

OBRAVNAVA BOLNIKA Z AKUTNO MOŽGANSKO KAPJO

MANAGEMENT OF PATIENT WITH ACUTE STROKE

AVTOR / AUTHOR:

Gorazd Klanjšček, dr.med., spec. nevrologije

Splošna bolnišnica »dr. Franc Derganc« Šempeter

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: gorazd.klanjscek@gmail.com

Možganska kap je po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) nenadno nastali nabor žariščnih in globalnih nevroloških znakov in ali simptomov, ki traja več kot 24 ur in je posledica motnje možganskega pretoka. V kolikor je trajanje simptomatike krajše od 24 ur, govorimo o prehodni ishemični motnji. Ločnica 24 ur je sicer arbitrarna, saj pri kar 25 % bolnikov z MR slikanjem možgan potrdimo permanentno okvaro možganskega tkiva (1), zato novejšje definicije bazirajo na izvidih slikovnih preiskav in ne več na časovnih okvirjih (2).

POVZETEK

Možganska kap je pomemben zdravstveni, pa tudi socialni in družbeno-ekonomski problem, zato je potrebno, da vsaka družba razvija čimbolj uspešne strategije za preventivo in zdravljenje možgansko žilnih bolezni. Čeprav je boljše prepoznavanje in učinkovitejše zdravljenje dejavnikov tveganja za možgansko kap omogočilo, da sta pojavnost in mortaliteta zaradi možganske kapi v zadnjih desetletjih v razvitih državah upadali, je opazen trend naraščanja števila bolnikov v državah v razvoju, v Aziji in Rusiji. Zdravljenje obolelih z intravenozno trombolitično terapijo in obravnava bolnikov v posebnih enotah za zdravljenje možganske kapi sta pomembno izboljšali prognozo bolezni, kljub temu pa je možganska kap še vedno pogosto neprepoznana, predvsem pa ne obravnavana kot urgentno stanje, zato oskrba bolnikov žal še ni optimalna. V prispevku je podan pregled diagnostične obravnave bolnika in možnosti zdravljenja akutne možganske kapi.

KLJUČNE BESEDE:

akutna možganska kap, epidemiologija, obravnava bolnika, sodobno zdravljenje

ABSTRACT

Stroke represents an important medical, but also social and economic problem, therefore every society should develop successful strategies for the prevention and management of cerebrovascular diseases. Because of better recognition and more successful treatment of risk factors for stroke, incidence and mortality of stroke in the industrialized countries in the last decades have decreased, but the number of patients is increasing in developing countries, in Asia and in Russia. Treatment of patients with intravenous thrombolytic therapy and organisation of special stroke units have importantly ameliorated the prognosis of disease, but unfortunately the cerebrovascular disease often remains undiagnosed, suboptimally treated and unrecognised as a medical emergency. The article gives a general overview of diagnostic workout and possibilities of treatment of patients with acute stroke.

KEY WORDS:

Key words: acute stroke, epidemiology, patient management, contemporary treatment.



1 EPIDEMIOLOGIJA MOŽGANSKE KAPI

Možganska kap je za kardiovaskularnimi obolenji v svetovnem merilu drugi, v razvitih državah pa tretji najpogostejši vzrok smrtnosti prebivalstva (3, 4). Po podatkih WHO vsako leto utrpi možgansko kap 15 milijonov ljudi, od tega zaradi posledic možganske kapi umre 5,7 milijonov ljudi, kar predstavlja 9 % vseh smrti, tretjina bolnikov pa ima zdravstvene posledice težje stopnje (3,4).

V Evropi je pojavnost kapi izrazito variabilna med posameznimi državami, od 101,1 do 239,3 primerov/100.000 prebivalcev pri moških in od 63,0 do 158,7/100.000 pri ženskah (5,6). Medtem ko se je obolevnost zaradi možganske kapi v razvitih državah v zadnjih desetletjih zmanjšala tudi do 40 %, pa je v nekaterih državah Azije in vzhodne Evrope ter v Rusiji še vedno v porastu oziroma se je celo podvojila (7,8, 9).

Možganska kap prav tako predstavlja pomemben socialni in zdravstveno ekonomski problem, saj je eden glavnih vzrokov za invalidnost in izgubo delovne zmožnosti. V svetu je 2-4 % denarja namenjenega zdravstvu porabljenega za zdravljenje bolnikov z možgansko kapjo (10,11). Ocenjeni direktni in indirektni stroški družbe zaradi zdravljenja in posledic možganske kapi so po podatkih za leto 2010 v Združenih državah Amerike znašali 73.7 milijarde dolarjev, v Evropi pa 64.1 milijarde Evrov (12,13).

V Sloveniji se še vzpostavlja Register obolelih za možgansko-žilnimi boleznimi. Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja in podatkih raziskave Z zdravjem povezan življenjski slog ocenjujemo, da se v Sloveniji zaradi možganske kapi letno zdravi 4400 ljudi (14,15). Pojavnost bolezni in mortaliteta je višja pri moških (14). Ekonomsko breme za družbov letu 2008 je ocenjeno na 112.1 milijona evrov, od tega je bilo 87.4 milijona neposrednih, 24.7 milijona pa posrednih stroškov (16).

2 ETIOLOGIJA IN KLASIFIKACIJA

Možganska kap je kompleksen sindrom, ki ga lahko povzročajo različni patofiziološki procesi. Ustrezna diagnostika

in prepoznavanje vzrokov za možgansko kap sta pomembna za uspešno in ciljno zdravljenje akutnega dogodka ter za sekundarno preventivo bolezni.

V osnovi ločimo ishemično možgansko kap (v cca 80 % primerov), in hemoragično možgansko kap (20 %, od tega 15 % znotrajmožganska krvavitev in 5 % subarahnoidna krvavitev) (17). Poleg tega lahko možganske kapi klasificiramo glede na lokacijo, področje žile, ki je prizadeto, mehanizem nastanka, časovni potek in druge parametre.

Klasifikacija možganske kapi po kriterijih TOAST* (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) temelji na predvidenih patofizioloških mehanizmih in upošteva klinične znake in izvide diagnostike (18).

Ateroskleroza velikih arterij (embolija ali tromboza)*

Kardioembolična možganska kap*

Okluzija malih žil (lakunarna kap)*

Možganska kap zaradi drugih določljivih vzrokov*

Možganska kap nedefiniranega vzroka

Dva ali več možnih vzrokov

Negativna diagnostika

Nepopolna diagnostika

*Možni ali verjetni vzrok glede na rezultate preiskav.

3 KLINIČNA SLIKA

Klinična slika možganske kapi je odvisna od lokalizacije in obsežnosti okvare možganskega tkiva. Natačno opisovanje različnih simptomov presega okvir tega članka. Pozorni moramo biti predvsem na naslednje znake in simptome: motnje vida, izpadi v vidnem polju, dvojni vid, težave pri artikulaciji ali govoru, asimetrična obrazna mišična, motnje motorike ali motnje senzibilitete roke, noge ali ene strani telesa, motnje koordinacije gibov, nestabilnost pri hoji, akutna zmedenost, ...

Na podlagi klinične slike je zelo težko zanesljivo ločiti ishemično in hemoragično možgansko kap, zato si pri tem pomagamo s slikovno diagnostiko možgan, največkrat s CT slikanjem možgan brez kontrasta. Simptomatika, ki govori v prid možnosti intracerebralne krvavitve je sledeča: zgodnje motnje zavesti, hud glavobol, slabost in bruhanje, ne-

vrološki izpadi, ki presegajo področje ene same možganske arterije in prisotnost meningialnih znakov.

Nespecifični simptomi, ki največkrat ne predstavljajo možganske kapi, predvsem če so izolirana najdba, so nenadna prehodna motnja zavesti, glavobol in vrtoglavica. Žal je prepoznavnost znakov možganske kapi še vedno pomanjkljiva, zato so aktivnosti v javnosti za promocijo seznanitve s problematiko tako laične, kot tudi strokovne publike še kako pomembne. Izraz GROM (govor – ali bolnik lahko govori ?, roka – ali lahko premika roki ?, obraz – je obrazna mimika simetrična ?, minuta – hitro ukrepanje je pomembno) naj bi laikom olajšal prepoznavanje znakov možganske kapi.

4 OBRAVNAVA BOLNIKA NA TERENU

Prepoznavanje znakov in simptomov možganske kapi na terenu ter urgentna obravnava obolelih je ključ do uspešnega zdravljenja. Vsakršno odlašanje zdravstvene oskrbe in prevoza v ustrezno ustanovo pomembno zmanjša možnosti preživetja in okrevanja bolnika.

Ko pri bolniku posumimo na možnost možganske kapi, je potrebno najprej preveriti vitalne funkcije (dihalna pot, respiracija, cirkulacija) in po potrebi ustrezno ukrepati. Nemudoma organiziramo urgentni prevoz in v bolnišnico najavimo prihod bolnika. Poiskujemo ugotoviti natančen čas nastopa dogodkov, oceniti nevrološki in kardiovaskularni status in izmeriti ter zabeležiti vitalne znake. Od bolnika ali svojcev je po možnosti potrebno izvedeti za predhodne oziroma sočasne bolezni in poškodbe ter za vsa zdravila, ki jih bolnik prejema. Navedemo tudi kontaktne podatke svojcev.

Po možnosti uvedemo intravenozni kanal, po katerem apliciramo fiziološko raztopino, predvsem če je bolnik hipoton. Med transportom spremljamo krvni tlak in srčno frekvenco, saturacijo kisika v serumu in nivo glukoze ter opravimo EKG. V kolikor se saturacija kisika zniža pod 94 %, bolniku dodajamo kisik. Eventuelno hipoglikemijo je potrebno nemudoma korigirati.

Ključno pri obravnavi bolnika je, da poteka evalvacija, stabilizacija ter prevoz v ustrezno ustanovo po principu ur-

gence, kar odraža koncept »time is brain« oziroma »čas so možgani«, saj prekinitev možganske cirkulacije povzroča ireverzibilno propadanje možganskih celic.

5 BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE

Ob prihodu bolnika v bolnišnico ponovno ocenimo vitalne znake, odvzamemo kri za osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, trombociti, dušični retenti, elektroliti, glukoza, srčni markerji in testi koagulacije) in v izbranih primerih razširimo laboratorijsko diagnostiko (toksikološke preiskave, lumbalna punkcija, ...) Opravimo nevrološki pregled in stopnjo prizadetosti bolnika ocenimo po lestvici NIHSS (tabela 1). Opravimo urgentno slikovno diagnostiko. Največkrat se odločimo za nativni CT možgan, lahko tudi za CT možgan s perfuzijo ali CT angiografijo možganskega žilja ali aortocervikalnega loka. Eventuelno lahko opravimo tudi MR možgan, MR angiografijo možgan ali digitalno subtraksijsko angiografijo (DSA). Izključimo bolezni, ki lahko posnemajo simptomatiko možganske kapi, predvsem hipoglikemijo, Toddovo parezo po epileptičnem napadu ali konverzivno motnjo.

Če ocenimo, da bolnik izpolnjuje kriterije za trombolitično zdravljenje, s terapijo pričnemo čim prej. V kolikor bolnik ne prejema antikoagulantne terapije in ne sumimo na trombocitopenijo ali motnje koagulacije, ni nujno čakati na izvide laboratorijskih preiskav pred izvedbo trombolize. Retrospektivne študije so dokazale, da je odstotek kandidatov pri katerih bi bila trombolitična terapija kontraindicirana zaradi koagulopatij ali trombocitopenije, zelo majhen (19,20). Dodatna kardiološka in vaskularna diagnostika je lahko odložena na kasnejši potek hospitalizacije.

Poudariti je potrebno, da mora biti čas od prihoda bolnika v ustanovo do pričetka aplikacije terapije (t.i. »door to needle time«) čim krajši. Proces obravnave bolnika lahko pomembno optimizira implementacija ustreznih kliničnih poti. Rezultati dveh študij, opravljenih v ZDA, so tudi dokazali, da je mortaliteta bolnikov v 90 dneh nižja, čas bolnišničnega zdravljenja krajši in funkcijsko stanje bolnika ob odpustu boljše, če je v obravnavo bolnika vključen nevrolog s poznavanjem možganskožilnih bolezni (21,22).



Tabela 1: Lestvica NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Stanje zavesti 0 Normalno odziven 1 Somnolenten 2 Soporozen 3 Komatozen	Motorika desne zg. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Ataksija okončin 0 Ni prisotna 1 Ataksija ene okončine 2 Ataksija obeh okončin
Stanje zavesti / vprašanja 0 Dva pravilna odgovora 1 En pravilen odgovor 2 Ni pravilnega odgovora	Motorika leve zg. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Senzibiliteta 0 Ni prizadeta 1 Blaga do zmerna izguba občutka 2 Težja oz. popolna izguba občutka
Stanje zavesti / ukazi 0 Pravilno izvede dve nalogi 1 Pravilno izvede eno nalogo 2 Ne izvede pravilno nobene naloge	Motorika desne sp. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Ekstinkcija / Motnje pozornosti 0 Ni prisotna 1 Delna – za eno modaliteto dražljajev (vidni, tipni, slušni) 2 Popolna, za več modalitet
Pogled / gibljivost zrkel 0 Ni pareze pogleda 1 Delna pareza pogleda 2 Popolna pareza ali forsirana deviacija pogleda	Motorika leve sp. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Motnje izgovorjave 0 Normalna artikulacija 1 Nekatero besede nerazumljive 2 Govor skoraj povsem nerazumljiv
Vidno polje 0 Ni izpadov vidnega polja 1 Delna hemianopsija 2 Popolna hemianopsija 3 Bilateralna hemianopsija / slepota	Pareza obraznega mišičja 0 Ni prisotna 1 Blaga asimetrija obraza 2 Delna ohromelost sp. polovice obraznega mišičja 3 Popolna ohromelost	Afazija 0 Ni prisotna 1 Blaga do zmerna afazija 2 Huda afazija 3 Nezmožnost govora

6 TROMBOLITIČNA TERAPIJA

Trombolitična terapija ishemične možganske kapi z rekombinantnim tkivni aktivatorjem plazminogena (rtPA) je bila v zdravljenje uvedena leta 1996, po objavi izsledkov dveh velikih študij NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) in ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) (23,24). V študijo NINDS je bilo vključenih 624 bolnikov z ishemično možgansko kapjo, ki so v prvih treh urah od pričetka simptomatike prejeli placebo ali rekombinantni tkivni aktivator plazminogena 0.9 mg/kg IV, do maksimalnega odmerka 90 mg (23). Aktivno zdravljeni bol-

niki so dosegli signifikantno boljše rezultate glede stopnje invalidnosti (40 % vs 28 %), ocene po funkcijskih lestvicah (43 % vs 32 %), samostojnosti v osnovnih dnevnihih aktivnostih (53 % vs 38 %), in oceni nevroloških deficitov (34 % vs 20 %). Rezultati štirih kasnejših študij, ECASS I in ECASS II ter ATLANTIS A in ATLANTIS B so bili primerljivi (25). Od leta 2002 vodimo register SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–International Stroke Thrombolysis Register), ki vključuje register SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–Monitoring Study) (26). Vodenje registra omogoča evalvacijo uspešnosti in hitrosti obravnave bolnikov v primerjavi z drugimi evropskimi centri. Do leta 2013 je bilo v ta register zajetih že 11865 bolnikov v 478 centrih v 31 državah.

Za trombolitično terapijo so primerni bolniki s simptomatiko akutne možganske kapi pri katerih lahko z zdravljenjem pričnemo najkasneje v prvih treh urah od nastopa težav.

Kontraindikacije za terapijo so prisotnost možganske krvavitve, neurejen krvni tlak, hipoglikemija ($< 3\text{mmol/l}$) ali hiperglikemija ($>22\text{mmol/l}$), ki ju ni možno korigirati, trombocitopenija (< 100.000), motnje koagulacije (INR ≥ 1.7), predhodna možganska kap ali poškodba v zadnjih treh mesecih, stanje po intracerebralni krvavitvi kadarkoli v preteklosti, operativni poseg ali punkcija večje žile v zadnjih dveh tednih ter krvavitev iz prebavil ali sečil v zadnjih treh tednih. Bolniki, ki prejemajo novejšo peroralno antikoagulantno terapijo (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) načeloma niso kandidati za trombolitično terapijo, lahko pa se zanj odločimo, če klinični podatki in rezultati laboratorijskih preiskav z veliko zanesljivostjo izključujejo motnje koagulacije ali če so od zadnjega odmerka zdravila minile vsaj štiri razpolovne dobe zdravila (27).

Glede na rezultate študije ECASS III in metaanalize predhodnih študij trombolitične terapije lahko bolnike, ki so mlajši od 80 let, ki imajo oceno po NIHSS < 25 točk, ne prejemajo antikoagulantne terapije, nimajo sladkorne bolezni in niso utrpeli predhodne možganske kapi ter pri katerih slikovna diagnostika možgan ne prikaže ishemične okvare možgan večje od ene tretjine povirja srednje možganske arterije zdravimo s trombolitično terapijo v časovnem oknu 4,5 ure (28,29).

Izbranim bolnikom z akutno možgansko kapjo v povirju srednje možganske arterije, ki niso kandidati za intravensko trombolizo in pri katerih traja simptomatika manj kot 6 ur, lahko koristi intraarterijska tromboliza (29).

7 ENDOVASKULARNA TERAPIJA

Čeprav je trombolitična terapija z rtPA dokazano najuspešnejše zdravljenje možganske kapi, pa je njena učinkovitost odvisna od različnih parametrov, predvsem časa izvedbe, pa tudi lokacije arterijske zapore in dolžine tromba. Pri zapori bazilarne arterije ali proksimalnega dela srednje možganske arterije lahko dosežemo rekanalizacijo le v 30 %, pri zapori notranje karotidne arterije pa v 6 – 8 % (30). V primeru, da po trombolizi ne pride do rekanalizacije prizadete žile, ali v kolikor je trombolitična terapija kontraindicirana,

je možno zdravljenje bolnika nadaljevati s poskusom endovaskularne mehanske odstranitve tromba. Poseg izvaja interventni nevroradiolog z aspiracijskimi mikrokateetri (sistem Penumbra), retrieverji z navoji (Merci) ali retrieverji z opornico.

8 KAROTIDNA ENDARTREKTOMIJA IN KAROTIDNA ANGIOPLASTIKA

Bolniki, ki so utrpeli prehodno ishemično motnjo ali možgansko kap v preteklih šestih mesecih in imajo ugotovljeno hemodinamsko pomembno (70 - 99 %) stenozo karotidnih arterij, so zaradi visokega tveganja za ponovni dogodek kandidati za invazivno rekanalizacijsko zdravljenje – karotidno endartrektomijo ali karotidno angioplastiko z vstavitvijo žilne opornice (31). V kolikor ni kontraindikacij, je poseg priporočljivo izvesti v prvih dveh tednih po dogodku, saj je tveganje za ponovitev možganske kapi največje v prvih treh mesecih (približno 17 %) (32). Izbor optimalnega zdravljenja za konkretnega bolnika je odvisen od več dejavnikov – kliničnega stanja bolnika, pridruženih bolezni, anatomskega poteka žilja, starosti, dostopnosti zdravljenja v določenem centru in bolnikovega izbora (31).

Podatki iz študije CREST in nekaterih drugih študij kažejo na to, da je kirurška terapija učinkovitejša pri bolnikih starejših od 70 let, pri mlajših bolnikih pa je pogostnost periproceduralnih zapletov, možganske kapi ali smrti, primerljiva pri obeh vrstah posegov (33,34).

Smernice ASA (American Stroke Association) in AHA (American Heart Association) priporočajo invazivno rekanalizacijo simptomatskih stenoz karotidnih arterij v centrih z nizko stopnjo periproceduralnih zapletov ($< 6\%$), pri stenozah $< 50\%$ pa je indicirano samo optimalno medikamentozno zdravljenje (35).

Pri asimptomatičnih bolnikih z hemodinamsko pomembnimi stenozami karotid je odločitev o ustreznem zdravljenju načeloma individualna in jo poda konzilij na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo UKC Ljubljana (36,37).

9 TELEKAP

Organizacija javne zdravstvene mreže v Sloveniji ne omogoča 24 urne dostopnosti nevrologa v vseh regionalnih bolnišnicah, zato je bila ustreznost in kvaliteta obravnave bolnikov z možgansko kapjo variabilna. V različnih študijah se je v teh primerih izkazala za zelo uspešno organizacija telemedicinske konzultacije oziroma t.i. »telekap« (38,39). Predvsem se je s tem povečal delež bolnikov, ki je prejel trombolitično terapijo, skrajšal čas do pričetka trombolize in posledično izboljšala prognoza bolezn.

V letu 2014 je tudi v Sloveniji zaživel projekt Telekap. Iz katerikoli bolnišnice je možno 24 ur na dan telefonsko konzultirati specialista nevrologije z izkušnjami v obravnavi bolnikov z možgansko kapjo, ki hkrati tudi pregleda CT slike, EKG in laboratorijske izvide bolnika ter po potrebi vodi pregled preko videokamere, poda oceno po lestivici NIHSS ter izda priporočilo glede zdravljenja bolnika.

10 ENOTE ZA MOŽGANSKO KAP (»STROKE UNITS«)

Zgodnja obravnava in zdravljenje bolnikov v posebnih enotah za možgansko kap (t.i. »stroke unit«) lahko za 20 % zmanjša smrtnost in v podobnem procentu tudi izboljša okrevanje bolnikov z možgansko kapjo. (40) Obravnava bolnikov v enotah za možgansko kap je celo bolj učinkovita od drugih vrst zdravljenja in lahko prepreči do 50 smrti ali težje invalidnosti na vsakih 1000 zdravljenih bolnikov, zdravljenje s trombolitično terapijo pri 6 bolnikih, prejmanje acetylsalicilne kisline pa pri 4 bolnikih (41).

V Sloveniji so enote za zdravljenje možganske kapi zaenkrat formirane samo na Nevrološki kliniki, v UKC Maribor in Splošni bolnišnici Celje, vendar je v načrtu, da bi v prihodnjih letih podobne enote organizirali v sklopu nevroloških oddelkov v vseh regionalnih bolnišnicah.

11 SKLEP

Možgansko-žilne bolezni so pomemben vzrok morbiditete in mortalitete. Boljše obvladovanje dejavnikov tveganja ter nove diagnostične in terapevtske možnosti so omogočile pomembno izboljšanje prognoze bolezn, zato terapevtski nihilizem, ki je žal še vedno prisoten tako v laičnih kot tudi v strokovnih krogih, ni upravičen. Pomembno je, da možgansko kap dojemamo kot urgentno stanje in da tako tudi ukrepamo.

Z organizacijo enot za možgansko kap v vseh slovenskih bolnišnicah, vzpostavitvijo delovanja mreže Telekap in implementacijo protokolov za možgansko-žilne bolezni v vsakdanji praksi se bo lahko raven in kvaliteta obravnave bolnikov dodatno izboljšala.

12 REFERENCE

1. Kidwell C, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174–80.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-6.
3. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269–76.
4. *The Atlas of heart disease and stroke*, WHO 2004. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf (Mackay J, Mensah G: *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland, WHO 2004)
5. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13: 581–98.
6. 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.
7. Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke* 2011;42:2026-2130.
8. (Ep-8) Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, Coresh J. *JAMA* 2014 Jul;312(3):259-68.
9. Ferri CP, Schoenborn C, Kaira L, et al. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1074-1082.
10. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, et al.

- Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. *Lancet* 2014; 383(9913): 245.
11. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009; 38: 4-5.
 12. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. AHA Heart Disease and Stroke Statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
 13. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
 14. Šelb Šemerl J. Možganska kap: V. Maučec Zakotnik J, Tomšič S, Kofol Bric T, Korošec A, Zaletel Kragelj L, ur. Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije – Trendi v raziskavah CINDI 2001 – 2004 – 2008. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja 2012: 229-238.
 15. Šelb Šemerl J, Nadrag P. Epidemiologija možganskožilnih bolezni. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap V; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2010: 24-30.
 16. Šelb Šemerl J, Nadrag P. Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji. 5. Simpozij o možganski kapi, Ljubljana, 2012. Dostopno na http://www.ivz-rs.si/kronicne_bolezni?pi=&_5_Filename=1997.pdf&_5_Mediald=1997&_5_AutoReise=false&p=39-5.3
 17. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008; 371: 1612-23.
 18. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
 19. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009; 73: 1957-1962.
 20. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1639-1640.
 21. 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: 1937-43.
 22. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff - Lindquist J, Samsa GP, Horner RD. VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcome. *Neurology* 2003; 6: 792 - 6 .
 23. 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.
 24. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M-H, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
 25. 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, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
 26. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soine 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.
 27. Alberts MJ, Eilkeboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1066-81.
 28. 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; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
 29. Bajrović FF. Nova spoznanja o optimalnem zdravljenju možganske kapi. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap IX; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2014: 49-60.
 30. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee P et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8(9): 802-9.
 31. Pretnar Oblak J. Smernice zdravljenja simptomatične karotidne bolezni. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap IX; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2014: 121-32.
 32. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1063-72
 33. Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
 34. Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; 376: 1062-73.
 35. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-76.
 36. Žvan B. Smernice zdravljenja nesimptomatične karotidne bolezni. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap IX; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2014: 107-20.
 37. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-84.
 38. Indredavik B. Stroke Unit Care Is Beneficial Both for the Patient and for the Health Service and Should Be Widely Implemented. *Stroke* 2008; 40(1): 1-2.
 39. Demaerschalk BM. Telemedicine or telephone consultation in patients with acute stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 42-51.
 40. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395-98.
 41. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 239-44.

