s podezřením na akutní ischemický iktus k potenciální trombolýze vrtulníkem je nákladově efektivní [71]. Telemedicína s využitím vybavení pro obousměrné video-konference k poskytnutí zdravotnických služeb nebo k asistenci zdravotnickému personálu na vzdálených místech je a použitelným, validním a spolehlivým prostředkem k usnadnění podání trombolýzy pacientům ve vzdálených nemocnicích, kde včasný letecký nebo pozemní transport není proveditelný. Kvalita léčby, četnost komplikací a krátko- i dlouhodobý výsledný klinický stav je u pacientů s akutním iktem léčených rtPA za pomoci telemedicínské konzultace v lokální nemocnici podobný jako u pacientů léčených v akademických centrech [72–81].

Aktivace iktového kódu jako speciální infrastruktury s okamžitým zavoláním iktovému neurologovi v iktové jednotce a prioritním transferem pacientů do tohoto centra je efektivní pro zvýšení procenta pacientů léčených trombolýzou a také pro zkrácení přednemocničního zdržení [82, 83].

Nedávná studie v ambulantní i nemocniční péči prokázaly vysoké riziko iktu bezprostředně po TIA [6, 84]. Observační studie ukázaly, že urgentní diagnostika na TIA pracovišti a okamžité zahájení léčby snižuje riziko ischemického iktu po TIA [85, 86]. Tento výsledek podtrhuje potřebu urgentního odeslání TIA k expertní diagnostice a okamžité léčbě.

Management akutní péče

Doporučení

- Pro pacienty s akutním iktem je doporučeno zorganizovat systém přednemocniční a nemocniční péče (Třída III, Úroveň C).
- Je doporučeno provedení pomocných vyšetření - viz Tabulka 3 (Třída IV, GCP).

Nemocniční zdržení může tvořit 16% celkové doby mezi začátkem iktu a CT vyšetřením [22]. Důvody pro nemocniční zdržení jsou:

- nerozpoznání urgencye iktu
- neefektivní nemocniční transport
- zpožděné vyšetření lékařem
- zdržení při zobrazování
- nejistota při podání trombolýzy [20, 21, 24].

Speciální postupy iktové péče mohou vést k efektivnější organizaci péče, i když metaanalýza [87] nepodpořila jejich rutinní zavedení. Takové postupy mohou redukovat časy ode dveří na klinické oddělení (door-to-medical department), ode dveří k zobrazování [88, 89], ode dveří k jehle (door-to-needle) [89] a, kde je to indikované, ode dveří k angiografii.

Tabulka 3. Urgentní diagnostická vyšetření u pacientů s akutním iktem

U všech pacientů	1. Zobrazení mozku pomocí CT nebo MR
	2. EKG
	3. Laboratorní testy:
	- krevní obraz včetně trombocytů, protrombinový čas nebo INR, parciální tromboplastinový čas
	- ionty v séru, glykémie
	- C-reaktivní protein nebo sedimentace
	- vyšetření jaterních a ledvinných funkcí
V indikovaných případech	4. Neurosonologické vyšetření (extrakraniální a transkraniální duplexní / dopplerovské vyšetření)
	5. MR angiografie nebo CT angiografie
	6. Difúzní a perfúzní MR nebo perfúzní CT
	7. Echokardiografie (transtorakální anebo jícnová)

-
8. Rentgen hrudníku
 9. Pulzní oxymetrie a vyšetření arteriální krve dle Astrupa
 10. Lumbální punkce
 11. Elektroencefalografie
 12. Toxikologický screening
-

Akutní iktová péče musí integrovat RZS, personál urgentního příjmu a specialisty iktové péče. Komunikace a spolupráce mezi RZS, personálem urgentního příjmu, radiology, klinickými laboratořemi a neurology jsou důležité pro rychlé podání léčby [90–92]. Integrovaní RZS a personálu urgentního příjmu zvýšilo použití trombolýzy [93]. Nemocnice, kde nejsou pacienti dopraveni přímo na iktovou jednotku by měly zavést systém, který umožní urgentnímu příjmu předběžně informovat akutní iktový tým co možná nejdříve. Rutinní informování lékařů urgentního příjmu nebo iktových lékařů během transportu prokazatelně vede ke snížení nemocničního zdržení [82, 94–96], zvýšenému využití trombolýzy [93, 94], snížení délky hospitalizace [96] a snížení nemocniční mortality [93].

Pro rychlou triáž je nezbytná metodika rozpoznání iktu s vysokou diagnostickou přesností [97]; problémem mohou být stavy napodobující iktus (stroke mimics) jako je migréna a epileptický záchvat [98, 99]. Nástroje jako jsou test Obličej-ruka-řeč (Face-Arm-Speech Test) a „Rozpoznání iktu na urgentním příjmu“ (Recognition of Stroke in the Emergency Room, ROSIER) mohou napomoci správnému rozpoznání iktu personálem urgentního příjmu [60, 98, 100].

Neurolog nebo iktový lékař by měl být zapojen do akutní péče o pacienty s iktem a být k dispozici na urgentním příjmu [99]. Při srovnání neurologické péče s péčí jiných odborností, dvě studie v USA zjistily, že neurologové provádějí rozsáhlejší a dražší testování, ale že jejich pacienti mají nižší nemocniční a 90-denní úmrtnost a jsou méně závislí při propuštění [101, 102]. Toto však nemusí být pravda pro jiné země, jako je Velká Británie, kde většina iktových lékařů nejsou neurologové, a přesto jsou vysoce kvalifikovaní pro management pacientů s TIA a CMP.

Reorganizace iktových oddělení může napomoci předejít místům „zúženého profilu“ a transportu po nemocnici. Přístroje k zobrazování mozku by měly být přemístěny do nebo poblíž iktové jednotky nebo urgentního příjmu a pacienti s iktem by měli mít prioritu [90]. Neuroradiologové by měli být uvědoměni co nejrychleji [90]. Ve finské studii, nemocniční zdržení bylo výrazně sníženo přemístěním CT přístroje blíže k urgentního příjmu a

zavedením systému předběžné informovanosti [95]. Trombolýza by měla být zahájena v CT vyšetřovně nebo v okolí přístroje. Angiografická linka by měla být rychle k dispozici, je-li požadována endovaskulární léčba.

Měly by být k dispozici písemné protokoly péče o pacienty s akutním iktem; centra užívající takové protokoly měly vyšší podíl trombolýzy [93]. Zavedení protokolů kontinuálního zlepšování kvality může také zmenšit nemocniční zdržení [81, 103]. Pro individuální instituce by měly být vyvinuty srovnávací testy (benchmarks), jako byly nedávno vyvinuty pro regionální sítě a země. Minimálním požadavkem je monitorovat časy ode dveří k zobrazování a ode dveří k léčbě.

I když jen menšina pacientů s iktem je ve stavu akutního ohrožení života, mnoho z nich má významné fyziologické abnormality nebo komorbidity. Symptomy, které mohou předpovídat pozdější komplikace jako expanzivně se chovající infarkt, krvácení, nebo recidiva iktu, a stavy jako hypertenzní krize, koexistující IM, aspirační pneumonie nebo srdeční a renální selhání musí být rozpoznány časně. Tíže iktu by měla být hodnocena vyškoleným personálem pomocí škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [104].

Vstupní vyšetření by mělo zahrnovat:

- observaci dýchání a plicní funkce
- časné známky dysfagie, s preferencí validizovaného hodnotícího formuláře [105]
- zhodnocení doprovodného onemocnění srdce
- vyhodnocení krevního tlaku (TK) a srdeční frekvence
- určení arteriální saturace kyslíku užitím infračervené pulzní oxymetrie, je-li k dispozici.

Zároveň by se měla odebrat krev na biochemii, glykémii, koagulaci a krevní obraz a zajištěna žilní linka. Vyšetření by mělo být doplněno osobní anamnézou, která zahrnuje rizikové faktory pro iktus a onemocnění srdce, stavy predisponující ke krvácení, medikaci, a známky onemocnění napodobujících iktus. Anamnéza abúzu drog, užití perorální antikoncepce, infekce, trauma nebo migréna mohou podat důležitá vodítka, zvláště u mladých pacientů.

Systemy péče o ikty a iktové jednotky

Doporučení

- Je doporučena léčba všech pacientů s iktem na iktové jednotce (Třída I, Úroveň A).

- Je doporučeno, aby zdravotní systém zajistil dostupnost moderních technologií umožňujících konzervativní a chirurgickou terapii pro pacienty s akutním iktem, pokud jejich stav tuto péči vyžaduje (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučeno rozvíjení sítě klinických pracovišť, včetně telemedicíny, aby se zvětšila dostupnost iktové péče zajištěné pomocí moderních technologií a iktových specialistů (Třída II, Úroveň B).

Poskytování iktových služeb

Všichni pacienti s akutním iktem vyžadují specializovanou multidisciplinární péči poskytovanou na iktové jednotce a vybraní pacienti budou vyžadovat další technologicky náročné intervence. Je třeba, aby zdravotní systém vytvořil infrastrukturu k poskytnutí těchto intervencí všem pacientům, kteří je vyžadují: jediným důvodem k vyloučení pacientů z iktové jednotky je, pokud jejich stav neumožňuje aktivní management. Nedávné dokumenty konsenzu [11, 106] definují role iktových center a komplexních cerebrovaskulárních center - viz Tabulku 4.

Iktová centra (ESO: Primary stroke units) jsou definována jako centra s nezbytným personálem, infrastrukturou, odbornými znalostmi a programy k poskytnutí náležité diagnostiky a léčby většině pacientů s iktem. Někteří pacienti se vzácnými chorobami, komplikovaným iktem nebo multiorgánovým postižením mohou potřebovat specializovanější péči a zdroje, které nejsou k dispozici v primárních iktových jednotkách.

Komplexní cerebrovaskulární centra (ESO: Complex stroke centres) jsou definována jako centra, která poskytují jak potřebnou diagnostiku a léčbu pro většinu pacientů s iktem, tak také technologicky náročnou konzervativní a chirurgickou péči (nové diagnostické a rehabilitační metody, specializované testy, automatické monitorování několika fyziologických parametrů, intervenční radiologii, cévní chirurgii, neurochirurgii).

Je doporučena organizace sítě klinických pracovišť s využitím telemedicíny k usnadnění léčebných možností dříve nedostupných ve vzdálených nemocnicích. Podání rtPA během telemedicínských konzultací je možné a bezpečné [107]. Klinické sítě s využitím telemedicíny dosahují zvýšeného používání rtPA [80, 108] a lepší iktové péče a klinických výsledků [80].

Tabulka 4. Doporučené požadavky pro centra pečující o pacienty s akutním iktem

Iktová centra	Komplexní cerebrovaskulární centra
---------------	------------------------------------

Dostupnost CT vyšetření 24 hodin denně Stanovené doporučení léčby iktu a provozních postupů včetně intravenózního podávání rtPA 24 hodin denně / 7 dní v týdnu (24/7) Úzká spolupráce s neurology, internisty a rehabilitačními specialisty Speciálně školený středně zdravotnický personál Časná multidisciplinární rehabilitace na iktové jednotce včetně logopedie, ergoterapie a fyzioterapie Neurosonologické vyšetření během 24 hodin (extrakraniální dopplerovské vyšetření) Transtorakální echokardiografie Laboratorní vyšetření (včetně koagulačních parametrů) Monitorování krevního tlaku, EKG, saturace kyslíku, glykémie, tělesné teploty Automatické monitorování EKG na lůžku	MR / MRA / CTA Transezofageální echokardiografie Mozková angiografie Transkraniální dopplerovská sonografie Extrakraniální a transkraniální barevně kódovaná duplexní sonografie Specializované neuroradiologické, neurochirurgické a cévně-chirurgické konzultace (včetně telemedicíny) Operace karotických tepen Angioplastika a stenting Automatické monitorování pulzní oxymetrie a krevního tlaku Stanovená síť rehabilitačních zařízení pro poskytování kontinuální rehabilitační péče, včetně spolupráce s extramurálními rehabilitačními centry
---	---

Péče iktových jednotek

Aktualizované systematické přezkoumání potvrdilo signifikantní snížení úmrtnosti (3% absolutní redukce), závislosti (5% nárůst nezávislých mezi přeživšími) a potřeby dlouhodobé ústavní péče (2% snížení) u pacientů léčených na iktové jednotce, v porovnání s pacienty léčenými na běžných odděleních. Všechny typy pacientů, nezávisle na pohlaví, věku, subtypu a tíži iktu zřejmě profitují z léčby na iktové jednotce [61, 109]. Tyto výsledky byly potvrzeny ve velké observační studii rutinní praxe [110–112]. I když je péče na iktové jednotce nákladnější než léčba na běžném neurologickém nebo interním oddělení, snižuje náklady post-akutní hospitalizační péče [113, 114] a je nákladově efektivní [115–118].

Iktová jednotka sestává z definované části nemocničního lůžkového oddělení, která výlučně nebo téměř výlučně poskytuje péči pacientům s iktem a jeho personál tvoří multidisciplinární tým specialistů [61]. Základní obory týmu jsou lékařství, ošetřovatelství, fyzioterapie, ergoterapie, logopedie a sociální péče [119]. Multidisciplinární tým by měl

pracovat koordinovaným způsobem prostřednictvím pravidelných schůzek k plánování patientské péče. Měly by existovat programy pravidelného vzdělávání a výcviku personálu [119]. Typické složky péče na iktových jednotkách v klinických studiích CMP [119] byly:

- lékařské vyšetření a diagnóza, včetně zobrazování (CT, MRI) a časné zhodnocení potřeb ošetrovatelské péče a léčby
- včasný management, sestávající z časné mobilizace, prevence komplikací a léčba hypoxie, hyperglykémie, pyrexie a dehydratace
- pokračující rehabilitace, zahrnující koordinovanou multidisciplinární týmovou péči a časné zhodnocení potřeb po propuštění.

Jak primární, tak komplexní iktové jednotky přijímají pacienty akutně a pokračují v léčbě několik dní. Rehabilitační iktové jednotky přijímají pacienty po 1–2 týdnech a pokračují v léčbě a rehabilitaci několik týdnů, je-li třeba. Většina důkazů efektivnosti pochází ze studií na komplexních iktových jednotkách a rehabilitačních iktových jednotkách [61, 120]. Mobilní iktové týmy, nabízejí iktovou péči a léčbu na různých odděleních, pravděpodobně neovlivní důležité klinické výsledky a nemohou být doporučeny [121]. Takové týmy byly obvykle ustaveny v nemocnicích, kde nebyly iktové jednotky.

Iktová jednotka by měla být dostatečné velikosti k poskytování specializované multidisciplinární péče po celé trvání hospitalizace. Menší nemocnice toho mohou dosáhnout jednou komplexní jednotkou, ale větší nemocnice mohou vyžadovat systém péče zahrnující oddělenou akutní a rehabilitační jednotku.

Diagnostika

Zobrazovací metody

Doporučení

- U pacientů s podezřením na TIA nebo iktus je doporučeno urgentní provedení CT mozku (Třída I) nebo alternativně MR mozku (Třída II) (Úroveň A).
- V případě využití vyšetření mozku MR je doporučeno provedení difúzně váženého zobrazení (diffusion-weighted imaging- DWI) a T_2^* -vážených gradientních echo sekvencí (Třída II, Úroveň A).
- U pacientů s TIA, lehkým ischemickým iktem nebo rychlou spontánní úpravou neurologického deficitu je doporučeno okamžité provedení diagnostických procedur včetně

urgentního vyšetření tepen (neurosonologické vyšetření, CT angiografie nebo MR angiografie) (Třída I, Úroveň A).

Zobrazení mozku a zásobujících cév je při hodnocení pacientů s iktem a TIA klíčové. Zobrazování mozku odliší ischemický iktus od intrakraniálního krvácení a stavů napodobujících iktus, a identifikuje typ a často i příčinu iktu; může napomoci v odlišení ireversibilně poškozené tkáně od oblastí, které se mohou vzpamatovat a tím nasměrovat urgentní a následnou léčbu a může pomoci v predikci výsledného klinického stavu. Cévní zobrazování může identifikovat místo a příčinu arteriální obstrukce, a identifikuje pacienty s vysokým rizikem recidivy iktu.

Obecné principy

Pacienti s iktem by měli mít jasnou přednost před ostatními pacienty při zobrazování mozku, protože čas je rozhodující. U pacientů se suspektní TIA nebo iktem musí být obecné a neurologické vyšetření následované diagnostickým zobrazením mozku provedeno okamžitě po příjezdu do nemocnice, aby mohla být neprodleně zahájena léčba. Vyšetřování u TIA je stejně naléhavé, protože až 10% z těchto pacientů utrpí iktus během následujících 48 hod. Okamžitý přístup k zobrazování je usnadněn přednemocničním oznámením a dobrou komunikací s oddělením zobrazovací techniky: iktové jednotky by měly těsně spolupracovat s radiodiagnostickým oddělením při plánování nejlepšího využití dostupných zdrojů.

Diagnostické zobrazování musí být senzitivní a specifické pro detekci iktové patologie, obzvláště v časně fázi iktu. Mělo by poskytovat spolehlivé obrazy a být technicky proveditelné u pacientů s akutním iktem. Rychlé cílené neurologické vyšetření je užitečné pro rozhodnutí, jakou zobrazovací techniku použít. Zobrazovací vyšetření by také měla respektovat stav pacienta [122] ; například, až 45% pacientů s těžkým iktem nemusí tolerovat MR vyšetření, kvůli celkovému stavu a kontraindikacím [123–125].

Zobrazování u pacientů s akutním iktem

Pacienti přijatí do 3 hodin od nástupu příznaků iktu mohou být kandidáty pro intravenózní trombolýzu [126]; CT obvykle postačuje k vedení rutinní trombolýzy. Pacienti, kteří přijedou později mohou být kandidáty ve studiích testujících prodloužené časové okno pro trombolýzu nebo jiné experimentální reperfuční strategie.

Nativní CT je široce dostupné, spolehlivě identifikuje většinu stavů napodobujících iktus a rozliší akutní ischemický a hemoragický iktus v rozmezí prvních 5–7 dnů [127–129]. Okamžité CT vyšetření je nejvíce nákladově efektivní strategií pro zobrazování pacientů s akutním iktem [130], ale není senzitivní pro staré krvácení. Celkově je CT méně senzitivní než MRI, ale stejně specifické pro časně ischemické změny [131]. Dvě třetiny pacientů s mírným až těžkým iktem mají viditelné ischemické změny během prvních několika hodin [131–135], ale méně než 50% pacientů s drobným iktem má viditelnou relevantní ischemickou lézi na CT, zvláště během prvních několika hodin [136]. Výcvik v identifikaci časných ischemických změn na CT [135, 137, 138] a použití skórovacích systémů [134] zlepšují detekci časných ischemických změn.

Časně CT změny u ischemického iktu zahrnují snížení tkáňové denzity, edém tkání s vymizením subarachnoidálních prostorů a arteriální hyperdenzitu, která s vysokou specificitou indikuje přítomnost intraluminálního trombu [139]. CT je vysoce specifické pro časnou identifikaci ischemického poškození mozku [132, 140, 141]. Přítomnost časných známek ischemie na CT by neměla pacienty vyloučit z trombolýzy během prvních 3 hod, i když pacienti s hypodenzní ischemickou lézí, která přesahuje jednu třetinu povodí arteria cerebri media (ACM) mohou mít z trombolýzy menší prospěch [126, 134, 135, 142, 143]. Některá centra preferují použití MRI jako rutinního vyšetření první linie pro akutní iktus. MRI s DWI má výhodu vyšší senzitivity pro ischemické změny než CT [131]. Tato vyšší senzitivita je zvláště užitečná při diagnóze iktu v zadní cirkulaci a lakunárního nebo malého kortikálního infarktu. MRI také může detekovat malé a staré krvácení po dlouhou dobu pomocí T_2^* (gradientní echo) sekvence [144]. DWI může však být negativní u pacientů s dokončeným iktem [145].

Omezená difuze na DWI, měřená pomocí aparentního difuzního koeficientu (ADC) není 100% specifická pro ischemické poškození mozku. I když tkáň jeví se abnormálně na DWI se často vyvine do infarktu, může se také zotavit, což ukazuje, že DWI neukazuje jen permanentně poškozenou tkáň [146, 147]. Tkáň s jen mírně sníženou hodnotou ADC může být trvale poškozena; dosud neexistuje spolehlivý ADC práh k rozlišení mrtvé od ještě viabilní tkáně [148, 149]. Jiné MRI sekvence (T2, FLAIR, T1) jsou méně senzitivní při časně detekci ischemického poškození mozku.

MRI je obzvláště důležité u pacientů s akutním iktem s neobvyklými příznaky, u atypického iktu a neobvyklé etiologie, nebo u koho je podezření na stav napodobující iktus, ale CT jej neobjasní. Je-li podezření na arteriální disekci, je nutné MRI krku pomocí T_1 -vážené

sekvence s potlačením tuku k detekci intramurálního hematomu.

MRI je méně vhodné pro agitované pacienty nebo ty, kdo by mohli zvracet a aspirovat. V případě nezbytnosti by se mělo pokračovat v urgentní podpoře vitálních funkcí, zatímco je pacient zobrazován, jelikož pacienti (zvláště s těžkým iktem) mohou trpět hypoxií při vyšetřování v poloze na zádech [125]. Riziko aspirace je zvýšené u podstatné části pacientů, kteří nejsou schopni chránit své dýchací cesty.

Perfuzní zobrazování použitím CT nebo MRI a angiografie mohou být použity u vybraných pacientů s ischemickým iktem (např. nejasné časové okno, pozdní přijetí), aby napomohlo v rozhodnutí, zda podat trombolýzu, i když nejsou jasné doklady, že pacienti s určitým vzorcem perfuze mají větší nebo menší pravděpodobnost užítku z trombolýzy [150–153]. Vybraní pacienti s intrakraniální arteriální okluzí mohou být kandidáty intraarteriální trombolýzy, i když podpůrné důkazy jsou jen omezené [154, 155]. Pacienti s kombinovanou obstrukcí a. carotis interna (ACI) a ACM mají menší šanci na úpravu stavu při intravenózní trombolýze než pacienti s izolovaným uzávěrem ACM [156]. U pacientů s uzávěrem kmene ACM je vysoký výskyt těžké extrakraniální okluzivní choroby v karotické distribuci [157, 158]. Neshoda (mismatch) mezi objemem mozkové tkáně s kritickou hypoperfuzí (která se může po reperfuzi zotavit) a objemem infarktové tkáně (která se nezotaví ani po reperfuzi) může být zobrazena pomocí MR difuzně/perfuzního zobrazování s mírnou spolehlivostí [159], ale zatím se nejedná o prokázanou strategii pro zlepšení odpovědi na trombolýzu až do 9 hod [160]. Neexistuje souhlas názorů jak nejlépe identifikovat ireverzibilní ischemické mozkové poškození a definovat kriticky sníženou perfuzi [150, 153, 161]. Kvantifikace MR perfuze je problematická [162], a asociace mezi perfuzními parametry a klinickými a radiologickými výsledky (outcomes) se široce liší [150]. Pokles mozkové perfuze na CT je asociován s následným poškozením tkáně [151, 152], ale terapeutická hodnota CT perfuzního zobrazování ještě není ustanovena. I když u vysokého podílu pacientů s mismatch může dojít k expanzi infarktu, až u 50% pacientů bez mismatche může infarkt také růst a mohli by mít užitek ze zachráněné tkáně [153, 163]. Neshoda zobrazování a kliniky ('imaging/clinical' mismatch), tj. neshoda mezi rozsahem léze na DWI nebo CT a rozsahem léze očekávaným z tíže neurologického deficitu vedla ke smíšeným výsledkům [164, 165]. Pro rutinní rozhodnutí o léčbě nemohou tedy být doporučeny ani perfuzní zobrazování pomocí CT nebo MRI ani mismatch koncept.

Mikrohemoragie jsou přítomny na T_2^* MRI až u 60% pacientů s krvácivým iktem, a jsou

asociovány s vyšším věkem, hypertenzí, diabetem, leukoaraiózou, lakunárním iktem a amyloidovou angiopatií [166]. Incidence symptomatické intrakraniální hemoragie po trombolýze u pacientů s ischemickým iktem nebyla zvýšena u těch, kteří měli známky cerebrálních mikrohemoragií na T_2^* -vážené MRI před léčbou [167].

Cévní zobrazování by mělo být provedeno rychle k identifikaci pacientů s těsnou symptomatickou arteriální stenózou, kteří by mohli mít prospěch z endarterektomie nebo angioplastiky. Neinvazivní barevně kódované duplexní zobrazování extrakraniálních a intrakraniálních arterií, CT angiografie (CTA), nebo kontrastní MR angiografie (CE-MRA) jsou široce dostupné. Tyto postupy jsou relativně bezrizikové, zatímco intraarteriální angiografie má 1–3% riziko iktu u pacientů se symptomatickou karotickou lézí [168, 169]. Digitální subtrakční angiografie může být potřebná za určitých okolností, například když jsou ostatní testy nekonkluzivní.

ultrazvukové vyšetření karotických tepen, MRA a CTA zobrazují karotické stenózy. Systematické přehledy a metaanalýza dat individuálních pacientů ukazují, že kontrastní MRA je nejsenzitivnější a nejspecifičtější neinvazivní modalita pro zobrazení stenózy karotidy, těsně následovaná dopplerovským ultrazvukem a CTA, zatímco bezkontrastní MRA je nejméně spolehlivá [170, 171].

Určitá data naznačují, že TIA a lehčí iktus ve vertebrobasilární povodí jsou asociovány s vysokým rizikem recidivy iktu [172]. Ultrazvuková diagnostika extrakraniálního vertebrálního povodí je užitečná, ale v intrakraniální oblasti vertebrobasilárního systému může být zavádějící pro svou nízkou specificitu. Omezená data naznačují, že kontrastní MRA a CTA nabízejí lepší neinvazivní zobrazování intrakraniálních úseků vertebrální arterie a basilární arterie [173].

Na rozdíl od dalších zobrazovacích modalit je ultrazvuk rychlý, neinvazivní a může být vyšetřen mobilními přístroji. Je proto aplikovatelný i u pacientů neschopných spolupracovat s MRA nebo CTA [158]. Izolované dopplerovské studie však často poskytují jen omezené informace, jsou závislé na vyšetřujícím a vyžadují školený personál, i když dovolují opakovaná měření u lůžka.

Transkraniální dopplerovský ultrazvuk (TCD) je užitečný pro diagnózu abnormalit ve velkých mozkových tepnách na bázi lebky. Avšak mezi 7 a 20% pacientů s akutním iktem, zvláště starších osob a osob z určitých etnických skupin nemá adekvátní akustické okno [174, 175]. Tento problém může být značně redukován užitím echokontrastních látek, které také umožňují perfuzní studie v akutní fázi [176–178] a kontinuální monitorování

cerebrální hemodynamické odezvy [179]. Kombinace ultrazvukových zobrazovacích technik a MRA podává vynikající výsledky rovnající se digitální subtrakční angiografii [180]. Cerebrální reaktivita a mozková autoregulace jsou postiženy u pacientů s okluzivní extracerebrální arteriální nemocí (zvláště karotickou stenózou a okluzí) a neadekvátním kolaterálním zásobením, tito nemocní mají zvýšené riziko recidivy iktu [181, 182]. TCD je jedinou technikou, která detekuje cirkulující intrakraniální emboly [183], obzvláště běžné u pacientů s postižením velkých tepen. U pacientů se symptomatickou karotickou stenózou jsou silným nezávislým prediktorem časně recidivy iktu a TIA [184] a byly použity jako zástupný (surogátní) marker k evaluaci antiagregačních látek [185]. TCD detekce s mikrobublinami může být použita k identifikaci pravolevého zkratu, který je většinou důsledkem foramen ovale patens (FOP) [186].

Zobrazování u pacientů s TIA, lehkým ischemickým iktem nebo rychlou spontánní úpravou

Pacienti prezentující se TIA mají vysoké riziko časně recidivy iktu (až 10% v prvních 48 hod) [187]. Proto potřebují urgentní klinickou diagnózu a léčbu přidružených všeobecných abnormalit, modifikaci aktivních rizikových faktorů a identifikaci specifických léčitelných příčin, zvláště arteriální stenózy a dalších zdrojů embolizace. Cévní zobrazování je u těchto pacientů s TIA nebo lehkým iktem prioritou, více než u pacientů s těžkým iktem u kterých nebude operace krátkodobě přínosná. Okamžitá preventivní léčba sníží výskyt iktu, disability a smrti [86, 188]. K identifikaci pacientů s obzvláště vysokým rizikem mohou být použity jednoduché klinické skórovací systémy [187]. Pacienti s drobným neinvalidizujícím iktem a rychlou spontánní klinickou úpravou mají také vysoké riziko recidivy iktu [58]. Pacienti s širokým spektrem mozkové patologie mohou klinicky imponovat přechodným neurologickým deficitem neodlišitelným od TIA. CT spolehlivě detekuje některé z těchto patologií (např. intracerebrální hemoragie, subdurální hematomy, tumory) [130], ale jiné (např. roztroušená skleróza, encefalitida, hypoxické postižení mozku, atd.) jsou lépe zjištěny na MRI, zatímco další (např. akutní metabolické poruchy) nejsou zobrazitelné vůbec. Intrakraniální hemoragie je vzácnou příčinou TIA. 20 až 50% pacientů s TIA může mít akutní ischemické léze na DWI [145, 189, 190]. Tito pacienti mají zvýšené riziko časně recidivy invalidizujícího iktu [190]. V současnosti však neexistují důkazy, že DWI poskytuje lepší predikci iktu než skóre klinického riziko [191]. Riziko recidivy invalidizujícího iktu je také zvýšeno u pacientů s TIA a infarktem na CT [192]. Schopnost DWI identifikovat velmi malé ischemické léze může být obzvláště užitečná

u pacientů, kteří se dostaví pozdě nebo u pacientů s lehkým neinvalidizujícím iktem, u kterých může být obtížně stanovit diagnózu na klinickém podkladě [131]. T₂* MRI je jedinou spolehlivou metodou ke zjištění hemoragií po akutní fázi, kdy již krev není viditelná na CT [144].

Další diagnostické testy

Doporučení

- U pacientů s akutním iktem a TIA je doporučeno provedení časného klinického vyšetření včetně vyšetření fyziologických parametrů a rutinních krevních testů (Třída I, Úroveň A).
- U všech pacientů s iktem a TIA je doporučeno provedení následujících krevních testů - viz Tabulky 3 a 5,
- U všech pacientů s akutním iktem a TIA je doporučeno provedení 12svodového EKG. Navíc je u všech pacientů s iktem či TIA doporučeno také kontinuální monitorování EKG (Třída I, Úroveň A).
- U pacientů po ischemickém iktu a TIA, kteří se k lékaři dostaví až po akutním období nemoci, je doporučeno v případě podezření na srdeční arytmii, nebo pokud není nalezena jiná příčina iktu / TIA, provedení 24hodinového Holterova monitorování EKG (Třída I, Úroveň A).
- Echokardiografie je doporučena u vybraných pacientů (Třída III, Úroveň B).

Vyšetření srdce

Kardiální a EKG abnormality jsou u pacientů s akutní iktem běžné [193]. Zvláště časté jsou u akutního ischemického iktu prodloužený QT interval korigovaný na srdeční frekvenci, deprese ST úseku a inverze T vlny, zvláště je-li postižen insulární kortex [194, 195]. Všichni pacienti s akutním iktem a TIA by tedy měli mít 12-svodové EKG.

Kardiální monitorování by se mělo rutinně provádět po akutní cerebrovaskulární příhodě jako screening závažných srdečních arytmií. Není jasné, zda kontinuální EKG záznam u lůžka je ekvivalentní Holterovskému monitorování pro detekci fibrilace síní (FS) u pacientů s akutním iktem. Holterovské monitorování je lepší než rutinní EKG pro detekci FS u pacientů, u nichž se předpokládá, že měli tromboembolický iktus se sinusovým rytmem [196]; sériové 12-svodové EKG by však mohlo být dostatečné k detekci nové FS na iktové

jednotce [197]. Nedávné systematické hodnocení zjistilo, že nová FS byla zjištěna Holterovským EKG u 4,6% pacientů s nedávným ischemickým iktem nebo TIA, bez ohledu na vstupní EKG a klinické vyšetření [198]. Prodloužené trvání monitorování, prodloužený smyčkový záznam v případě klinické události (event loop recording), a omezení Holterovského monitorování na pacienty s nelakunárním iktem může zlepšit frekvenci detekce [199].

Tabulka 5. Doporučené laboratorní testy dle typu a předpokládané příčiny iktu

Všichni pacienti	Kompletní krevní obraz, ionty, glukóza, lipidy, kreatinin, CRP nebo sedimentace erytrocytů
Mozková žilní trombóza, hyperkoagulopatie	Screeningové vyšetření na trombofilii, AT III, faktory II, V, mutace, faktor VIII, protein C, protein S, antifosfolipidové protilátky, D-dimery, homocystein
Krvácivé stavy	INR, aPTT, fibrinogen, a další
Vaskulitidy nebo systémová onemocnění	Vyšetření mozkomíšního moku, screening autoprotilátek, specifické protilátky nebo PCR na HIV, syfilis, boreliózu, tuberkulózu, mykotické infekce, screening na drogy, hemokultury
Suspektní genetické onemocnění (např. mitochondriální poruchy - MELAS, CADASIL, srpkovitá anémie, Fabryho choroba, mnohočetné kavernomy a další)	Genetické testy

Echokardiografie může detekovat mnoho potenciálních příčin iktu [200], ale existuje kontroverze ohledně indikací a vhodného typu echokardiografie u pacientů s iktem a TIA. Transezofageální echokardiografie (TEE) si činí nárok být lepší než transtorakální echokardiografie pro detekci potenciálních kardiálních zdrojů embolizace [201], nezávisle na věku [202].

Echokardiografie je požadována obzvláště u pacientů s:

- průkazem kardiálního onemocnění v anamnéze, při vyšetření nebo na EKG
- podezřením na kardiální zdroj embolizace (např. infarkty v několika mozkových nebo systémových arteriálních povodích)
- podezřením na postižení aorty
- podezřením na paradoxní embolizaci
- chyběním jiných zjistitelných příčin iktu.

Tabulka 6. Počet léčených pacientů nutných k zabránění jednoho ischemického iktu za rok (NNT) u pacientů, kteří podstoupí karotickou endarterektomii (modifikováno dle Hankeyho a Warlowa [583] a Rothwella et al. [339])

Stenóza vnitřní karotidy (dle NASCET)	NNT (1 iktus / rok)
Asymptomatická stenóza 60 – 99 %	85
Symptomatická stenóza 70 – 99 %	27
Symptomatická stenóza 50 – 69 %	75
Symptomatická stenóza > 50% – muži	45
Symptomatická stenóza > 50% – ženy	180
Symptomatická stenóza > 50% – > 75 let	25
Symptomatická stenóza > 50% – < 65 let	90
Symptomatická stenóza > 50% – < 2 týdny po příhodě	25
Symptomatická stenóza > 50% – > 12 týdnů po příhodě	625
Symptomatická stenóza ≤ 50%	žádný benefit

Transtorakální echokardiografie postačuje k evaluaci nástěnných trombů, zvláště na hrotu levé komory; tato technika má >90% senzitivitu a specificitu pro komorové tromby po IM [203]. Jícnová echokardiografie je lepší při evaluaci aortálního oblouku, levé síně a atriálního septa [200]. Umožňuje také stratifikaci rizika dalších tromboembolických příhod u pacientů s FS [204]. Role CT a MRI vyšetření v detekci embolických zdrojů u pacientů s iktem nebyla systematicky vyhodnocena.

Krevní testy

Krevní testy požadované při urgentním přijetí jsou vypsány v Tabulce 3. Další testy záleží na typu iktu a předpokládané etiologii (Tabulka 5).

Primární prevence

Cílem primární prevence je snížení rizika iktu u asymptomatických osob. Relativní riziko (RR), absolutní riziko (AR), poměr šancí (odds ratio, OR), počet léčených pacientů k zabránění jedné závažnější cévní příhodě ročně (numbers needed to treat - NNT) a počet výkonů, při kterých dojde k jedné závažnější komplikaci za rok (numbers needed to harm) jsou uvedeny u každého rizikového faktoru v Tabulkách 6 – 8.

Management vaskulárních rizikových faktorů

Doporučení

- Tlak krve (TK) má být kontrolován pravidelně. U pacientů s vysokým TK je doporučena úprava životního stylu a individuální farmakoterapie (Třída I, Úroveň A) s cílem dosažení normální hodnoty TK 120/80 mm Hg (Třída IV, GCP). U pacientů se zvýšeným TK (v rozmezí 120-139/80-90 mm Hg) a se srdečním selháním, infarktem myokardu (IM), diabetem mellitem (DM) nebo chronickým renálním selháním je indikována antihypertenzní medikace (Třída 1, Úroveň A).
- Glykémie má být kontrolována pravidelně. U pacientů s DM je doporučena úprava životního stylu a individuální farmakoterapie (Třída IV, Úroveň C). TK má být u diabetiků ovlivňován intenzivně (Třída I, Úroveň A) s cílem dosažení hodnoty TK pod 130/80 mm Hg (Třída IV, Úroveň C). Léčba má, pokud možno, zahrnovat inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzinových receptorů (Třída I, Úroveň A).
- Hladina cholesterolu v krvi má být kontrolována pravidelně. Je doporučeno, aby hypercholesterolemie (s hladinou LDL-cholesterolu > 3,9 mmol/l) byla ovlivněna úpravou životního stylu (Třída IV, Úroveň C) a statinem (Třída I, Úroveň A)
- Je doporučen zákaz kouření cigaret (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučen zákaz nadměrné konzumace alkoholu (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučena pravidelná fyzická aktivita (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučena dieta s omezením soli a nasycených tuků, bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu (Třída III, Úroveň B).
- Jedincům s vyšší hodnotou body mass indexu (BMI) je doporučena redukční dieta (Třída III, Úroveň B).
- Nejsou doporučeny doplňky vitamínů – antioxidantů (Třída I, Úroveň A).
- V primární prevenci iktu není doporučena hormonální substituční terapie (Třída I, Úroveň A).

Zdravý životní styl, zahrnující nekouření, nižší nebo normální hodnotu BMI, mírnou konzumaci alkoholu, pravidelní cvičení a zdravou dietu, je spojen se snížením rizika

ischemického iktu (RR 0,29; 95% CI 0,14 – 0,63) [205].

Hypertenze

Vysoký (> 120/80 mm Hg) TK má významně a přímo ovlivňuje vaskulární a celkovou mortalitu bez průkazu rizikové prahové hodnoty [206]. Snížení TK podstatně snižuje riziko iktu a koronární příhody, v závislosti na velikosti této redukce [207–209]. TK by měl být snížen na 140/85 mm Hg nebo méně [210]; antihypertenzní léčba by měla být agresivnější u pacientů s diabetem (viz níže) [211]. Často je k dosažení těchto cílů nezbytná kombinace dvou nebo více antihypertenziv.

Většina studií srovnávajících různé antihypertenzní léky neprokázala, že by nějaká třída byla lepší než jiné [207, 208, 212]. Studie LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) však zjistila, že losartan je lepší než atenolol u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory (NNT k prevenci iktu 270) [213, 214]. Podobně zjistila studie ALLHAT (Antihypertensive a Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack), že chlortalidon je účinnější než amlodipine a lisinopril [215]. Beta-blokátory mohou stále být považovány za možnou volbu pro iniciální a následnou antihypertenzní léčbu [210]. U starších osob je přínosná kontrola izolované systolické hypertenze (systolický TK >140 mm Hg a diastolický TK <90 mm Hg) [208, 216].

Tabulka 7. Redukce relativního rizika (RRR), redukce absolutního rizika (ARR) a počet léčených pacientů k zabránění jedné závažnější cévní příhody ročně (NNT) u pacientů léčených antiagregační léčbou (modifikováno dle CAPRIE Steering Committee [319], Halkese et al. [322], Hankeyho a Warlowa [583])

Onemocnění	Léčba	RRR (%)	ARR (% / rok)	NNT (1 příhoda/rok)
Nekardioembolický ischemický iktus nebo TIA	ASA vs. placebo	13	1,0	100
	ASA + DIP vs. placebo	28	1,9	53
	ASA + DIP vs. ASA	18	1,0	104
	Klopidogrel vs. placebo	23	1,6	62
	Klopidogrel vs. ASA	10	0,6	166
Fibrilace síní (primární prevence)	Warfarin vs. placebo	62	2,7	37
	ASA vs. placebo	22	1,5	67
Fibrilace síní (sekundární prevence)	Warfarin vs. placebo	67	8	13
	ASA vs. placebo	21	2,5	40

ASA = acetylsalicylová kyselina, DIP = dipyridamol

Tabulka 8. Redukce relativního rizika (RRR), redukce absolutního rizika (ARR) a počet léčených pacientů k zabránění jedné závažnější cévní příhody ročně (NNT) u pacientů,

kteří dostávají léky ovlivňující rizikové faktory (modifikováno dle Yusufa et al. [288], PROGRESS Collaborative Group [290], Amarenca et al. [294], Hankeyho a Warlowa [583])

Klinický stav	Léčba	RRR (%)	ARR (% / rok)	NNT (1 příhoda/rok)
Arteriální hypertenze –běžná populace	antihypertenziva	42	0,4	250
Zvýšené riziko vaskulární příhody – běžná populace	ACE inhibitor	22	0,65	154
Arteriální hypertenze –pacienti po ischemickém iktu / TIA	antihypertenziva	31	2,2	45
Normotenzní pacienti po ischemickém iktu / TIA	ACE inhibitor	24	0,85	118
Pacienti po ischemickém iktu / TIA	± diuretikum	16	0,44	230
Pacienti po ischemickém iktu / TIA	statin	16	0,44	230
Pacienti po ischemickém iktu / TIA	ukončení kouření	33	2,3	43

Diabetes mellitus

Nejsou důkazy, že zlepšení kontroly glykémie redukuje výskyt iktu [217]. U diabetických pacientů by měl být TK snížen pod 130/80 mm Hg [211]. Léčba statinem snižuje riziko velkých kardiovaskulárních (CV) příhod, včetně iktu [218–220].

Hyperlipidémie

Po vyhodnocení 26 statinových studií (95000 pacientů) se zjistilo, že se incidence iktu snížila z 3,4 na 2,7% [221] a to hlavně poklesem nefatálních iktů z 2,7 na 2,1%.

V hodnocené review byla i Heart Protection Study, která byla částečně studií sekundární prevence [222]; v této studii byl zjištěn nárůst myopatií o 1 případ na 10000 pacientů léčených za rok [222]. Neexistují důkazy, že statiny zabrání iktu u pacientů s LDL cholesterolem pod 150 mg/dl (3,9 mmol/l).

Kouření cigaret

Observační studie ukázaly, že kouření cigaret je nezávislý rizikový faktor ischemického iktu [223] u mužů i u žen [224–228]. Rovněž pasivní kuřáctví může být asociováno se zvýšením rizika iktu [229]. Metaanalýza 22 studií ukazuje, že kouření zdvojnásobuje riziko ischemického iktu [230]. Jedinci, kteří přestanou kouřit, sníží toto riziko o 50% [225].

Zřízení nekuřáckých pracovišť by vedlo ke značnému zdravotnímu a ekonomickému užítku [231].

Konzumace alkoholu

Nadměrná konzumace alkoholu (160 g/den) zvyšuje riziko ischemického iktu (RR 1,69; 95% CI 1,34–2,15) a hemoragického iktu (RR 2,18; 95% CI 1,48–3,20). Naopak mírná konzumace (<12 g/den) je spojena se snížením incidence všech iktů (RR 0,83; 95% CI 0,75–0,91) a ischemického iktu (RR 0,80; 95% CI 0,67–0,96), a průměrná mírná konzumace (12–24 g/den) se snížením incidence ischemického iktu (RR 0,72; 95% CI 0,57–0,91) [232]. Konzumace červeného vína je spojena s nejnižším rizikem ve srovnání s ostatními alkoholickými nápoji [233]. Významným prostředníkem ve vztahu mezi konzumací alkoholu a iktem se zdá být elevace TK [234].

Tělesná aktivita

V metaanalýze kohortových studií a studií případů a kontrol měli tělesně aktivní jedinci nižší riziko iktu nebo smrti než ti s nízkou fyzickou aktivitou (RR 0,73; 95% CI 0,67–0,79). Podobně měli mírně fyzicky aktivní jedinci nižší riziko iktu ve srovnání s neaktivními (RR 0,80; 95% CI 0,74–0,86) [235]. Tato asociace je částečně vysvětlována pozitivními účinky na tělesnou hmotnost, TK, sérový cholesterol a glukózovou toleranci. Fyzická aktivita ve volném čase (2–5 hod týdně) byla nezávisle asociována s menší závažností ischemického iktu při přijetí a lepším krátkodobým výsledným klinickým stavem [236].

Strava

Příjem ovoce, zeleniny a ryb

V observačních studiích byl vysoký příjem ovoce a zeleniny spojen se sníženým rizikem iktu ve srovnání s osobami s nižším příjmem (RR 0,96 za každý inkrement 2 porcí/den; 95% CI 0,93–1,00) [237]. Riziko ischemického iktu bylo nižší u lidí, kteří konzumovali ryby alespoň jednou měsíčně (RR 0,69; 95% CI 0,48–0,99) [238]. Příjem celozrnných potravin byl spojen s redukcí kardiovaskulárních chorob (OR 0,79; 95% CI 0,73–0,85), ale ne iktu [239]. Dietní příjem vápníku z mléčných produktů byl spojen s nižší mortalitou na iktus u japonské populace [240]. V další studii však nebyla zjištěna interakce mezi příjmem celkového tuku nebo cholesterolu a rizikem iktu u mužů [241]. V randomizované kontrolované studii u žen nesnížily dietní opatření incidenci koronárních příhod a iktu, i když se tak snížil celkový příjem tuků o 8,2% a zvýšila se spotřeba zeleniny, ovoce a cereálií [242].

Tělesná hmotnost

Vysoký body mass index (≥ 25) zvyšuje riziko iktu u mužů [243] a žen [244], a to zejména současným výskytem arteriální hypertenze a diabetu. Abdominální adipozita je rizikovým faktorem iktu u mužů, ale ne u žen [245]. I když snížení hmotnosti snižuje TK [246], nesnižuje riziko iktu [247].

Vitamíny

Nízký příjem vitamínu D je spojen se zvýšeným rizikem iktu [248], ale suplementace kalcia s vitamínem D nesnižuje riziko iktu [249]. Suplementace tokoferolu a beta-karotenu nesnižuje riziko iktu [250]. Metaanalýza studií se suplementací vitamínu E zjistila, že užívání vitamínu E ve vysokých dávkách (6 400 IU/den) může zvyšovat mortalitu [251].

Vysoká hladina homocysteinu je spojena se zvýšeným rizikem iktu (OR 1,19; 95% CI 1,05–1,31) [252]. V USA FDA (US Food and Drug Administration) nařídila obohacování cereálních produktů kyselinou listovou a mortality na ikty se snížila ve srovnání se zeměmi bez tohoto doporučeného obohacování [253]. Na základě metaanalýzy se prokázalo, že suplementace kyseliny listové může snížit riziko iktu (RR 0,82; 95% CI 0,68–1,00) [254]; užitek byl největší ve studiích s dlouhodobou léčbou nebo s větším účinkem na snížení homocysteinu, a v zemích, kde obilniny nebyly obohacovány kyselinou listovou.

Postmenopauzální hormonální substituční terapie

Četnost iktu u žen rychle stoupá po menopauze. Podle analýzy studie Nurses' Health Study, ve které bylo 16 let sledováno 59337 postmenopauzálních žen však byla nalezena jen slabá asociace mezi zvýšeným výskytem iktu a hormonální substituční terapií [255]. Podle studie HERS II je hormonální substituční terapie u zdravých žen spojena se zvýšeným rizikem ischemického iktu [256]. Systematická Cochrane review [257] zjistila, že hormonální substituční terapie je spojena se zvýšeným rizikem iktu (RR 1,44; 95% CI 1,10–1,89). Sekundární analýza randomizované kontrolované studie Women's Health Initiative prokázala, že riziko iktu je zvýšeno při hormonální substituční terapii jen u žen s dlouhodobým užíváním hormonů (více než 5 let; RR 1,32; 95% CI 1,12–1,56) [258, 259].

Antitrombotická terapie

Doporučení

- U žen ve věku 45 a více let, u kterých není zvýšené riziko intracerebrální hemoragie a které mají dobrou gastrointestinální toleranci, je doporučena nízká dávka acetylsalicylové kyseliny (ASA); její účinnost je ale nízká (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno, aby podávání nízké dávky ASA bylo zváženo u mužů v primární prevenci IM; nesnižuje však riziko ischemického iktu (Třída I, Úroveň A).
- Jiné antiagregační látky než ASA nejsou v primární prevenci iktu doporučeny (Třída IV, GCP).
- ASA může být doporučena pacientům s nevalvulární fibrilací síní (FS) mladším 65 let, u kterých nejsou přítomny vaskulární rizikové faktory (Třída I, Úroveň A).
- Pokud nejsou kontraindikace, je u pacientů s nevalvulární FS ve věku 65 - 75 let, u kterých nejsou přítomny vaskulární rizikové faktory, doporučena buď ASA nebo perorální antikoagulace (international normalized ratio, INR, 2,0 – 3,0) (Třída I, Úroveň A).
- Pokud nejsou kontraindikace, je u pacientů s nevalvulární FS ve věku > 75 let nebo u mladších pacientů, u kterých jsou ale přítomny rizikové faktory jako arteriální hypertenze, dysfunkce levé komory nebo DM, doporučena antikoagulace (INR 2,0 – 3,0) (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno, aby pacientům s FS, kteří nemohou užívat antikoagulancia, byla podávána ASA (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno, aby pacienti s FS, kteří mají umělou srdeční chlopeň, užívali dlouhodobě antikoagulaci s cílovou hodnotou INR závisující na typu chlopně, nikoliv však nižší než INR 2 - 3 (Třída II, Úroveň B).
- U pacientů s asymptomatickou stenózou arteria carotis interna (ACI) > 50 % je doporučena nízká dávka ASA s cílem snížení rizika jejich cévních příhod (Třída II, Úroveň B).

Osoby s nízkým rizikem

Šest velkých randomizovaných studií hodnotilo přínos acetylsalicylové kyseliny (ASA) v primární prevenci kardiovaskulárních (CV) příhod u mužů a žen (47293 na ASA, 45580

kontrol) s průměrným věkem 64,4 let [260–265]. ASA snížila výskyt koronárních příhod a CV příhod, ale ne iktu, CV mortalitu nebo mortalitu ze všech příčin [266]. U žen, ASA snížila výskyt iktu (OR 0,83; 95% CI 0,70–0,97) a ischemického iktu (OR 0,76; 95% CI 0,63–0,93) [267]. V další studii u 39876 zdravých žen ve věku 45 let nebo vyšším, ASA snížila výskyt iktu (RR 0,83; 95% CI 0,69–0,99) a ischemického iktu (RR 0,76; 95% CI 0,63–0,93) a nesignifikantně se zvýšil výskyt hemoragického iktu během 10 letého užívání ASA; nesnížila riziko fatálního nebo nefatálního IM nebo CV úmrtí [268].

V současnosti nejsou k dispozici data o užívání jiných antiagregancií v primární prevenci u osob s nízkým rizikem.

Osoby s cévními rizikovými faktory

Systematická hodnocení randomizovaných studií srovnávajících antitrombotické látky s placebem u pacientů se zvýšeným TK bez předchozího CV onemocnění ukázalo, že ASA nesnižuje výskyt iktu nebo všech CV příhod [267]. Ve studii CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), kombinace ASA a klopidogrelu byla méně účinná než samotná ASA u pacientů s více vaskulárními rizikovými faktory, ale bez ischemické příhody v anamnéze [269].

Aterom velkých tepen

Pacienti s aterosklerotickým postižením tepen mají zvýšené riziko IM, iktu a CV smrti. ASA snižuje IM u pacientů s asymptomatickým aterosklerotickým postižením karotid [270] a snižuje výskyt iktu po operaci karotid [271].

Fibrilace síní

FS je silným nezávislým rizikovým faktorem iktu. Metaanalýza randomizovaných studií s nejméně 3-měsíčním sledováním ukázala, že antiagregancia snížila výskyt iktu (RR 0,78; 95% CI 0,65–0,94) u pacientů s nevalvulární FS [272]. Warfarin (cílové INR 2,0–3,0) snižuje výskyt iktu účinněji než ASA (RR 0,36; 95% CI 0,26–0,51) [272]. Jelikož riziko iktu se u osob s FS značně liší, má se podle stratifikace rizika určit, zda mají pacienti dostávat perorální antikoagulaci, ASA nebo nic [14]. Perorální antikoagulace je efektivnější u pacientů s FS, kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů, jakými jsou předcházející systémová embolizace, věk nad 75 let, vysoký TK nebo špatná funkce levé komory [14]. Ve výše popsané metaanalýze byl absolutní nárůst významného extrakraniálního krvácení

byl nižší než absolutní redukce výskytu iktů [272]. Studie WASPO (Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) [273] a BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [274] ukázaly, že warfarin je bezpečný a účinný u starších osob. Studie ACTIVE (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) zjistila, že kombinace ASA a klopidogrelu byla méně účinná než warfarin a měla podobnou četnost krvácení [275].

Pacienti s umělou srdeční chlopní, s nebo bez FS, by měli dostávat dlouhodobou antikoagulaci s cílovým INR podle typu náhrady (bioprotetické chlopně: INR 2,0–3,0; mechanické chlopně: INR 3,0–4,0 [276]).

Karotická endarterektomie a angioplastika

Doporučení

- Karotická endarterektomie (CEA) není doporučena u asymptomatických osob s významnou karotickou stenózou (dle North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - NASCET 60 - 99%) s výjimkou těch, u kterých je vysoké riziko iktu (Třída I, Úroveň C).
- Karotická perkutánní transluminální angioplastika (PTA), se stentem nebo bez stentu, není u osob s asymptomatickou karotickou stenózou doporučena (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno, aby pacienti před a po CEA užívali ASA (Třída I, Úroveň A).

Podle studií s karotickou endarterektomií u asymptomatické karotické stenózy operace sice snižuje incidenci ipsilaterálního iktu (RR 0,47–0,54) a iktu vůbec, ale absolutní přínos je malý (přibližně 1% ročně) [277–279], zatímco četnost výskytu perioperačního iktu nebo smrti je 3%. Pro většinu osob s symptomatickou karotickou stenózou je nejlepší volbou konzervativní management; jen v centrech s četností perioperačních komplikací 3% nebo méně by se měla zvažovat operace a to u pacientů s vysokým rizikem iktu (muži se stenózou více než 80% a očekávanou dobou života více než 5 let) [277, 279]. Všechny stenózy jsou hodnoceny dle NASCET (distální stenóza) [280].

Karotická endarterektomie (CEA) je účinná u mladších pacientů a možná i u starších jedinců, ale nezdá se, že by z ní měly prospěch ženy [276]. Pacienti s uzávěrem ACI kontralaterální k operované karotidě nemají prospěch z CEA [280, 281]. Riziko

ipsilaterálního iktu vzrůstá se stupněm stenózy [281, 283]; CEA je efektivní nezávisle na stupni ipsilaterální stenózy v rozmezí 60–99% [276]. CEA není prospěšná u asymptomatických pacientů, u kterých se nepředpokládá délka života více než 5 let. ASA by neměla být u pacientů před a po CEA vysazena [283]. Pacienti po CEA by měli být sledováni lékařem, který operaci doporučil. Neexistují data z randomizovaných studií o přínosu a riziku karotické PTA ve srovnání s CEA u asymptomatických pacientů [284].

Sekundární prevence

Optimální management vaskulárních rizikových faktorů

Doporučení

- Je doporučeno, aby byl pravidelně kontrolován TK. Snižování TK je doporučeno po akutní fázi iktu, a to i u pacientů s normálními hodnotami TK (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno, aby byla pravidelně kontrolována glykémie. Je doporučeno ovlivnění DM úpravou životního stylu a individualizovanou farmakoterapií (Třída IV, GCP).
- U pacientů s DM 2, typu, kteří nevyžadují inzulín, je po iktu doporučena léčba pioglitazonem (Třída III, Úroveň B).
- U pacientů s nekardioemboligenním iktem je doporučena léčba statinem (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučen zákaz kouření cigaret (Třída III, Úroveň C).
- Je doporučen zákaz nadměrné konzumace alkoholu (Třída IV, GCP).
- Je doporučena pravidelná fyzická aktivita (Třída IV, GCP).
- Je doporučena dieta s omezením soli a nasycených tuků, bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu (Třída IV, GCP).
- Jedincům s vyšší hodnotou BMI je doporučena redukční dieta (Třída IV, Úroveň C).
- Nejsou doporučeny doplňky vitamínů – antioxidantů (Třída I, Úroveň A).
- V sekundární prevenci iktu není doporučena hormonální substituční terapie (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno, aby poruchy dýchání ve spánku jako obstrukční spánková apnoe (OSA) byly léčeny s využitím dýchání s kontinuálním pozitivním tlakem v dýchacích cestách

(continuous positive airway pressure breathing) (Třída III, Úroveň GCP).

- Je doporučeno, aby byl u pacientů s kryptogenním iktem a vysoce rizikovým patentním foramen ovale (PFO) zvažena jeho endovaskulární uzávěr (Třída IV, GCP).

Hypertenze

Metaanalýza sedmi randomizovaných kontrolovaných studií ukázala, že antihypertenzíva snižují recidivu iktu po iktu nebo TIA (RR 0,76; 95% CI 0,63–0,92) [286]. Tato analýza zahrnovala studie PATS (indapamid, diuretikum), HOPE (ramipril) a PROGRESS (perindopril, s nebo bez indapamidu) studie [287–290]. K redukci iktů dochází bez ohledu na TK a typ iktu [290]. TK by tedy měl po iktu nebo TIA být snižován a monitorován bez časového omezení. Absolutní cílová hladina a redukce TK nejsou jasné a měly by být individualizovány, ale prospěch souvisel s průměrnou redukcí asi 10/5 mm Hg, a normální hladina TK byla definována jako < 120/80 mm Hg [291]. TK by však neměl být intenzivně snižován u pacientů s podezřením na hemodynamický iktus nebo u pacientů s bilaterální karotickou stenózou. Antagonista angiotenzinového receptoru eprosartan může být účinnější než blokátor kalciového kanálu nitrendipine [292].

Diabetes Mellitus

Prospektivní, dvojitě zaslepená studie PROactive randomizovala 5238 pacientů s diabetem typu 2 a anamnézou makrovaskulárního postižení na pioglitazon nebo placebo. U pacientů s předcházejícím iktem (n = 486 ve skupině pioglitazonu, n = 498 v placebové skupině), byl trend k prospěchu pioglitazonu pro kombinovaný cíl smrt + významná vaskulární příhoda (HR 0,78; 95% CI 0,60–1,02; p = 0,067). V sekundární analýze pioglitazone snížil fatální nebo nefatální ikty (HR 0,53; 95% CI 0,34–0,85; p = 0,0085) a CV smrt, nefatální IM, nebo nefatální iktus (HR 0,72; 95% CI 0,52–1,00; p = 0,0467) [293].

Hyperlipidémie

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) snížila terapie atorvastatinem recidivu iktu (HR 0,84; 95% CI 0,71–0,99) [294], zatímco v Heart Protection Study simvastatin snížil cévní příhody u pacientů s předcházejícím iktem a snížil iktus u pacientů s jinou vaskulární nemocí (RR 0,76) [222]. Ani jedna studie nehodnotila účinnost podle subtypu iktu a SPARCL nezahrnoval pacienty s předpokládaným kardioembolickým iktem [222, 294]. Riziko hemoragického iktu bylo

v obou studiích lehce zvýšeno [222, 294]. Redukce AR dosažená statinovou terapií je nízká (NNT 112–143 za 1 rok). Vysazení statinu v akutní fázi iktu může být spojeno se zvýšeným rizikem smrti nebo závislosti [295].

Kouření cigaret

Neexistují data specifická pro sekundární prevenci. Viz 'Primární prevence'.

Strava

Nadváha

Nejsou k dispozici data specifická pro sekundární prevenci. Viz 'Primární prevence'.

Snížení hmotnosti po iktu může být prospěšné, protože snižuje TK [246].

Vitamíny

Beta karoten zvýšil riziko CV smrti v metaanalýze studií primární a sekundární prevence (RR 1,10; 95% CI 1,03–1,17) [296]. Suplementace vitamínu E není prevencí vaskulárních příhod [297]. Doplnky s antioxidanty rozpustnými v tucích mohou zvýšit mortalitu [298].

Vitamíny, které snižují homocystein (folát, B12, B6) zřejmě nesnižují recidivu iktu a mohou zvýšit vaskulární příhody [299–302], ale probíhají další studie [303].

Poruchy dýchání ve spánku

Poruchy dýchání ve spánku představují jak rizikový faktor, tak důsledek iktu a jsou spojeny s horším dlouhodobým výsledným klinickým stavem a zvýšenou dlouhodobou mortalitou iktu [304]. Více než 50% pacientů s iktem mají poruchy dýchání ve spánku, většinou ve formě obstrukční spánkové apnoe (OSA). Tyto se mohou po iktu spontánně upravit, ale mohou vyžadovat léčbu. Léčbou volby při OSA je dýchání s kontinuálním pozitivním tlakem v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP). Kyslík a další formy ventilace mohou být přínosné u jiných (např. centrálních) forem poruch dýchání ve spánku.

Foramen Ovale Patens

Kazuistiky a studie případů a kontrol ukazují asociaci mezi přítomností FOP a kryptogenním iktem jak u mladších, tak u starších pacientů s iktem [305, 306]. Dvě studie

založené na populaci ukazují stejným směrem, ale nepotvrdily signifikantní souvislost [307, 308]. U pacientů s FOP samotným je celkové riziko recidivy nízké. Ale je-li FOP v kombinaci s aneuryzmatem síňového septa, valvulou venae cavae inferioris (Eustachi) a Chiariho sítí, nebo u pacientů, kteří utrpěli více než jeden iktus, riziko recidivy může být značné [309]. U takových pacientů je proveditelný endovaskulární uzávěr FOP s nebo bez aneuryzmatu síňového septa [310] a může snížit riziko recidivy iktu ve srovnání s konzervativní léčbou [311]; randomizované klinické studie však stále chybí.

Postmenopauzální hormonální substituční terapie

Hormonální substituční terapie nechrání proti cévním příhodám a může zhoršit závažnost iktu [312].

Antitrombotická terapie

Doporučení

- Je doporučeno, aby byla pacientům podávána antitrombotická terapie (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno, aby pacientům nevyžadujícím antikoagulaci byla podávána antiagregační terapie (Třída I, Úroveň A). Má být, pokud možno, podávána kombinace ASA a dipyridamolu nebo samotný klopidogrel. Alternativně je možno použít samostatně ASA nebo triflusal (Třída I, Úroveň A).
- Kombinace ASA a klopidogrelu není u pacientů s nedávným ischemickým iktem doporučena, s výjimkou pacientů se specifickými indikacemi (např. nestabilní angina pectoris nebo non-Q IM nebo nedávný stenting); léčba má být podávána po dobu až 9 měsíců po příhodě (Třída I, Úroveň A).
- U pacientů s rozvojem iktu na antiagregační terapii je doporučeno znovu posouzení patofyziologie a rizikových faktorů (Třída IV, GCP).
- Perorální antikoagulace (INR 2,0 – 3,0) je doporučena po ischemickém iktu ve spojitosti s FS (Třída I, Úroveň A). Perorální antikoagulace není doporučena u pacientů s komorbiditami, jako jsou pády, špatná spolupráce, nekontrolovaná epilepsie nebo gastrointestinální krvácení (Třída III, Úroveň C). Vyšší věk samotný není kontraindikací perorální antikoagulace (Třída I, Úroveň A).

- Je doporučeno podávat antikoagulancia (INR 2,0 – 3,0) pacientům s kardioembolickým iktem bez spojitosti s FS, pokud je vysoké riziko jeho recidivy (Třída III, Úroveň C).
- Je doporučeno, aby antikoagulancia nebyla podávána po nekardioemboligenním ischemickém iktu s výjimkou specifických situací, jako jsou ateromy aorty, fuziformní aneuryzma bazilární tepny, cervikální arteriální disekce, PFO za přítomnosti potvrzené hluboké žilní trombózy nebo aneuryzmatu septa síní (Třída IV, GCP).
- Pokud je perorální antikoagulace kontraindikována, je doporučeno podání kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu (Třída IV, GCP).

Antiagregační terapie

Antiagregační terapie snižuje vaskulární příhody, včetně nefatálního IM, nefatálního iktu a cévní smrti u pacientů s předcházejícím iktem nebo TIA (RR 0,78; 95% CI 0,76–0,80) [313].

ASA

ASA snižuje recidivu bez ohledu na dávku (50– 1300 mg/den) [314–317], i když vysoké dávky (> 150 mg/den) zvyšují vedlejší účinky. U pacientů se symptomatickou intrakraniální aterosklerózou je ASA stejně účinná jako perorální antikoagulace a má méně komplikací [318].

Klopidogrel

Klopidogrel je mírně účinnější než ASA v prevenci cévních příhod (RR 0,91; 95% CI 0,84–0,97) [319]. Může být účinnější u vysoce rizikových pacientů (tedy s předchozím iktem, chorobou periferních tepen, symptomatickým koronárním postižením nebo diabetem) [269].

Dipyridamol

Dipyridamol snižuje recidivu iktu s účinností podobnou jako ASA [320].

Triflusal

Triflusal snižuje recidivu iktu s účinností podobnou jako ASA, ale s méně nežádoucími účinky [321].

Dipyridamol plus ASA

Kombinace ASA (38–300 mg/den) a dipyridamolu (200 mg s prodlouženým uvolňováním 2x denně) snižuje riziko cévní smrti, iktu nebo IM, ve srovnání se samotnou ASA (RR 0,82; 95% CI 0,74–0,91) [320, 322]. Dipyridamol může způsobit bolest hlavy; její incidence může být snížena postupným navyšováním dávky [323, 324].

Klopidogrel plus ASA

Ve srovnání se samotným klopidogrelem nesnížila kombinace ASA a klopidogrelu riziko ischemického iktu, IM, cévní smrti nebo rehospitalizace [325]; při této kombinaci však vzrostlo život ohrožující nebo závažné krvácení. Podobně ve studii CHARISMA kombinace ASA a klopidogrelu nesnížila riziko IM, iktu, nebo smrti z CV příčin ve srovnání se samotnou ASA [269]. U pacientů s anamnézou koronární příhody do 12 měsíců nebo koronárního stentingu snižuje kombinace klopidogrelu a ASA riziko nové vaskulární příhody [326].

Perorální antikoagulace

Perorální antikoagulace po nekardioemboligenním ischemickém iktu není lepší než ASA, ale způsobuje více krvácení [327–329]. Perorální antikoagulace (INR 2,0–3,0) snižuje riziko recidivy iktu u pacientů s nevalvulární FS (ať už permanentního, chronického nebo paroxysmálního typu) [330] a u většiny dalších kardiálních zdrojů embolů. Antikoagulace by měla být užívána dlouhodobě nebo alespoň 3 měsíce po kardioemboligenním iktu v důsledku IM [331]. Diskuse o optimálním čase zahájení perorální antikoagulace je kontroverzní. Po TIA nebo drobném iktu je možno začít ihned, ale po větším iktu s významným infarktem na neurozobrazování (např. více než 1/3 povodí ACM) by se mělo počkat několik (např. 4) týdnů. Toto rozhodnutí je však nutno individualizovat. U pacientů s FS a stabilní anginou pectoris by ASA neměla být přidávána k perorální antikoagulaci [332]. Antikoagulace může být přínosná u pacientů s ateromatem aorty [333], fuziformním aneurysmatem bazilární tepny [334] nebo cervikální disekcí [335]. Probíhající studie ARCH je srovnáním kombinace klopidogrel plus ASA s perorální antikoagulací v sekundární prevenci pacientů s aterosklerotickými pláty v oblouku aorty.

Recidiva cévní příhody na antiagregační terapii

Léčba pacientů s recidivou cévní příhody na antiagregační terapii zůstává nejasná. Měly by být hledány alternativní příčiny iktu a zvláště u těchto pacientů je mandatorní

konsistentní management rizikových faktorů. Mohou být zváženy alternativní terapeutické strategie: ponechat beze změny, změna na jiné antiagregancium, přidat další antiagregancium nebo použít perorální antikoagulaci.

Karotická endarterektomie a angioplastika

Doporučení

- CEA je doporučena u pacientů se stenózou ACI 70 – 99 % (Třída I, Úroveň A). CEA má být prováděna pouze v centrech s frekvencí peroperačních komplikací (všechny ikty a úmrtí) méně než 6 % (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno provedení CEA co nejdříve po poslední ischemické příhodě, nejlépe během 2 týdnů (Třída II, Úroveň B).
- Je doporučeno, že CEA může být indikována u některých pacientů se stenózou 50 – 69 %; nejprínosnější může být pro muže s nedávným výskytem hemisferálních symptomů (Třída III, Úroveň C). CEA u stenózy 50 – 69 % má být prováděna pouze v centrech s frekvencí peroperačních komplikací (všechny ikty a úmrtí) méně než 3 % (Třída I, Úroveň A).
- CEA není doporučena u pacientů se stenózou méně než 50 % (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno ponechat pacienty na antiagregační terapii jak před, tak i po CEA (Třída I, Úroveň A).
- Karotická PTA a/nebo stenting (CAS) jsou doporučeny jen u vybraných pacientů (Třída I, Úroveň A). Jejich použití má být omezeno jen na následující podskupiny pacientů s významnou symptomatickou stenózou karotidy: pacienti s kontraindikací CEA, lokalizací stenózy v chirurgicky nepřístupné oblasti, restenózou po předchozí CEA a poradiační stenózou (Třída IV, GCP). Pacientům má být podávána kombinace klopidogrelu a ASA ihned před a nejméně měsíc po stentingu (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno, že endovaskulární léčba může být zvážena u pacientů se symptomatickou intrakraniální stenózou (Třída IV, GPC).

Karotická endarterektomie

Hodnocení stenózy by mělo být provedeno podle kritérií NASCET. I když ECST (European

Carotid Surgery Trialists) a NASCET používají různé metody měření, je možné převést procentuální stenózu odvozenou podle jedné metody na druhou [336]. CEA snižuje riziko recidivy invalidizujícího iktu nebo smrti (RR 0,52) u pacientů s těžkou (70–99%) ipsilaterální stenózou ACI [280, 337, 338]. Pacienti s méně závažnou ipsilaterální karotickou stenózou (50–69%) mohou také mít prospěch [338]. Operace je potenciálně škodlivá u pacientů s lehkým nebo mírným stupněm stenózy (< 50%) [338].

CEA by měla být provedena co nejdříve (nejlépe během 2 týdnů) po poslední cerebrovaskulární příhodě [339]. Pro prevenci iktu je důležitý chirurgický postup; karotická cévní plastika se záplatou může snížit riziko perioperativní arteriální okluze a restenózy [340].

Starší pacienti (> 75 let) bez orgánového selhání nebo závažné kardiální dysfunkce mají z CEA prospěch [339]. Ženy s těžkou (> 70%) symptomatickou stenózou by měly podstoupit CEA, zatímco ženy s mírnější stenózou by měly být léčeny konzervativně [341]. U pacientů s amaurosis fugax, těžkou stenózou a vysoce rizikovým profilem by měla být zvážena CEA; pacientům s amaurosis fugax a málo rizikovými faktory lépe prospívá konzervativní léčba. Pacienti s lehkou až mírnou intrakraniální stenózou a těžkou extrakraniální stenózou by měli být zváženi k CEA.

Prospěch z CEA je menší u pacientů s lakunárním iktem [342]. Pacienti s leukoaraiózou mají zvýšené perioperativní riziko [343]. Uzávěr kontralaterální ACI není kontraindikací k CEA, ale představuje vyšší perioperativní riziko. Přínos endarterektomie u pacientů s téměř úplným uzávěrem karotidy je marginální.

Karotická angioplastika a stenting

K porovnání CAS a CEA v sekundární prevenci iktu bylo provedeno několik studií – viz Tabulku 9 [344–347]. Studie SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) však zahrnovala více než 70% asymptomatických pacientů a proto by neměly být užita k rozhodování o sekundární prevenci [346]. Ve studii CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) měla většina pacientů v endovaskulární skupině angioplastiku a jen 26% bylo léčeno pomocí stentu [347]. Dvě nejposlednější studie poskytly různé výsledky. Studie SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients) marginálně nepotvrdila non-inferioritu CAS ve srovnání s CEA; pro cílovou hodnotu ipsilaterální iktus nebo smrt do 30. dne, četnost příhod pro 1200 pacientů byla

6,8% pro CAS a 6,3% pro CEA (absolutní rozdíl 0,5%; 95% CI –1,9% to 2,9%; p = 0,09) [345]. Francouzská studie EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) byla předčasně ukončena po inkluzi 527 pacientů kvůli pochybnostem o bezpečnosti a nedostatečné efektivitě. RR jakéhokoliv iktu nebo smrti po CAS ve srovnání s CEA bylo 2,5 (95% CI 1,2–5,1) [344]. Aktualizovaná metaanalýza těchto studií ukázala signifikantně vyšší riziko iktu nebo smrti do 30 dnů po CAS ve srovnání s CEA (OR 1,41; 95% CI 1,07– 1,87; p = 0,016). V této analýze však byla zjištěna významná heterogenita (p = 0,035) [348]. Po uplynutí periprocedurálního období se u obou výkonů objevilo jen málo iktů (Tabulka 9).

Tabulka 9. Riziko iktu nebo úmrtí z velkých randomizovaných studií porovnávajících endovaskulární a chirurgickou terapii u pacientů s významnou stenózou karotidy (intention to treat data)

Výsledný klinický stav	Iktus nebo úmrtí za 30 dní		Iktus s těžkou invalidizací nebo úmrtí za 30 dní		Ipsilaterální iktus za 30 dní	
	CAS	CEA	CAS	CEA	CAS	CEA
Studie						
CAVATAS	25 (10,0 %)	25 (9,9 %)	16 (6,4 %)	15 (5,9 %)	6 ¹	10 ¹
SAPPHIRE	8 (4,8 %)	9 (5,4 %)	N/A	N/A	N/A	N/A
SPACE	46 (7,7 %)	38 (6,5 %)	29 (4,8 %)	23 (3,9 %)	4 (0,7 %) ²	1 (0,2 %) ²
EVA3S	25 (9,6 %)	10 (3,9 %)	9 (3,4 %)	4 (1,5 %)	2 (0,6 %) ²	1 (0,3 %) ²

CAS = karotický stenting, CEA = karotická endarterektomie, N/A = údaj není známý

¹ Průměrná doba sledování 1,95 roku. ² Až po 6 měsících.

Okluzivní choroba intrakraniálních tepen a arteria vertebralis

Extrakraniální-intrakraniální anastomóza

Anastomóza mezi arteria temporalis superficialis a a. cerebri media není prospěšná v prevenci iktu u pacientů se stenózou nebo okluzí ACM nebo ACI [349].

Stenting u stenózy intrakraniální nebo vertebrální tepny

Pacienti se symptomatickou intrakraniální stenózou $\geq 50\%$ mají vysoké riziko recidivy iktu, jak v přední, tak v zadní cirkulaci (12% po 1 roce a 15% po 2 letech – v povodí stenotické arterie) [318, 350]. Těžké stenózy ($\geq 70\%$) jsou spojeny s vyšším rizikem než mírné stenózy (50 až $< 70\%$) [350]. Po stentingu se recidiva iktu vyskytuje u 5–7% pacientů s mírnou nebo těžkou stenózou po 1 roce a u přibližně 8% po 2 letech [351, 352].

Incidence komplikací ať už po angioplastice nebo po stentingu může být až 6% [353–355]. Dosud žádná randomizovaná kontrolovaná studie nehodnotila angioplastiku, stenting nebo

jejich kombinaci u intrakraniální stenózy. Několik nerandomizovaných studií prokázalo proveditelnost a přijatelnou bezpečnost intrakraniálního stentingu, ale riziko restenózy zůstává vysoké [355, 356]. I stenting extrakraniálních segmentů vertebrální tepny je technicky proveditelný s mírným periprocedurálním rizikem, jak bylo prokázáno např. ve studii SSYLVIA; ale zvláště při odstupu je zvláště vysoká četnost restenózy [356].

Obecná léčba ischemického iktu

Doporučení

- U pacientů s přetrvávajícím významným neurologickým deficitem je doporučeno intermitentní monitorování neurologického stavu, pulzu, krevního tlaku, tělesné teploty a saturace kyslíku po dobu 72 hodin (Třída IV, GCP).
- V případě poklesu saturace O₂ pod 95 % je doporučeno podání kyslíku (Třída IV, GCP).
- U pacientů s těžkým iktem nebo s polykacími problémy je doporučeno pravidelné monitorování bilance tekutin a elektrolytů (Třída IV, GCP).
- K náhradě tekutin v průběhu prvních 24 hodin od iktu je doporučen fyziologický roztok (0,9% NaCl) (Třída IV, GCP).
- Po akutním iktu není doporučeno rutinní snižování TK (Třída IV, GCP).
- U pacientů s extrémně vysokým TK (> 220/120 mm Hg) zjištěným opakovaným měřením nebo u pacientů s těžkým srdečním selháním, disekcí aorty nebo hypertenzní encefalopatií je doporučeno opatrné snižování TK (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno vyhnout se náhlému snížení TK (Třída II, Úroveň C).
- Je doporučeno, aby nízký TK sekundárně v důsledku hypovolémie nebo ve spojitosti s neurologickým zhoršením u akutního iktu byl léčen objemovými expandéry (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno monitorování glykémie (Třída IV, GCP).
- Je doporučena léčba glykémie > 10 mmol/l (> 180 mg/dl) titrací inzulínu (Třída IV, GCP).
- Je doporučena léčba těžké hypoglykémie (< 2,8 mmol/l [< 50 mg/dl]) intravenózní dextrózou nebo infúzí 10 - 20% glukózy (Třída IV, GCP).
- Při výskytu horečky (teplota > 37,5 °C) je doporučeno okamžité pátrání po infekci (Třída IV, GCP).
- Je doporučena léčba horečky (teplota > 37,5 °C) paracetamolem a fyzikálním chlazením

(Třída III, Úroveň C).

- Antibiotická profylaxe není u imunokompetentních pacientů doporučena (Třída II, Úroveň B).

Termín 'obecná léčba' popisuje léčebné strategie s cílem stabilizovat kriticky nemocného pacienta a kontrolovat systémové problémy, které mohou narušit zotavení z iktu; management těchto problémů je ústřední součástí léčby iktu [2, 106]. Obecná léčba zahrnuje plicní a kardiální péči, management tekutin a metabolismu, kontrolu TK, prevenci a léčbu stavů jako jsou záchvaty, žilní tromboembolismus, dysfagie, aspirační pneumonie, jiné infekce nebo dekubity a příležitostně management zvýšeného intrakraniálního tlaku (ICP). Mnoho aspektů obecné léčby iktu však nebylo adekvátně hodnoceno v randomizovaných klinických studiích (RCT).

Je běžnou praxí aktivně zvládat neurologický status a vitální fyziologické funkce jako TK, pulse, saturace kyslíku, glykémie a teplota. Neurologický status může být sledován použitím validovaných neurologických škál jako je NIH Stroke Scale [104] nebo Scandinavian Stroke Scale [357]. Z randomizovaných klinických studií je málo přímých důkazů, které by ukazovaly, jak intenzivně by se mělo monitorování provádět, ale ve studiích iktových jednotek [119] bylo běžnou praxí mít minimálně 4-hodinová sledování během prvních 72 hod po iktu. Klinické studie užívající kontinuální telemetrii [358, 359] naznačují, že intenzivnější kontinuální monitoring může být prospěšný pokud jde o zlepšenou detekci komplikací a sníženou délku pobytu, ale klinické výsledky nejsou konkluzivní. V praxi je často intenzivní monitoring poskytován podskupinám pacientů, například s porušeným vědomím, progredující neurologickým deficitem nebo anamnézou kardiopulmonální choroby. Důkladné monitorování je také požadováno prvních 24 hod po trombolýze. Invazivnější monitorovací postupy, jako je centrální venózní katetr nebo ICP monitorování jsou užívány jen u vysoce selektivních skupin pacientů.

Plicní funkce a ochrana dýchacích cest

V akutní fázi iktu se normální respirace s adekvátní oxygenací krve považuje za důležitou pro záchranu ischemické mozkové tkáně. Neexistují však přesvědčivé důkazy, že rutinní podávání kyslíku při nízkém průtoku všem pacientům s akutním iktem je efektivní [360]. Identifikace a léčba hypoxie se považuje za důležitou u jedinců s rozsáhlým kmenovým nebo hemisferálním iktem, epileptickými záchvaty nebo komplikacemi jako pneumonie, srdeční selhání, embolie do plicnice (EP) nebo exacerbace chronické obstrukční plicní

nemoci. Okysličení krve je obvykle zlepšeno podáním 2–4 l kyslíku nosním vzduchovodem. Umělá plicní ventilace může být nezbytná u pacientů s těžce kompromitovanou respirační funkcí. Před zahájením ventilace je však třeba zvážit celkovou prognózu, komorbiditu a předpokládaná přání pacienta.

Kardiální péče

Srdeční arytmie, zvláště FS, jsou po iktu relativně běžné a srdeční selhání, IM a náhlá smrt jsou také uznávanými komplikacemi [361, 362]. Významná menšina pacientů s iktem vykazuje zvýšené hodnoty troponinu v krvi ukazující na poškození srdce [363]. Každý pacient s iktem by měl mít vstupní EKG. Mělo by se provádět monitorování srdeční akce jako screening FS. Standardní komponentou managementu iktu je optimalizace srdečního výdeje s udržováním TK při horní hranici normy a normální srdeční frekvence. Užití inotropních látek není běžnou praxí, ale běžně se používá terapie náhradou tekutin ke korekci hypovolémie. Nárůst srdečního výdeje může zvýšit mozkovou perfuzi. Příležitostně může být nezbytné obnovení normálního srdečního rytmu použitím léků, kardioverze nebo podpory kardiostimulátorem.

Náhrada tekutin

Mnoho pacientů s iktem je při přijetí do nemocnice dehydratováno, což je spojeno se špatným výsledným klinickým stavem [364]. I když důkazy z klinických studií jsou omezené, intravenózní podání tekutin je běžně považováno za součást obecné léčby akutního iktu, zvláště u pacientů s rizikem dehydratace v důsledku poruchy vědomí nebo polykání. Zkušenosti s managementem hyperglykémie podporují vyhýbání se dextróze v časně fázi po iktu [365]. Specializovanější náhrada tekutin s hemodilucí nezlepšila výsledný klinický stav po iktu [366].

Management TK

Monitorování a léčba TK je kontroverzní oblastí managementu iktu. Pacienti s nejvyšší a nejnižší hladinou TK v prvních 24 hod po iktu mají větší pravděpodobnost časného neurologického zhoršení a horšího výsledného klinického stavu [367]. Nízký nebo nízký-normální TK při začátku iktu je neobvyklý [368] a může být výsledkem velkého mozkového infarktu, srdečního selhání, ischemie, hypovolémie nebo sepse. TK může být obvykle zvýšen adekvátní rehydratací pomocí roztoků krystaloidů (solí); pacienti s nízkým srdečním výdejem mohou příležitostně potřebovat inotropní podporu. Klinické studie

aktivně zvyšující nízký TK u akutního iktu však poskytly nekonkluzivní výsledky.

Systematické hodnocení zahrnující množství látek ovlivňujících TK neposkytlo přesvědčivé důkazy, že aktivní management TK po akutním iktu ovlivňuje výsledný klinický stav pacientů [369]. Malé studie zkoumající zástupné (surogátní) markery mozkové perfúze, jako je SPECT ukázaly, že ani perindopril ani losartan nesnižují mozkovou perfuzi při podání v rozmezí 2–7 od nástupu iktu [370]. Několik běžících studií zkoumá otázku, zda by TK měl být při akutním iktu snižován a zda by antihypertenzní léčba měla pokračovat nebo být zastavena několik prvních dnů po iktu [371, 372]. V situaci, kdy spolehlivá data z klinických studií chybí si mnoho lékařů vypracovalo protokoly na management extrémně vysokého TK. V některých centrech je běžnou praxí začít s opatrným snižováním TK, když hodnoty přesáhnou 220 mm Hg systolického a 120 mm Hg diastolického tlaku. V mnoha centrech se však redukce TK zvažuje jen v přítomnosti těžké kardiální insuficience, akutního renálního selhání, disekce oblouku aorty nebo maligní hypertenze. U pacientů s podanou trombolýzou je běžnou praxí nedovolit nárůst TK nad 185 mm Hg.

Nemělo by se připustit použití sublingválního nifedipinu pro riziko prudkého snížení TK [373]. V Severní Americe se často používá intravenózní labetalol nebo urapadil. Někdy je doporučován nitroprusid sodný.

Management glykémie

Až u 60% pacientů s iktem bez diagnózy diabetu dochází k hyperglykémii [374, 375]. Hyperglykémie po akutním iktu je spojena s větším objemem infarktu a postižením kortexu a se špatným výsledným funkčním stavem [376–378]. Existují jen omezené důkazy, zda aktivní redukce glykémie v akutní fázi ischemického iktu zlepšuje výsledný klinický stav. Největší randomizovaná studie snižování glykémie pomocí infuze glukózy s kaliem a inzulinem [365] při srovnání se standardní intravenózní infuzí fyziologického roztoku nenašla rozdíl v mortalitě nebo výsledném funkčním stavu u pacientů s lehkou až mírnou hyperglykémií [medián 137 mg/dl (7,6 mM)]. Tento režim byl pracný a spojen s episodami hypoglykémie. V současnosti nemůže být rutinní použití infúzního inzulinového režimu u pacientů s mírnou hyperglykémií doporučeno. Je však běžnou praxí na iktových jednotkách snižovat glykémii překračující 180 mg/dl (10 mmol/l) [119]. Použití intravenózního fyziologického roztoku a vyhýbání se roztokům glukózy v prvních 24 hod po iktu je běžnou praxí a zdá se, že vede ke snížení glykémie [365].

Hypoglykémie [<50 mg/dl (2,8 mmol/l)] může napodobovat akutní ischemický infarkt a

měla by se léčit intravenózním bolusem dextrózy nebo infuzí 10–20% glukózy [379].

Management tělesné teploty

U experimentálního iktu je hypertermie spojena se zvýšenou velikostí infarktu a špatným výsledným klinickým stavem [380]. Zvýšená teplota může být centrálního původu nebo výsledkem interkurentní infekce a je spojena s horšími klinickými výsledky [381–383]. Zvýšená tělesná teplota by měla být signálem k hledání infekce a případně příslušné léčbě. Studie s antipyretickou medikací byly nekonkluzivní, ale léčba zvýšené teploty (> 37,5 °C) paracetamolem je u pacientů s iktem běžnou praxí.

Specifická léčba

Doporučení

- Intravenózní rtPA (0,9 mg/kg hmotnosti, maximálně 90 mg) s 10 % dávkou podanými bolusově a následovanými 60minutovou infuzí je doporučen během prvních 4,5 hodiny od rozvoje ischemického iktu (Třída I, Úroveň A), i když léčba mezi 3 a 4,5 hod není v současnosti zahrnuta v evropských informacích o přípravku.
- Užití multimodálních zobrazovacích kritérií může být užitečné pro selekci pacientů k trombolýze, ale není doporučeno v rutinní klinické praxi (Třída III, Úroveň C).
- Je doporučeno snížit TK před trombolýzou, pokud dosahuje hodnot 185/110 mm Hg nebo vyšších (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno, že intravenózní rtPA může být užit u pacientů s epileptickými záchvaty při rozvoji iktu, pokud má neurologický deficit vztah k akutní mozkové ischemii (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno, že intravenózní rtPA může být podán také u vybraných pacientů ve věku pod 18 a nad 80 let, i když toto použití je mimo současné evropské souhrnné údaje o přípravku (Třída III, Úroveň C).
- U akutní okluze arteria cerebri media (ACM) během 6hodinového časového okna je jako možnost volby doporučena intraarteriální léčba (Třída II, Úroveň B).
- Intraarteriální trombolýza je doporučena u vybraných pacientů s akutní okluzí bazilární artérie (Třída III, Úroveň B). Intravenózní trombolýza je u bazilární okluze akceptovanou alternativou i po 3 hodinách od rozvoje příznaků (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučeno podání ASA (úvodní dávka 160 - 325 mg) během 48 hodin po ischemickém iktu (Třída I, Úroveň A).

- Je doporučeno, aby v případě plánování nebo podání trombolytické léčby nebyla zahájena terapie ASA nebo jinými antiagregancii v průběhu prvních 24 hodin (Třída IV, GCP).
- Užití jiných antiagregancií (samostatně nebo v kombinaci) není u akutního ischemického iktu doporučeno (Třída III, Úroveň C).
- Podání inhibitorů glykoproteinu-IIb-IIIa není doporučeno (Třída I, Úroveň A).
- Časné podání nefrakcionovaného heparinu, nízkomolekulárního heparinu nebo heparinoidů není v léčbě pacientů s akutním ischemickým iktem doporučeno (Třída I, Úroveň A).
- V současné době není žádné doporučení léčby pacientů s ischemickým iktem neuroprotektivy (Třída I, Úroveň A).

Trombolytická terapie

Intravenózní rtPA

Trombolytická terapie pomocí rtPA (0,9 mg/kg tělesné hmotnosti, maximální dávka 90 mg) podané do 3 hod po nástupu iktu signifikantně zlepšuje výsledný klinický stav u pacientů s akutním ischemickým iktem [126]: NNT k dosažení příznivého výsledného klinického stavu po 3 měsících je 7. Naproti tomu studie ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) a ECASS II neprokázaly statisticky signifikantní superioritu rtPA pro primární cíle (endpoints), když byla léčba podána do 6 hod [384, 385]. Studie s rtPA, zahrnující celkem 2889 pacientů, ukázaly signifikantní redukci počtu pacientů zmírajících nebo závislých (OR 0,83; 95% CI 0,73–0,94) [386]. Sdružená analýza individuálních dat ze studií rtPA ukázala, že i v rámci 3-hodinového okna platí, že časnější léčba vede k lepšímu výsledku (0–90 min: OR 2,11; 95% CI 1,33–3,55; 90–180 min: OR 1,69; 95% CI 1,09–2,62) [387].

Nedávno publikovaná studie European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) ukázala, že intravenózní altepláza podaná mezi 3 a 4,5 hodinami (medián 3 h 59 min) po začátku symptomů signifikantně zlepšuje výsledný klinický stav u pacientů s akutním ischemickým iktem ve srovnání s placebem [Hacke 2008]; absolutní zlepšení bylo 7,2% a korigované OR příznivého výsledného klinického stavu (mRS 0-1) bylo 1,42, 1,02-1,98. Mortalita se významně nelišila (7,7% versus 8,4%), ale altepláza zvýšila riziko SICH (2,4% vs. 0,2%). Prospěch z léčby je závislý na čase. Počet léčených pacientů k získání jednoho příznivého výsledného klinického stavu navíc klesá ze dvou během prvních 90 minut přes sedm do 3 hodin a ke 14 mezi 3 a 4,5 hodinami [387; Hacke et al 2008].

Investigátoři SITS srovnali 664 pacientů s ischemickým iktem léčených mezi 3 a 4,5

hodinami jinak splňující evropská kritéria dle souhrnných údajů o přípravku (summary of the product characteristics, SPC) u 11 865 pacientů léčených do 3 hodin [Wahlgren 2008a].

V kohortě 3-4,5-hodiny byla léčba zahájena v průměru o 55 minut později po začátku symptomů. Mezi 3-4,5-hodinovou a 3-hodinovou kohortou nebyly významné rozdíly v žádném z parametrů výsledného stavu, což potvrzuje, že altepláza zůstává bezpečná při podání mezi 3 a 4,5 hodinami po začátku symptomů u pacientů s ischemickým iktem, kteří jinak splňují kritéria evropských souhrnných údajů o přípravku (SPC) [Wahlgren 2008a].

Evropské regulační agentury nedoporučují léčbu rtPA u pacientů s těžkým iktem (NIHSSS > 25), rozsáhlými známkami časné ischemie na CT, nebo při věku nad 80 let (na rozdíl od souhrnu údajů o přípravku v USA). Studie NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) však ukázala, že rozsah časných ischemických změn (použitím skóre ASPECT) nemá vliv na odpověď na léčbu v rámci 3-hodinového okna [388]. Navíc observační studie naznačují, že rtPA do 3 hod od nástupu iktu je bezpečná a efektivní i u pacientů nad 80 let [389–391], ale čeká se na další randomizovaná data. Vliv pohlaví na odpověď na léčbu rtPA není jistý [392].

Trombolytická terapie se jeví jako bezpečná a efektivní napříč různými typy nemocnic, je-li diagnóza stanovena lékařem s expertízou v oblasti iktu a CT mozku je hodnoceno zkušeným lékařem [393–395, Wahlgren 2008a]. Kdykoliv je to možné, měly by se diskutovat rizika a prospěch z rtPA s pacientem a rodinou před zahájením léčby.

TK musí být nižší než 185/110 mm Hg před a po prvních 24 hod po trombolýze. Vyžaduje se management vysokého TK [126]. Porušení protokolu je spojeno s vyšší mortalitou [396, 397].

V malé randomizované studii byl kontinuální transkraniální ultrazvuk spojen se zvýšeným výskytem časné rekanalizace po rtPA [398]; tento efekt může být facilitován podáním mikrobublin [399]. Randomizovaná klinická studie však byla nedávno zastavena bez udání důvodů.

Intravenózní rtPA může být také prospěšný u akutního ischemického iktu po 3. hodině od nástupu příznaků, ale není doporučen v rutinní klinické praxi. Použití multimodálních zobrazovacích kriterií může být užitečné pro výběr pacientů. Několik velkých observačních studií naznačuje zlepšenou bezpečnost a možná zlepšenou účinnost u pacientů léčených intravenózní rtPA po 3. hodině na základě nálezů z pokročilých zobrazovacích metod [131, 160, 400, 401]. Dostupná data ohledně neshody (mismatch), definované pomocí

multimodálního MRI nebo CT jsou však příliš omezená, aby mohla vést trombolýzu v klinické praxi (viz také kapitolu o zobrazování) [153].

Pacienti s epileptickým záchvatem na začátku iktu byli vyloučeni z trombolytických studií kvůli potenciální záměně s postiktální Toddovou parézou. Série případů naznačují, že trombolýza může být u takových pacientů použita, jsou-li důkazy pro nový ischemický iktus [389].

Post-hoc analýzy identifikovaly následující potenciální faktory spojené se zvýšeným rizikem intracerebrálních krvácivých komplikací po použití rtPA [402] :

- zvýšená glykémie
- anamnéza diabetu
- vstupní závažnost symptomů
- pokročilý věk
- delší čas do léčby
- předchozí užívání ASA
- anamnéza městnavého srdečního selhání
- nízká aktivita inhibitoru aktivátoru plasminogenu
- porušení protokolu NINDS.

Žádný z těchto faktorů však nezvrátil celkový přínos rtPA.

Jiná intravenózní trombolytika

Intravenózní streptokináza byla spojena s nepřijatelným rizikem krvácení a smrti [403, 404]. Intravenózní desmotepláza podaná 3–9 hod po akutním ischemickém iktu u pacientů vybraných na základě perfúzně-difúzního mismatch-e byla spojena s vyšší frekvencí reperfuse a lepším výsledným klinickým stavem ve srovnání s placebem ve dvou malých RCT [405, 406]. Tyto nálezy nebyly potvrzeny ve studii fáze III DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke)-II, ale tato látka bude dále hodnocena.

Intraarteriální a kombinovaná (iv+ia) trombolýza

Intraarteriální trombolytická léčba proximálního uzávěru ACM použitím pro-urokinázy (PUK) do 6 hod byla signifikantně spojena s lepším výsledným klinickým stavem ve studii PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154]. Další menší RCT s PUK (PROACT I) nebo urokinázou (MELT) a metaanalýza studií PROACT I, PROACT II a MELT ukazují prospěšnost intraarteriální trombolytické terapie u pacientů s proximálním

uzávěrem ACM [407]. PUK není dostupná a intraarteriální trombolýza s tPA není podpořena RCT, ale existují observační data a nerandomizovaná srovnání [155, 408].

Randomizovaná studie srovnávající standardní intravenózní rtPA s kombinací intravenózního a intraarteriálního podání (IMS3) byla zahájena [409].

Intraarteriální léčba akutní bazilární okluze urokinázou nebo rtPA je k dispozici více než 20 let, ale nebyla zkoušena v RCT s adekvátní statistickou silou [410], i když v observační studii byly získány povzbudivé výsledky [411, 412]. Při analýze rozdílů mezi intravenózní nebo intraarteriální trombolýzou bazilární okluze nebyl nalezen signifikantní rozdíl [413].

Intraarteriální rekanalizační terapie

Ve studii MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) byl posuzován katetr speciálně upravený pro extrakci trombů z intrakraniálních tepen. Rekanalizace bylo dosaženo ve 48% (68/141) pacientů, u kterých byl katetr použit do 8 hod od nástupu příznaků iktu [414]. Pro rekanalizační zařízení neexistují RCT s daty o výsledném klinickém stavu.

Antiagregační terapie

Výsledky dvou velkých randomizovaných nezaslepených intervenčních studií ukazují, že ASA je bezpečná a efektivní, je-li zahájena do 48 hod po iktu [415, 416]. V absolutních číslech užití ASA přináší navíc 13 živých a nepostižených na každých 1000 léčených pacientů. Léčba dále zvýšila šance na kompletní uzdravu z iktu (OR 1,06; 95% CI 1,01–1,11): 10 dalších pacientů dosáhlo úplné uzdravy na každých 1000 léčených pacientů. Antiagregační terapie byla spojena s malým, ale zřejmým navýšením o dvě symptomatická intrakraniální krvácení na každých 1000 léčených pacientů, ale toto bylo více než vyváženo snížením počtu recidiv ischemického iktu o sedm a zhruba o jednu plicní embolii na každých 1000 léčených pacientů.

Randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ukázala, že ASA (325 mg), podaná jednou denně po 5 následujících dní se začátkem do 48 hod od nástupu iktu nesnižuje signifikantně progresi iktu ve srovnání s placebem (RR 0,95; 95% CI 0,62–1,45) u pacientů s nekompletní parézou [417].

Použití klopidogrelu, dipyridamolu nebo kombinací orálních antiagregancií u akutního ischemického iktu nebylo hodnoceno.

Ve dvojitě zaslepené studii fáze II dosáhl inhibitor glykoproteinu-IIb-IIIa abciximab nesignifikantního nárůstu v příznivých kategoriích výsledného klinického stavu, měřených modifikovanou Rankinovou škálou (mRS) za 3 měsíce, ve srovnání s placebem (OR 1,20; 95% CI 0,84–1,70) [418]. Studie fáze III hodnotící bezpečnost a účinnost abciximabu byla předčasně ukončena po zapojení 808 pacientů kvůli zvýšené frekvenci symptomatického nebo fatálního intrakraniálního krvácení s abciximabem ve srovnání s placebem (5,5 vs. 0,5%; $p = 0,002$). Tato studie také neprokázala zlepšení výsledného klinického stavu při léčbě abciximabem [419].

Časná antikoagulace

Subkutánní NFH v malých nebo středních dávkách [415], nadroparin [420, 421], certoparin [422], tinzaparin [423], dalteparin [424] a intravenózní danaparoid [425] neprokázaly celkový prospěch antikoagulace zahájené do 24–48 hod od nástupu iktu. Zlepšení výsledného klinického stavu nebo snížení počtu recidiv iktu byly většinou vyváženy zvýšeným počtem krvácivých komplikací. V metaanalýze 22 studií byla antikoagulační terapie spojena s poklesem přibližně devíti recidiv ischemického iktu na 1000 léčených pacientů (OR 0,76; 95% CI 0,65–0,88), a s nárůstem o přibližně devět symptomatických intrakraniálních hemoragií na 1000 léčených pacientů (OR 2,52; 95% CI 1,92–3,30) [426]. Kvalita studií se však značně lišila. Zkoušenými antikoagulancii byly standardní NFH, nízkomolekulární hepariny, heparinoidy, perorální antikoagulancia a inhibitory trombinu.

Několik klinických studií hodnotilo poměr riziko-prospěch velmi časného podání NFH u akutního ischemického iktu. V jedné studii pacienti s nelakunárním iktem antikoagulovaní do 3 hod měli větší nezávislost (38,9 vs. 28,6%; $p = 0,025$), méně úmrtí (16,8 vs. 21,9%; $p = 0,189$) ale více symptomatických mozkových hemoragií (6,2 vs. 1,4%; $p = 0,008$) [427]. Ve studii RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage), pacienti s přiděleným NFH měli méně časných recidiv iktu a podobnou incidenci vážných hemoragických příhod ve srovnání s pacienty, kteří dostali ASA [428]. Ve skupině s NFH bylo ischemické nebo hemoragické zhoršení spojeno s neadekvátní plasmatickou hladinou NFH. Vzhledem k těmto nálezům je přínos NFH podaného krátce po začátku symptomů stále diskutován [429, 430].

RCT nezjistily významný přínos heparinu u žádného subtypu iktu. Metaanalýza omezená na pacienty s akutním kardioembolickým iktem ukázala, že antikoagulancia podaná do 48 hod od nástupu klinických obtíží byla spojena s nesignifikantním snížením počtu recidiv

ischemického iktu, ale ne s podstatnou redukcí počtu úmrtí nebo invalidity [431]. Přes tento nedostatek důkazů někteří experti doporučují heparin v plné dávce u vybraných pacientů, např. u kardiálních zdrojů embolizace s vysokým rizikem reemolizace, arteriální disekcí nebo hemodynamicky významnou arteriální stenózou před operací. Kontraindikace léčby heparinem zahrnují velké infarkty (např. více než 50% povodí ACM), nekontrolovatelnou arteriální hypertenzi a pokročilé mikrovaskulární změny v mozku.

Neuroprotektce

Žádný neuroprotektční program neprokázal zlepšený výsledný klinický stav dle svého primárního cíle (endpoint). Nedávné RCT s látkou zachycující volné radikály NXY-059 [432] a magnesium sulfátem [433] vyšly negativně. Randomizovaná placebem-kontrolovaná studie fáze III s podáváním intravenózní rtPA následovaným antioxidační terapií kyselinou močovou probíhá, v návaznosti na bezpečnou studii fáze II [434]. Metaanalýza naznačuje mírný přínos citocholinu [435]; klinická studie s touto látkou probíhá.

Mozkový edém a zvýšený intrakraniální tlak

Doporučení

- Chirurgická dekompresní terapie během 48 hodin po rozvoji symptomů je doporučena u pacientů ve věku do 60 let s rozvíjejícím se maligním infarktem ACM (Třída I, Úroveň A).
- Osmotická terapie může být užita v léčbě zvýšeného intrakraniálního tlaku před léčbou chirurgickou, pokud je tato zvažována (Třída III, Úroveň C).
- Stran užití hypotermie u pacientů s maligním vývojem mozkového infarktu nejsou dána žádná doporučení (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno, aby při léčbě velkých cerebelárních infarktů s kompresí mozkového kmene bylo zváženo užití ventrikulostomie nebo chirurgické dekomprese (Třída III, Úroveň C).

Expanzivně se chovající mozkový edém je hlavní příčinou časně deteriorace a smrti u pacientů s velkými supratentoriálními infarkty. Život ohrožující mozkový edém se obvykle rozvine mezi 2. a 5. dnem po nástupu iktu, ale až u třetiny pacientů může dojít k neurologickému zhoršení do 24 hod po nástupu příznaků [436, 437].

Konzervativní terapie

Konzervativní terapie u pacientů s velkými expanzivně se chovajícím infarkty a mozkovým edémem je založena většinou na observačních datech. Základní management zahrnuje polohování hlavy se zvednutím až do 30°, vyhýbání se škodlivým stimulům, tlumení bolesti, přiměřenou oxygenaci a normalizaci tělesné teploty. Je-li k dispozici monitorování intrakraniálního tlaku (ICP), měl by se mozkový perfúzní tlak udržovat nad 70 mm Hg [438]. Intravenózní glycerol (4 × 250 ml 10% glycerolu během 30–60 min) nebo manitol (25–50 g každých 3–6 hod) jsou konzervativní léčbou první volby, pokud nastanou klinické nebo radiologické známky expanzivního edému [439, 440]. Intravenózní hypertonické roztoky solí jsou pravděpodobně podobně účinné [441]. Při náhradě tekutin je třeba se vyhnout hypotonickým a glukózu obsahujícím roztokům. Dexametazon a kortikosteroidy nejsou užitečné [442]. Thiopental podaný jako bolus může rychle a signifikantně snížit ICP a může být použit k léčbě akutních krizí. Léčba barbituráty vyžaduje monitorování ICP a EEG a pozorné hemodynamické monitorování, jelikož může dojít k významným poklesům TK.

Hypotermie

Mírná hypotermie (tedy teplota mozku mezi 32–33 °C) snižuje mortalitu u pacientů s těžkými ACM infarkty, ale může způsobit vážné nežádoucí účinky včetně recidivujících ICP krizí během opětovného zahřívání [443, 444]. V malé RCT, mírná hypotermie (35 °C) přidaná k dekompresní operaci vedla k mírně lepšímu výslednému klinickému stavu než dekompresní operace samotná ($p = 0,08$) [445].

Chirurgická dekompresní kraniotomie

Maligní ACM infarkt

Sdružená analýza 93 pacientů zahrnutých ve studiích DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant ACM infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the ACM), a HAMLET (hemicraniectomy after ACM infarction with life-threatening edema trial) ukázala, že ve srovnání s kontrolní skupinou mělo po 1 roce více pacientů ve skupině dekompresní kraniektomie skóre mRS ≤ 4 nebo mRS ≤ 3 , a více jich přežilo (NNTs 2, 4 a 2) [446, 447]. Nedošlo k nárůstu procenta pacientů, kteří přežili operaci ve vegetativním stavu (mRS 5). Vstupní kritéria pro tuto kombinovanou analýzu byla věk 18–60 let, NIHSS >15 , pokles úrovně vědomí na hodnotu

1 nebo větší v položce 1a NIHSS, známky infarktu na CT v 50% nebo více z povodí ACM nebo $>145 \text{ cm}^3$ na DWI a zařazení <45 hod po začátku (operace <48 hod). Sledování přežití a funkčního stavu po více než 1 roce v současnosti probíhá ve studiích DECIMAL a DESTINY [447].

Systematické hodnocení 12 observačních retrospektivních studií zjistilo, že věk nad 50 let je prediktorem špatného výsledného klinického stavu. Časování operace, strana infarktu, klinické známky herniace před operací a postižení jiných cévních povodí neovlivnily významně výsledný klinický stav [448].

Mozečkový infarkt

Ventrikulostomie a chirurgická dekomprese jsou považovány za léčbu volby expanzivně se chovajících mozečkových infarktů, i když chybí RCT. Stejně jako u expanzivních supratentoriálních infarktů by operace měla být provedena dříve, než jsou přítomny známky herniace. Prognóza přeživších může být velmi dobrá, i u pacientů, kteří byli před operací v komatu.

Prevence a léčba komplikací

Doporučení

- Infekce by u pacientů s ischemickým iktem měly být léčeny vhodnými antibiotiky (Třída IV, GCP).
- Profylaktické podávání antibiotik není doporučeno, levofloxacin může být u pacientů s ischemickým iktem škodlivý (Třída II, Úroveň B).
- K redukci incidence venózního tromboembolizmu jsou doporučeny časná rehydratace a kompresní punčochy (Třída IV, GCP).
- Je doporučena časná mobilizace k prevenci komplikací, jako jsou aspirační pneumonie, hluboká žilní trombóza a dekubity (Třída IV, GCP).
- Je doporučeno zvážení podávání nízké dávky heparinu subkutánně nebo nízkomolekulárního heparinu u pacientů s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy a plicního embolizmu (Třída I, Úroveň A).
- K prevenci opakování epileptických záchvatů po iktu je doporučeno podávání antiepileptik (Třída I, Úroveň A). Profylaktické podávání antiepileptik pacientům s nedávným iktem, u kterých nedošlo k rozvoji epileptických záchvatů, není doporučeno (Třída IV, GCP).
- U každého pacienta s iktem je doporučeno zhodnocení rizika pádů (Třída IV, GCP).

- U pacientů po iktu s rizikem pádů je doporučeno doplňkové podávání kalcia / vitamínu D (Třída II, Úroveň B).
- Bisfosfonáty (alendronát, etidronát a risedronát) jsou doporučeny u žen s předchozími frakturami (Třída II, Úroveň B).
- U pacientů s močovou inkontinencí jsou doporučeny vyšetření a léčba specialistou (Třída III, Úroveň C).
- Je doporučeno sledování polykacích problémů, ale nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení specifického léčebného postupu (Třída III, GCP).
- Perorální dietní doplňky jsou doporučeny jen pacientům s malnutricí bez dysfagie (Třída II, Úroveň B).
- U pacientů s iktem s poruchou polykání je doporučeno časně (během 48 hodin) zahájení výživy nazogastrickou sondou (Třída II, Úroveň B).
- U pacientů s iktem v prvních 2 týdnech není doporučeno zvažovat výživu perkutánní enterální gastrostomií (Třída II, Úroveň B).

Aspirace a pneumonie

Bakteriální pneumonie je jednou z nejdůležitějších komplikací u pacientů s iktem [449] a je způsobena hlavně aspirací [450]. K aspiraci často dochází u pacientů s porušeným vědomím a s poruchami polykání. Podávání potravy a tekutin ústy by mělo být zastaveno, dokud pacient neprokázal neporušenou schopnost polykání malého množství vody a zachovalé odkašlání na příkaz. Krmení pomocí NGS nebo PEG může být prevencí aspirační pneumonie, i když reflux tekuté stravy, hypostáza, snížené odkašlávání a imobilizace toto riziko zvyšují. Prevencí aspirační pneumonie mohou být časté změny polohy pacienta na lůžku v rámci dechové fyzioterapie. Centrálně ovlivněný imunosupresivní stav přispívá k infekcím po iktu [451, 452]. Profylaktické podání levofloxacinu (500 mg/100 ml/den po 3 dny) není lepší než optimální péče směřující k prevenci infekce u pacientů s aseptickým akutním iktem a bylo negativně korelováno s výsledným klinickým stavem 90. den (OR 0,19; 95% CI 0,04 až 0,87; p = 0,03) [453].

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie

Obecně je přijímáno, že riziko hluboké žilní trombózy a embolie plicnice (EP) může být sníženo časnou rehydratací a časnou mobilizací. I když jsou kompresní punčochy účinné v prevenci žilního tromboembolismu u chirurgických pacientů, jejich účinnost po iktu není

prokázána [454]. U pacientů s iktem snížily nízké dávky nízkomolekulárního heparinu incidenci jak HŽT (OR 0,34; 95% CI 0,19–0,59), tak EP (OR 0,36; 95% CI 0,15–0,87), bez zvýšení rizika intracerebrálního (OR 1,39; 95% CI 0,53–3,67) nebo extracerebrálního krvácení (OR 1,44; 95% CI 0,13–16), NNT: 7 pro HŽT a 38 pro EP, zatímco nízká dávka NFH snížila riziko trombózy (OR 0,17; 95% CI 0,11–0,26), ale neměla vliv na EP (OR 0,83, 95% CI 0,53–1,31); riziko ICH nebylo statisticky signifikantně zvýšeno (OR 1,67; 95% CI 0,97–2,87) [455]. Profylaxe podáním nízké dávky heparinu subkutánně (5,000 IU dvakrát denně) nebo nízkomolekulárního heparinu je indikována u pacientů s vysokým rizikem HŽT nebo EP (např. v důsledku imobilizace, obezity, diabetu, předchozího iktu) [456, 457].

Dekubity

U pacientů s vysokým rizikem rozvoje dekubitů jsou přiměřenou preventivní strategií použití podpurných povrchů, časté změny polohy, optimalizace nutričního stavu a zvlhčování kůže nad sakrem [458]. Kůže inkontinentních pacientů musí být udržována suchá. Pro pacienty s obzvláště vysokým rizikem by měl být použit vzduchem nebo kapalinou naplněný matracový systém.

Epileptické záchvaty

V akutní fázi ischemického iktu může dojít k parciálním nebo sekundárně generalizovaným epileptickým záchvatům. Měla by se použít standardní antiepileptická medikace založená na obecných principech léčby epileptických záchvatů. Neexistují důkazy, že primární profylaktická antikonvulzivní léčba je prospěšná.

Agitovanost

Agitovanost a zmatenost mohou být důsledkem akutního iktu, ale mohou také vyplývat z komplikací jako je horečka, ztráta plazmatického objemu nebo infekce. Adekvátní léčba primární příčiny musí předcházet jakémukoliv typu sedace nebo antipsychotické medikace.

Pády

Pády jsou po iktu běžné (až u 25%) v akutní fázi [459], během rehabilitace za hospitalizace [460] i v chronické fázi [461]. Pravděpodobné rizikové faktory pádů u pacientů po iktu [462] zahrnují kognitivní poruchu, depresi, polypragmázii a poruchu čítí

[463, 464]. V podmínkách běžné rehabilitace byla úspěšná multidisciplinární sestava k prevenci pádů, která se zaměřila na osobní faktory a prostředí [465, 466]. Incidence vážného úrazu je 5% [459], včetně zlomenin krčku (které jsou čtyřikrát častější než u věkově vázaných kontrol [467]), spojená se špatným výsledným klinickým stavem [468]. Cvičení [469], suplementace kalcia [470] a bisfosfonáty [471] zlepšují odolnost kostí a snižují výskyt fraktur u pacientů s iktem. Chrániče kyčle mohou snížit incidenci zlomenin u vysoce rizikových skupin v ústavní péči, ale důkazy pro jejich použití doma jsou méně přesvědčivé [472].

Infekce močového traktu a inkontinence

Většina nozokomiálních infekcí močového traktu je spojena s použitím permanentních katetrů [473, 474]. Nebylo prokázáno, že intermitentní katetrizace snižuje riziko infekce. Při diagnóze močové infekce by měla být zvolena přiměřená antibiotika: k zabránění rozvoje bakteriální rezistence je třeba se vyhnout profylaktickému použití antibiotik.

Močová inkontinence je po iktu běžná, zvláště u pacientů starších, více postižených a s kognitivní poruchou [475]. Nedávné odhady ukazují prevalenci v populaci s akutním iktem 40–60%, z nichž 25% jsou stále inkontinentní při propuštění a 15% zůstává inkontinentní po 1 roce [476]. Močová inkontinence je silným prediktorem špatného výsledného funkčního stavu, i po korekci na věk a funkční status [477]. Data z dostupných studií však nepostačují k návodu, jak pečovat o kontinenci dospělých po iktu [474, 478]. Existují však doklady, že profesionální přístup skrze strukturované posouzení, management péče a ošetřovatelství se specializací na zvládání inkontinence mohou snížit močovou inkontinenci a související obtíže po iktu. Strukturované posouzení a fyzikální terapie prokazatelně snižují frekvenci kontinence jak u hospitalizovaných, tak ambulantních pacientů [474, 476]. Studie intervencí jsou však nedostatečného počtu a kvality, aby bylo možno učinit nějaká doporučení [478].

Dysfagie a podávání výživy sondou

Orofaryngeální dysfagie nastává až u 50% pacientů s jednostranným hemiplegickým iktem [479]. Prevalence dysfagie je nejvyšší v akutní fázi iktu, a klesá k přibližně 15% za 3 měsíce [480]. Dysfagie je spojena s vyšší incidencí interních komplikací a zvýšenou celkovou mortalitou [479].

Zastavení nebo omezení orálního příjmu může zhoršit katabolický stav, který může být

spojen s akutním onemocněním jako je iktus. Odhady incidence malnutrice kolísají mezi od 7–15% při přijetí [481, 482] a 22– 35% ve 2 týdnech [483]. Mezi pacienty vyžadujícími prodlouženou rehabilitaci může prevalence malnutrice dosáhnout až 50% [484]. Malnutrice předpovídá špatný výsledný funkční stav [485] a zvýšenou mortalitu [486, 487]. Rutinní suplementace pro všechny pacienty s akutním iktem nezlepšila výsledný klinický stav ani nesnížila komplikace [488]. Pro zacílení suplementace na pacienty s iktem a vysokým rizikem malnutrice neexistují studie s adekvátní statistickou silou.

Pro pacienty s trvající dysfagií zahrnují možnosti enterální výživy krmení pomocí NGS nebo PEG. Studie časně (medián 48 hod po iktu) versus odložené (1 týden) výživy pomocí NGS nezjistily prospěch z časného zavedení, i když v této skupině existoval trend k méně úmrtím [488]. V související studii zkoumající krmení pomocí PEG a NGS po 30 dní nebyla PEG lepší než NGS a ve skutečnosti byla potenciálně škodlivá [488]. Krmení přes PEG bylo také studováno u déletrvající dysfagie. Dvě studie srovnávající krmení pomocí PEG a NGS našly trend k zlepšení nutrice při krmení pomocí PEG, který nedosáhl statistické významnosti [489, 490]. Studie, které hodnotily kvalitu života nezjistily její zlepšení při krmení pomocí PEG [491, 492].

Rehabilitace

I při optimální péči iktové jednotky včetně trombolýzy se méně než jedna třetina pacientů plně zotaví z iktu [387]. Cílem rehabilitace je umožnit lidem s invaliditou dosáhnout a udržet optimum fyzických, intelektuálních, psychologických a sociálních funkcí [493]. Cíle rehabilitace se mohou měnit od iniciálního vstupu zaměřeného na minimalizaci deficitu ke komplexnějším intervencím směřovaným k povzbuzení aktivního zapojení do života.

Organizace rehabilitace

Doporučení

- U pacientů s akutním iktem je doporučeno přijetí na iktovou jednotku k zajištění koordinované multidisciplinární rehabilitace (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno časně zahájení rehabilitace (Třída III, Úroveň C).
- Je doporučeno, aby časně propuštění z iktové jednotky bylo realizováno u klinicky stabilních pacientů s lehkým nebo středním deficitem, pokud je možno zajistit v místě rehabilitaci prostřednictvím multidisciplinárního týmu se zkušenostmi s ikty (Třída I, Úroveň

A).

- Je doporučeno pokračovat v rehabilitaci po propuštění během prvního roku po iktu (Třída II, Úroveň A).
- Je doporučeno prodloužit trvání a zvýšit intenzitu rehabilitace (Třída II, Úroveň B).

Klíčovou charakteristikou iktových jednotek je rehabilitace poskytovaná specializovaným multidisciplinárním týmem [494]. Studie Stroke Unit Trialists' Collaboration [61] prokázala zlepšení přežití a výsledného funkčního stavu u pacientů léčených na specializovaném iktovém oddělení a existuje také dlouhodobý funkční prospěch z péče specializované iktové jednotky; sledování po 5 a 10 letech ukázalo trvalou účinnost ve srovnání s kontrolami [495, 496]. Finanční a sociální dopady prodloužené hospitalizace vedly k zvýšenému zájmu o služby napomáhající časnému návratu domů. Multidisciplinární tým pro podporu časného propuštění s iktovou expertízou, který zahrnuje (alespoň) sesterskou péči, fyzioterapii a ergoterapii, může významně snížit počet dní na lůžku u vybraných pacientů s iktem [497], kteří mají na začátku lehké nebo střední postižení [498]. Jsou však zapotřebí služby zaměřené na propuštění: mortalita podstatně narostla, když byli pacienti propuštěni časně jen se základní podporou [499].

Metaanalýza ukázala, že pokračování rehabilitace po propuštění během prvního roku po iktu snižuje riziko zhoršení funkce a zlepšuje aktivity denního života (activities of daily living, ADL) [500]. Intervence zahrnovaly ergoterapii, fyzioterapii a multidisciplinární týmy a proto nelze učinit definitivní prohlášení ohledně optimálního způsobu poskytování služeb.

Časování, trvání a intenzita rehabilitace

Optimální časování rehabilitace není jasné. Zastánci časně terapie citují důkazy z funkčního neurozobrazování [501] a studií na zvířatech [502, 503], které definují peri-iktální období jako kritický čas k zahájení rehabilitace. Časně zahájení rehabilitace je klíčovou složkou péče iktových jednotek [61], ale konsensus v definici 'časně terapie' chybí. Studie srovnávající 'časné' a 'pozdní' zahájení rehabilitace zjistily zlepšenou prognózu, když byla terapie zahájena do 20–30 dní [504, 505]. Mnoho bezprostředních komplikací iktu (HŽT, kožní defekty, tvorba kontraktur, zácpa a hypostatická pneumonie) mají vztah k imobilitě [506] a mobilizace je tedy základní složkou časně rehabilitace. Optimální načasování zahájení mobilizace není jasné, ale mobilizace již během prvních několika dní se zdá být dobře snášena [507]. Předběžné výsledky z probíhající studie

rehabilitace během 24 hod AVERT naznačují, že okamžitá fyzioterapie je dobře snášená bez nárůstu nežádoucích událostí [508].

Existuje jen málo studií rehabilitace po více než roce od akutní příhody a data nejsou konkluzivní, aby bylo možno učinit doporučení stran rehabilitace v této fázi [509].

Větší intenzita rehabilitace, zvláště čas strávený prací na ADL, je spojen se zlepšením funkčních výsledků [510, 511]. Systematické hodnocení rehabilitačních terapií pro zlepšení funkce horní končetiny také ukazuje vztah mezi dávkou a odpovědí, i když heterogenita zahrnutých studií brání formálnímu měření velikosti účinku [512]. Největší prospěch byl pozorován ve studiích cvičení dolních končetin a obecném nácviku ADL.

Organizace a 'kvalita' péče mohou být důležitější než absolutní počet hodin terapie [513]. Ve srovnání mezi specializovaným iktovým multidisciplinárním týmem a obvyklou rehabilitací na běžném oddělení, specializovaný tým dosáhl lepších výsledků se signifikantně méně hodinami terapie [514].

Prvky rehabilitace

Doporučení

- Je doporučena fyzioterapie, ale optimální způsob jejího zajištění není znám (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučena pracovní terapie, ale optimální způsob jejího zajištění není znám (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno posouzení poruchy komunikace, ale nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení specifického léčebného postupu (Třída III, GCP).
- Je doporučeno poskytnutí informací pacientům a opatrovníkům, ale využití služeb iktové kontaktní skupiny pro všechny pacienty není podpořeno důkazy (Třída II, Úroveň B).
- Je doporučeno zvážit rehabilitaci u všech pacientů s iktem, ale existují jen omezená data o zajištění vhodné léčby pacientům s nejtěžším postižením (Třída II, Úroveň B).
- Posouzení kognitivního deficitu se jeví žádoucí, ale nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení specifického léčebného postupu (Třída I, Úroveň A).
- Je doporučeno sledovat u pacientů během hospitalizace i po propuštění výskyt deprese (Třída IV, Úroveň B).
- Ke zlepšení nálady je doporučena medikamentózní terapie i nemedikamentózní postupy (Třída I, Úroveň A).

- K léčbě emoční lability po iktu má být zvážena medikamentózní terapie (Třída II, Úroveň B).
- U vybraných pacientů jsou k léčbě neuropatické bolesti po iktu doporučena tricyklická antidepresiva nebo antiepileptika (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučeno zvážení léčby spasticity po iktu botulotoxinem, ale funkční přínos je nejistý (Třída III, Úroveň B).

Výsledky studií iktových jednotek upřednostňují koordinované multidisciplinární týmy personálu s expertízou v iktové péči [515]. Složení těchto týmů není formálně předepsáno, ale obvykle zahrnuje iktové lékaře, sesterský personál, fyzioterapeuty, ergoterapeuty a logopedy.

Fyzioterapie

Neexistuje jasně lepší model fyzioterapie pro rehabilitaci po iktu [516, 517], ale existují určité důkazy pro podporu specifických intervencí. Několik sledování ukázalo, že síla může být zlepšena v závislosti na dávce fyzioterapie, bez nárůstu spasticity [512]. Funkční elektrická stimulace může zvýšit sílu, ale efekt na klinicky relevantní parametry výsledného stavu je nejistý [518]. Systematické hodnocení neprokázalo efektivnost tréninku na běžícím pásu ke zlepšení chůze [519]. Elektromechanický nácvik chůze v kombinaci s fyzioterapií může být efektivnější než samotná fyzioterapie [520]. Existují omezená data pro podporu širokého užití ortéz a pomůcek [521].

Kardiovaskulární zdatnost se může během rekonvalescence po iktu zhoršit. Tato ztráta tělesné zdatnosti brání aktivní rehabilitaci a je rizikovým faktorem pro další příhody [522]. Metaanalýza ukázala, že aerobní trénink může zlepšit schopnost cvičení u jedinců s lehkým až středním motorickým deficitem po iktu [469].

Omezením-navozená pohybová terapie (Constraint-induced movement therapy) zahrnuje intenzivní úkolově-orientované cvičení paretické končetiny s omezením neparetické končetiny. Studie EXCITE oznámila pozitivní výsledky s touto metodou 3–9 měsíců po iktu ve skupině interně stabilních pacientů po iktu, u nichž jistý efekt na pohyb horní končetiny trval i po 1 roce [523].

Ergoterapie

Systematické hodnocení devíti studií srovnávajících na ergoterapii založenou léčbu ADL

s obvyklou péčí ukázalo zlepšení výsledného funkčního stavu ve skupině aktivní intervence [524]. Data neopравňují k závěrům ohledně optimálního způsobu poskytování ergoterapie.

Metaanalýza studií ambulantní ergoterapie našla zlepšení výkonu na parametrech ADL. Největší účinky byly pozorovány u starších pacientů užitím cílených intervencí [525]. Specifické ergoterapeutické postupy založené na aktivitách volného času nevedly ke zlepšení ADL. Studie poskytování ergoterapeutických intervencí u pacientů žijících po iktu v domácnosti zjistily mírné funkční zhoršení v skupině aktivní intervence [526]. Žádná data kontrolovaných studií nepopisují efektivitu ergoterapie po více než 1 roce od iktu.

Logopedie

Logopedie může optimalizovat bezpečné polykání a může napomoci komunikaci. Dvě studie formální logopedie u dysfagie nezjistily signifikantní rozdíl proti obvyklé péči [527]. Studie srovnávající prosté psané instrukce s odstupňovanou logopedickou intervencí u dysfagie nezjistila rozdíl ve výsledném klinickém stavu mezi skupinami [528]. Afázie a dyzartrie jsou běžnými symptomy po iktu a mají dopad na kvalitu života [529]. Systematické hodnocení logopedie z důvodu dyzartrie u neprogredujícího poškození mozku (iktus a mozkové poranění) nezajistilo dostatečné důkazy o jejím prospěchu [530]. Podobně systematické hodnocení logopedie z důvodu afázie [531] skončilo nedostatkem důkazů dostatečné kvality, aby bylo možno doporučit formální nebo neformální intervence. Studie zahrnuté v tomto hodnocení probíhaly v ambulantní péči a měly průměrný čas k zahájení terapie 3 měsíce: jsou málo informativní pro akutní rehabilitaci za hospitalizace. Dvě související metaanalýzy studií se slabším designem došly k závěru, že zlepšení řeči je větší, je-li logopedie zahájena časně [532, 533]. Existují omezené důkazy na podporu možného použití modifikované omezením- navozené terapie u pacientů s afázií [534, 535].

Iktová kontaktní skupina a poskytování informací

Nedávné systematické hodnocení srovnávající specializovanou iktovou kontaktní skupinu s obvyklou péčí nenašlo důkazy zlepšení ADL, subjektivního zdravotního stavu nebo zdraví pečujících osob [536]. Při analýze podskupin souvisel úspěch iktové kontaktní služby s mladším věkem, méně závažným deficitem a důrazem na vzdělávání v rámci této služby.

Nedostatečné poskytování informací vede ke špatné kvalitě života pacientů po iktu a jejich

rodin [537]. Existují jisté důkazy, že kombinace informací se vzdělávacími schůzkami zlepšuje vědomosti a je efektivnější než samotné poskytování informací [538]. Jak pacient postupuje od rehabilitace za hospitalizace do ambulantní péče, narůstá důležitost zapojení poskytovatelů péče do rehabilitace. Systematický výcvik poskytovatelů péče snižuje osobní náklady a zlepšuje kvalitu života [539].

Další profese

V závislosti na cílech specifických pro každého pacienta může být vhodné působení terapeutů z různých dalších oborů. Tyto skupiny zahrnují odborníky v dietetice, ortoptice a sociální pracovníky. I když v této oblasti proběhl jen omezený řízený výzkum, někteří autoři prohlašují, že specializovaný personál vytváří 'obohacené prostředí', které povzbuzuje provádění rehabilitačních činností mimo období formální terapie [540].

Kognitivní deficit

Kognitivní deficit je po iktu běžný a má dopad na kvalitu života. V současnosti nejsou důkazy o efektivnosti specifické rehabilitace paměti [541]. Kognitivní trénink prováděný pro deficit pozornosti nevedl k užitečnému klinickému zlepšení v parametrech ADL [542]. Trénink u prostorového neglektu snížil míru postižení, ale účinek na výkon v ADL nebyl prokázán [543]. Několik studií hodnotilo strategie rehabilitačního tréninku u nedostatku vizuální pozornosti a u apraxie, ale nelze z nich učinit žádné specifické závěry [544].

Sexualita

Sexualita může po iktu utrpět. Základní tělesná omezení a komorbidní cévní onemocnění mohou být zhoršeny vedlejšími účinky léků [545]. Může být žádoucí diskutovat s pacienty o záležitostech sexuality a intimity [546]. Důležité je poskytnutí podpory a informací: mnoho pacientů se mylně obává, že návrat k aktivnímu sexuálnímu životu může vést k dalšímu iktu [547].

Komplikace ovlivňující rehabilitaci

Rehabilitace může být ztížena komplikacemi, které mohou být silnými prediktory špatného výsledného funkčního stavu a mortality. Běžné komplikace během rehabilitace za hospitalizace zahrnují depresi, bolesti kloubů končetin, pády, močové poruchy a aspirační pneumonii [548]. Některé z nich jsou diskutovány v oddílu 'Prevence a léčba komplikací'.

Deprese po iktu

Deprese po iktu (post-stroke depression) je spojena se špatnými výsledky rehabilitace a nakonec špatným výsledným klinickým stavem [549, 550].

V klinické praxi je jen menšina pacientů s depresí diagnostikována a ještě méně z nich je léčeno [551]. Deprese byla popsána až u 33% pacientů po iktu, ve srovnání s 13% u věkem a pohlavím vázaných kontrol [552], ale spolehlivé odhady incidence a prevalence deprese po iktu jsou omezené [550]. Prediktory deprese po iktu ve fázi rehabilitace zahrnují větší tělesnou invaliditu, kognitivní poruchu a tíži iktu [550]. Neexistuje konsensus stran optimální metody pro screening nebo diagnostiku deprese po iktu. Standardní nástroje ke screeningu deprese mohou být nevhodné pro pacienty s afázií nebo kognitivní poruchou [553, 554].

Antidepresiva jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a heterocyklická antidepresiva mohou zlepšit náladu po iktu [555, 556], ale je méně důkazů, že tyto látky mohou způsobit úplnou remisi velké depresivní epizody nebo depresi předejít. SSRI jsou lépe tolerována než heterocyklicka [557]. Neexistují dobré důkazy pro doporučení psychoterapie v léčbě nebo prevenci deprese po iktu [558], i když taková terapie může zlepšit náladu. Robustní důkazy ohledně efektu léčby deprese po iktu na rehabilitaci nebo výsledný funkční stav chybí.

Emocionalita (emoční labilita) je symptom nepříjemný pro pacienty i pečovatele. SSRI mohou snížit emoční výlevy, ale účinky na kvalitu života nejsou jasné [559].

Bolest a spasticita

Bolest ramene po iktu je běžná [560], zvláště u pacientů s postiženou funkcí horní končetiny a špatným funkčním stavem a je spojena s horším výsledným klinickým stavem. Pasivní pohyb paretické končetiny může být prevencí [561]. V léčbě je běžně užívána elektrická stimulace, ale její účinnost není prokázána [562]. Cochranovské systematické hodnocení nenalezlo data dostačující k doporučení použití ortotických pomůcek při subluxaci ramene, navzdory pozitivnímu trendu k efektivitě pro fixaci postižené končetiny popruhem [563]. Lamotrigin a gabapentin mohou být zváženy na neuropatickou bolest [564]. Zdají se dobře tolerovány, ale měly by být zváženy kognitivní nežádoucí účinky.

Spasticita v chronické fázi může nežádoucím způsobem ovlivnit ADL a kvalitu života [565]. Běžně jsou využívány posturální a pohybová terapie, relaxační terapie, dlahy a podpůrné

pomůcky, ale spolehlivé důkazy chybí [566]. Farmakoterapie botulotoxinem má prokázané účinky na svalový tonus horních a dolních končetin, ale funkční prospěch není tak dobře prostudován [567–569]. Perorální medikace má omezené užití kvůli nežádoucím účinkům [570].

Způsobilost pro rehabilitaci

Důležitým prediktorem výsledku rehabilitace je počáteční tíže iktu [549]. Disabilita před iktem je prokazatelně rovněž silným předurčujícím faktorem výsledku [571]. Další faktory, jako je pohlaví [572], etiologie iktu [573], věk [574] a topografie léze [575] byly všechny studovány jako potenciální prediktory výsledku rehabilitace, neexistují však důkazy, že by tyto nemodifikovatelné faktory měly ovlivnit rozhodnutí o rehabilitaci [576]. Příjem na specializovanou iktovou jednotku zlepšuje výsledný klinický stav všech iktů bez ohledu na věk, pohlaví a tíži [61]. Vyloučení z rehabilitace na základě závislosti existující před iktem zůstává sporným bodem [577, 578]. Pacienti s nejtěžším kognitivním nebo tělesným postižením byli vyloučení z většiny klinických studií rehabilitace a je proto třeba opatrnosti při extrapolaci výsledků do této skupiny [579]. Omezená data naznačují, že aktivní rehabilitace umožňuje těžce postiženým pacientům vrátit se domů [580, 581]. U pacientů neschopných aktivní spolupráce byly doporučeny pasivní pohyby k prevenci kontraktur nebo dekubitů [2].

Poděkování

Chceme poděkovat Dr. Michaelu Shawovi za jeho pomoc během přípravy tohoto rukopisu.

Dodatek

Writing Committee pro ESO (EUSI) doporučení

Předseda: Werner Hacke, Heidelberg, Germany.

Spolupředsedající: Marie-Germaine Bousser, Paříž, Francie; Gary Ford, Newcastle, UK.

Vzdělávání, předání pacienta a urgentní příjem

Spolupředsedající: Michael Brainin, Krems, Rakousko; José Ferro, Lisbon, Portugalsko.

Členové: Charlotte Cordonnier, Lille, Francie; Heinrich P. Mattle, Bern, Švýcarsko; Keith Muir, Glasgow, UK; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germany.

Podstatnou pomoc poskytli: Isabel Henriques, Lisbon, Portugalsko.

Iktové jednotky

Spolupředsedající: Hans-Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK.

Členové: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK; Veronika Skvortsova, Moscow, Rusko.

Zobrazování a diagnostika

Spolupředsedající: Michael Hennerici, Mannheim, Germany; Markku Kaste, Helsinki, Finsko.

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

Podstatnou pomoc poskytli: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Germany.

Prevence

Spolupředsedající: Philip Bath, Nottingham, UK; Didier Leys, Lille, Francie.

Členové: Álvaro Cervera, Barcelona, Spain; László Csiba, Debrecen, Maďarsko; Jan Lodder, Maastricht, Nizozemí; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Švédsko.

Obecná léčba

Spolupředsedající: Christoph Diener, Essen, Germany; Peter Langhorne, Glasgow, UK.

Členové: Antony Davalos, Barcelona, Spain; Gary Ford, Newcastle, UK; Veronika Skvortsova, Moscow, Rusko.

Akutní léčba a léčba komplikací

Spolupředsedající: Angel Chamorro, Barcelona, Spain; Bo Norrving, Lund, Švédsko.

Členové: Valerica Caso, Perugia, Itálie; Jean-Louis Mas, Paříž, Francie; Victor Obach,

Barcelona, Spain; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Lars Thomassen, Bergen, Norsko.

Rehabilitace

Spolupředsedající: Kennedy Lees, Glasgow, UK; Danilo Toni, Rome, Itálie.

Členové: Stefano Paolucci, Rome, Itálie; Juhani Sivenius, Kuopio, Finsko; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Švédsko; Marion F. Walker, Nottingham, UK.

Podstatnou pomoc poskytli: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn.

Literatura

Práce důležité pro zvláštní témata jsou označeny •••.

Citace přidané v aktualizaci těchto doporučení z ledna 2009 jsou zařazeny na konec.

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
2. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mor-

tality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.

7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.

8. ••• Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.

9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.

10. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000;283:3102-3109.

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

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

13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringelb PA. Primär- und

Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.

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

15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, 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. Available at: www.sosse/sosmenyeh.htm 2000:Article number: 2002-2102-2001.
19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.
20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhao P, Pinto A: 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: 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 K, Tseng M, Tan T: 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 C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors--a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
41. Evci 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 RF, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald PE: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.

43. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsher 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 MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;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; discussion 1115-1107.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partiguian 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 AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
61. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
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, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
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, Huggett V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport 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: 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 J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
75. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols FT, 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
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: 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: 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-Fabregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons J, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fabrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
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;70:1238-1243.
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, Happola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
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 B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;64:1466-1474.
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, Grealley 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 D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
122. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebich JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
123. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.

124. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
125. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:77-81.
127. ••• Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
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 M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
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 at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.
132. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
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 JM, 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 PA, Lewis SC, Mielke O: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.
136. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.
137. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
138. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15; discussion 16-18.
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, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology* 2007;243:720-726.
141. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
142. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
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, Witkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother 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 SL, 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, Meuli R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
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 P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490.
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, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
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 G: 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 R, Eliasziw 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;55:1342-1349.
162. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorovic V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.
163. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
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, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
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 JJ, Wartolowska K, Berry E: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
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-Altendorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:193-199.
178. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
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 H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
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 embolization 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 Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
185. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
186. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: 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 SC: 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 GG: 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 non-valvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
204. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
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, Keralikowske 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, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
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, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
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.

lol: 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, Lavallee 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: 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:e74-76.
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, Jr., Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
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 C, Folsom A, Blair S: 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, Daviglus M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
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, Kozumi 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;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, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
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 S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.
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 TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
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; discussion 263-255.
270. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: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, 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, Vandenbroucke 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. *N 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 C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.
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. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *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, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
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 L, Hennerici M, Rudolph A, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
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 D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
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 MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to

- prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
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, Covatt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
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, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
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. ••• 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: 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 vertebro-basilar 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 C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
338. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
339. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: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 J-P, Larue V, Lievre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.

344. ••• 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, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
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 atherosclerotic 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. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
356. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: 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, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
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, Ratnaike 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. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
385. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: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, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by mag-

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

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. *N 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, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.

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 Kuppers 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, Bruckmann 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. *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 ischem-

- ic 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. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
425. ••• Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: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. Berezcki 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. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.

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, Zillessen 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:CD001255.
472. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
473. 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.
474. 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.
475. 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.
476. 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.
477. 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.
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. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 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 F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.
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 N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
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: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, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
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* 2007
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. ••• Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
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 post-stroke 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: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, Sodring 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 non-hemorrhagic 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, Dombovy 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.

Nové reference (revize leden 2009):

[Hacke 2008] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.

[Wahlgren 2008a] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309.

[Wahlgren 2008b] Wahlgren N, Ahmed A, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici M, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees

KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators.
Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to
baseline data profile in randomized controlled trials; Safe Implementation of Thrombolysis
in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39: 3316-3322.