



Akut İskemik İnme ve Yoğun Bakım

Dr. Ş. Ferda Kahveci

Bursa Acıbadem Hastanesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Akut iskemik inme, uzun süren nörolojik yetersizlik ve ölümle sonuçlanabilir. Bu derleme, hasta sonuçlarında farklılık oluşturabilecek trombolizis, yoğun bakım ve sekonder hasarın önlenmesini kapsayan akut tedavi üzerine yoğunlaşmıştır. Akut inme tedavisinde; trombolitik ajanlar, dekompresif cerrahi, sıcaklık ve kan şekeri kontrolünün önemine dikkat çeken yakın zamanda yayımlanmış rehberler ve araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: akut iskemik inme, doku plazminojen aktivatörü, yoğun bakım

SUMMARY

Acute ischemic stroke can result in long-term neurological disability or death. This review focuses on the acute management, including thrombolysis, intensive care and prevention of secondary insults that may make a difference to the patient outcome. Recently published guidelines and researchs, that highlights the importance of acute management of stroke in terms of thrombolytic agents, decompressive surgery, temperature and blood glucose control has been reviewed.

Key words: acute ischemic stroke, tissue plasminogen activator, critical care

GİRİŞ

Akut inme büyük bir sağlık sorunu olup, erişkinlerde nörolojik yetersizlik veya ölümle sonuçlanan en yaygın 3. hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, her yıl 15 milyon insanın inme geçirdiği ve bu sayının giderek artmakta olduğu varsayılmaktadır (2).

İskemik inme, beyin damar oklüzyonuna bağlı gelişen akut heterojen bir sendromdur. Fokal beyin kan akımında ani kesilmenin nedeni, %70-80 olguda anjiyografide görülebilen embolik veya trombotik oklüzyondur. Kan akımının azalmasının diğer nedenleri; küçük penetran arter ve arteriollerde tek veya çok sayıda stenozlar, arteritis, arteriyel

diseksiyon, venöz oklüzyon veya hiperviskozitedir. Beyin dokusunu besleyen damar oklüzyonuna bağlı enerji üretiminde azalma sonucu zamana bağlı zincirleme olaylar başlar: nöronlarda glutamat reseptörlerinin aşırı stimülasyonu, nöron içinde aşırı miktarda sodyum, klor ve kalsiyum iyonu birikimi, mitokondriyal hasar, oksijen sunumunun azalması ve dakikalar içinde bazı nöronların ölümü. Bu ise, hızla geridönüşümsüz beyin hasarına ve fonksiyon kaybına neden olur. Nekrozu çevreleyen alandaki hücrelerin perfüzyonu az olsa da, bu akım hücrelerin yaşaması için yeterli olabilir. Bu bölge 'penumbra' olarak isimlendirilir. Eğer reperfüzyon oluşmazsa veya sekonder hasar eklenirse zamanla hücreler ölür. Bu nedenle tedavideki gecikmenin önemini 'time is brain' kavramı özetlemektedir (3,4).

İnmenin Akut Yönetimi

Potansiyel inme olgularının ilk değerlendirmesi diğer kritik olgulara benzer. Öncelikle hava yolu, solunum ve dolaşım stabilize edilmelidir. Yaşamsal fonksiyonların değerlendirilmesinin ardından nörolojik defisit ve yandaş hastalıklar araştırılmalıdır. Akut fokal nörolojik bulguları oluşturan ani veya dalgalı bilinç kaybı, konuşma güçlüğü, ekstremitelerde güçsüzlüğü tanıda en önemli belirtilerdir. Nörolojik muayenede disfazi, homonim hemianopsi, hemiparezi veya sensoryel kayıp ile fokal hasarın diğer bulguları araştırılır. Fokal nörolojik belirtilerin travma olmaksızın aniden başlaması inmeyi düşündürmelidir (3). Nörolojik değerlendirmede bazı skalalar kullanılabilir. Özellikle inme hastalığına spesifik olan NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ile hastalığın ağırlık derecesini ölçmek mümkündür (5). Ayırıcı tanıda, inme ile karışabilecek konversiyon bozukluğu, hipertansif ansefalopati, hipoglisemi, komplike migren, nöbet gibi diğer hastalıklar gözönünde bulundurulmalıdır. Hava yolu, solunum ve dolaşım sistemi muayenesinde mutlaka oksijen saturasyonu (SpO2) ve vücut sıcaklığı da ölçülmelidir. İlk değerlendirmede en önemli konulardan biri de, belirtilerin başlama zamanıdır. İnmeden şüphe edildiğinde, hastanın hızla beyin bilgisayarlı tomografisi (BT)'nin çekileceği bir sağlık merkezine transfer edilmesi gerekir. İskemik inme şüphesi olan hastalarda rutin tanı testleri Tablo 1'de belirtilmiştir (6).

**Tablo 1. İskemik İnme Tanısında Rutin Testler****Tüm olgular için**

- Kontrastsız beyin BT, MRI
- Kan şekeri
- Serum elektrolit/böbrek fonk. testleri
- EKG
- Kardiyak iskemi belirtilerleri
- Tam kan sayımı (trombosit sayımı dahil)
- Protrombin zamanı/INR
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- Oksijen saturasyonu

Bazı olgular için

- Karaciğer fonksiyon testleri
- Toksikolojik tarama
- Kan alkol düzeyi
- Gebelik testi
- Arteriyel kan gazları (hipoksi şüphesinde)
- Akeiğer grafisi (akeiğer hastalığı şüphesinde)
- LP (subaraknoid kanama şüphesi varsa ve BT negatif ise)
- EEG (lezyon şüphesinde)

BT: bilgisayarlı tomografi, MRI: manyetik rezonans görüntüleme, EKG: elektrokardiyografi, INR: international normalized ratio, LP: lomber ponsiyon, EEG: elektroensefalografi

Genel olarak inmenin akut yönetiminde; doğru nörolojik muayenenin yapılması, görüntüleme yöntemleri ile tanının doğrulanması, genel bakım ve tedavinin başlatılması ve hastanın spesifik bir inme veya yoğun bakım ünitesine transfer edilmesi gereklidir (4).

İntravenöz Trombolitik Tedavi

İskemik inme tedavisinde temel hedef, en kısa süre içinde normal beyin kan akımının tekrar sağlanmasıdır. Son on yıl içindeki en önemli yaklaşım ise, trombolitikler tarafından arterdeki pıhtının rezolüsyonudur.

- Recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA)

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 yılında kullanımına izin verilen tek trombolitik ilaçtır (7-10). Semptomların başlamasını izleyen ilk 3 saat içinde rt-PA'nın verilmesi, önemli oranda klinik ve istatistiksel düzelme sağlamaktadır. Hastaların en azından %30'u tedaviden 3 ay sonra tama yakın veya tümüyle bağımsız hale gelmektedir (11). İntravenöz rt-PA verilen hastalarda %6 civarında semptomatik intraserebral hemoraji görülür (12). Yaş, kanama için en büyük risk faktörünü oluşturmaktadır. İntravenöz rt-PA kullanılan hastalarda dikkat edilmesi gereken özellikler Tablo 2'de ve rt-PA verilmesi sırasında uyulması gereken kurallar Tablo 3'de belirtilmiştir (6).

Tablo 2. rt-PA Verilecek Hastaların Özellikleri

- 1-Akut iskemik inme tanısı konulmalı
- 2-Nörolojik bulgular spontan iyileşmemeli
- 3-Nörolojik bulgular küçük ve izole olmamalı
- 4-Bulgular subaraknoid hemorajiyi düşündürmemeli
- 5-Belirtilerin başlama zamanı 3 saat
- 6-Son 3 ayda kafa travması, miyokard infarktüsü veya inme geçirilmemiş olması
- 7-Son 21 günde gastrointestinal veya üriner hemoraji geçirilmemiş olması
- 8-Son 14 günde major cerrahi geçirilmemiş olması
- 9-Son 7 günde bası uygulanamayacak yerde arteriyel girişim olmamalı
- 10- Geçirilmiş intrakraniyal hemoraji olmamalı
- 11-SKB185 ve DKB110 mmHg olmalı
- 12-Muayenede akut travma veya aktif kanama olmamalı
- 13-Oral antikoagülan kullanılmamalı veya INR 1.7 olmalı
- 14-Son 48 saatte heparin alınmışsa aPTT normal olmalı
- 15-Trombosit sayısı 100.00 mm³
- 16-Kan şekeri 50 mg/dL
- 17-Nöbet olmamalı (postiktal nörolojik bozukluğa yol açan)
- 18- Beyin BT'de multilobar infarkt olmamalı
- 19-Hasta ve yakınları tedavinin risk ve yararları hakkında bilgilendirilmeli

SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, INR: international normalized ratio, aPTT: activated partial thromboplastin time, BT: bilgisayarlı tomografi

Tablo 3. rt-PA Verilme Kuralları

- 1- Doz: 0.9 mg/kg (maks. 90 mg) 60 dk içinde iv inf., %10'u 1 dakika içinde bolus
- 2-Hasta yoğun bakım veya inme ünitesinde monitörize edilmeli
- 3-İnfüzyon sırasında 15'er dk, takip eden 6 saat içinde 30'ar dk ara ile ve 24 saat tamamlanana kadar saatlik nörolojik muayene yapılmalı
- 4-Şiddetli başağrısı, akut hipertansiyon, bulantı veya kusma olursa infüzyon kesilmeli ve acil beyin BT çekilmeli
- 5-İlk 2 saatte 15 dk, sonraki 6 saatte 30 dk aralarla ve 24 saatin sonuna kadar saatlik kan basıncı ölçülmeli
- 6- SKB180 ve DKB105 mmHg ise antihipertansif tedavi başlanmalı
- 7- İntraarteriyel, üriner ve nazogastrik kateter yerleşimi geciktirilmeli
- 8-Antikoagülan ve antitrombotik ilaç başlamadan 24. saatte beyin BT çekilmeli

SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, BT: bilgisayarlı tomografi

Yeni manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknikleri olan perfüzyon ağırlıklı MRI, difüzyon ağırlıklı MRI ve T₂ görüntüleme yöntemleri ile trombolitik tedaviye uygun hastalar seçilebilmektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme lezyonlu beyin bölgesi, geridönüşümsüz olarak hasarlanmış beyin dokusunu, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ise, beyin kan akımının azaldığı alanları gösterir. Trombolitik tedaviden sonra, kurtarılabılır bir beyin dokusu içeren 'penumbra'



bölgesinin değişimine bağlı olarak perfüzyon ve difüzyon ağırlıklı MRI arasındaki farkın değiştiği gösterilmiştir. Tedavide bu alanın kurtarılması hedeflenir. Beyin BT veya MRI'ya bağlı trombolitik tedavi çalışmalarında, MRI kullanılan hastalarda BT ile eşit veya daha güvenilir tedavi sonuçlarına ulaşıldığı gösterilmiştir (13-15).

Diğer yaklaşımlar; orta serebral arter oklüzyonuna bağlı major inme seçilmiş hastalarda intraarteriyel tromboliz (16), kombine intrarteriyel ve intravenöz trombolitik uygulaması (17) ve ultrasonografi (USG) ile artırılmış trombolizdir (18). Bu son yöntemde, sürekli transkraniyal Doppler USG kullanılarak trombolizin indüklediği arteriyel rekanalizasyon artırılmaktadır.

- Diğer Trombolitik İlaçlar

Streptokinaz ile yapılan araştırmalar yüksek oranda hemoraji oluştuğu için durdurulmuştur (19). Akut inme tedavisinde diğer intravenöz trombolitiklerden; reteplase, urokinase, anistreplase ve staphylokinase çok az sayıda hastada kullanılabilmiştir. Tenecteplase, daha az kanamaya neden olmaktadır (20). Desmoteplase, pilot bir çalışmada denenmiş olup, sonuçlar umut vericidir (21).

Fibrinojeni yıkan enzimler

Ancrod, yılan venomundan elde edilen ve fibrin yıkımına neden olan bir enzimdir. Bir ön klinik çalışmada, inme hastalarının nörolojik sonuçlarında düzelme olduğu ve en iyi yanıtın fibrinojen düzeyi 100 mg/dL'nin altında olan hastalarda elde edildiği gösterilmiştir (22). Ancrod ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Akut iskemik inme tedavisinde; anerod, tenecteplase, reteplase, desmoteplase, urokinase veya diğer trombolitik ilaçların klinik çalışmalar dışında rutin kullanılması henüz önerilmemektedir (6).

Yoğun Bakım ve İnme Ünitesinde Tedavi

Hastaneye başvuran inme hastaları, genel bir medikal servis, inme ünitesi veya yoğun bakım ünitesinde tedavi edilirler. Trombolitik tedavi uygulananlar, ya inme ünitesi veya bir yoğun bakım ünitesinde, en azından inmeyi izleyen ilk 24-36 saat süreyle izlenmelidir. Medikal veya nörolojik durumu stabil olmayan hastaların tedavisi mutlaka yoğun bakım ünitesinde sürdürülmelidir.

İnme tedavisi sırasında mortalitenin %50'si yeni bir infarkt veya beyin ödemi gibi nörolojik bir komplikasyon, kalan yarısı ise pnömoni, sepsis gibi medikal bir komplikasyon sonucu gelişir. Hastaların birçoğunda inmenin 2.-6. günleri arasında kritik kafa içi basıncı değerleri, BT'de herniasyon bulguları ve beyin ölümü görülebilir (23,24). Ciddi beyin ödeminde, mannitol ile (25-50 gr, iv, 3-5 st ara ile,

maks.2gr/gün) ozmotik diürez uygulanır. Serum ozmolalitesi 300-320 mOsm olacak şekilde sıvı tedavisi yapılmalıdır. Glukokortikoidler zararlı olabileceğinden önerilmemektedir (3). Beyin ödemi ilerliyorsa intübasyon ve ventilatör tedavisi gerekebilir.

Akut inme hastaları genel olarak değerlendirildiğinde, SpO₂ %92 olacak şekilde oksijen tedavisi yapılmalıdır. Hiperbarik oksijen tedavisinin nörolojik sonuçları olumlu yönde etkilemediği (25), orta serebral arter infarktlarında yaklaşık %10 oranında mekanik ventilatör tedavisi gerektiği, hemisferik infarkt gelişen hastalarda ise, %50 civarında mekanik ventilasyon uygulandığı gösterilmiştir. Hemisferik infarkt hastalarının %90'ı bilinç bozukluğu, %10'u kalp yetmezliği ve pnömoni sonucu ventilatör tedavisine gereksinim duymuşlardır. Mekanik ventilatör tedavisi gereken hastaların %80'i çoğunlukla orta serebral arterin tam tıkanması sonucu fatal herniasyon ile 3. ayın sonunda kaybedilmişlerdir. Bu bulgular, inme hastalarında mekanik ventilasyonun kötü bir prognoz belirtisi olduğunu göstermektedir (26). İnme hastasının tedavisinde derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömoni, üriner enfeksiyon ve basıncı yaralarının önlenmesi için erken mobilizasyon ve beslenme desteğine özen gösterilmelidir. Yutma anomalilerinin sık olduğu bu hastalarda, aspirasyon pnömonisine dikkat edilmeli, özellikle konuşma anomalisi olanlar fasiyal, bukkal ve lingual hareketler yönünden iyi izlenmelidir.

Dekompresif cerrahi

İlerleyen beyin ödeminde medikal ve mekanik ventilatör tedavisine yanıt alınamıyorsa, kafa içi basıncının artmasına bağlı komplikasyonlar, herniasyon veya beyin sapına basıncı oluşabilir. Özellikle geniş serebellar infarkt ve serebral hemisferik infarktlarda dekompresif cerrahi bir tedavi seçeneği oluşturabilir. Malign infarkt olarak tanımlanan bu tablo hemipleji, baş ve gözlerde deviasyon, bilinçte ilerleyici bozulma ile karakterize ağır bir nörolojik hasar durumudur. Tek taraflı pupil dilatasyonu ve kafa içi basıncının artması izleyen bulgulardır. Mortalite %80 eivarına yükselir. Dekompresif kraniyektomi ile herniasyon riski azaltılır, beyin-omurilik sıvısının dolaşımı rahatlar. Kafa içi basıncını etkileyen en önemli faktör, çıkarılan kemik flebin büyüklüğüdür ve en az 12 cm² olması önerilmektedir (3,4).

Terapötik Hipotermi

Akut inmede, subfebril vücut sıcaklığı veya ateş nörolojik sonuçları olumsuz yönde etkiler (27). Her 1°C'lik sıcaklık artışı, nörolojik kötüleşme olasılığını iki kat artırır. Vücut sıcaklığını 36-37°C arasında tutmak (normotermi), güvenilir kabul edilmektedir (28). Fokal serebral iskemi oluşturulmuş deneysel çalışmalarda en etkili nöron koruyucu yöntemlerden birisi de, hipotermidir. Hipotermi, beyin dokusunun enerji ve oksijen gereksinimini, inflamatuvar reaksiyonu, apoptoz oluşumunu, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu,



nörotoksik glutamat salınımını azaltır ve kan-beyin bariyerini stabilize eder (29). Hipoterminin kardiyak arrest hastalarında nöron koruyucu etkisi gösterilse de (30,31), inme ile ilgili çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilemediği için uygulanması önerilmemektedir (6).

Kan şekeri

Beyin enerji metabolizması için gerekli olan glukozun oksijen varlığında azalması (hipoglisemi), nöron nekrozuna neden olabilir. Ancak, oksijensiz ortamda glukozun olması ölümcüldür. Oksijensiz ortamda anaerobik glikoliz ve hücre içinde asidoz oluşur. Bunun sonucunda, iskemik hasar sonucu başlayan olumsuz olaylar zincirinin şiddeti artar. Hiperglisemide, akut inme hastalarında iskemik lezyonun hızla genişlediği gösterilmiştir (32). Eldeki verilere göre, kan glukozunun regülasyonu ile inme hastalarının nörolojik sonuçlarının daha iyi olduğu kabul edilmektedir ve bu hastalarda hedef glukoz düzeyinin 140-180 mg/dl arasında olması konusunda uzlaşma sağlanmıştır (6).

Kan basıncı

Akut iskemik inmede, olayı izleyen ilk saatlerde genellikle kan basıncı yükselir. Kan basıncında 180 mmHg'nın üzerinde her 10 mmHg'lık yükselme, nörolojik bozukluğu %40 kadar artırır. Kan basıncının yükselmesi, serebrovasküler olayın stresine, bulantı, ağrı, önceden hipertansiyon olmasına, hipoksiye karşı fizyolojik cevap ve kafa içi basıncının artması sonucu oluşur. Kan basıncını düşürmenin teorik nedenleri; beyin ödemi oluşumunu azaltmak, infarktın hemorajik transformasyon riskini azaltmak, ileri damar hasarını ve erken tekrarlayıcı inme oluşmasını önlemektir. Buna karşılık, agresif kan basıncı tedavisi, beyinde iskemik alanlarda perfüzyon basıncını düşürerek nörolojik sonuçların bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle, sistolik ve diastolik kan basınçlarının 20 mmHg'den daha fazla düşürülmemesi önerilmektedir (33). Trombolitik tedavi (rt-PA) uygulanacak hastalarda ise, SKB 185 mmHg, DKB 110 mmHg olmalıdır. Antihipertansif tedavinin zamanı ve seçilecek ilaç, hastanın nörolojik durumuna, altta yatan inme mekanizmasına, hastanın oral alımı olup olmamasına ve yandaş hastalıklara bağlı olarak değişir. Hipotansiyon açısından ise, bazal SKB < 100 mmHg veya DKB < 70 mmHg olduğunda nörolojik sonuçlar kötüleşir (6,33).

İnme Ekibi ve Ünitesi

Hastalara eğitimli doktor, hemşire ve teknisyenlerden oluşan inme ekibi ile daha organize medikal yaklaşım ve bakım sunma amacıyla geliştirilen spesifik inme bölümleri, nörolojik kayıpları ve mortaliteyi etkin bir şekilde azaltmıştır (34). Ekip yaklaşımı hastaların daha hızlı tedavi edilmesini, daha yakın izlenmesini, trombolitik tedavinin daha güvenli uygulanmasını ve tanı ve tedavide izlenecek yolun daha düzenli ve güvenli olmasını sağlar. Primer inme

merkezlerinin standart değerlendirme ölçütleri Tablo 4'de gösterilmiştir (6).

Tablo 4. İnme Ünitelerinin Standart Değerlendirme Ölçütleri

t-PA verilmesi
Yutma güçlüğü izlemi
Derin ven trombozu profilaksisi
Hastanede lipid profili izlemi
Sigaranın kesilmesi
İnme eğitimi
Rehabilitasyon planı
48 saat içinde antitrombotik tedavinin başlatılması
Antitrombotik ilaç reçetesi
Atrial fibrilasyon için antikoagülan reçetesi

*JCAHO (The Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations)-2004

Medikal acil hastalıklar arasında yer alan ve multidisipliner yaklaşım gerektiren iskemik inme tedavisinde, gelecekte trombolitik tedavilerin yanısıra yeni nöron koruyucu uygulamaların ve kombine tedavilerin önemli yeri olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Leys D. Atherothrombosis: a major health burden. *Cerebrovasc Dis* 2001;11 (suppl 2):1-4.
- 2- Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-151.
- 3- Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:710-722.
- 4- Kollmar R, Schwab S. Ischaemic stroke: acute management, intensive care, and future perspectives. *Br J Anaesth* 2007;99:95-101.
- 5- Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870.
- 6- Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *AHA/ASA Guideline. Stroke* 2007;38:1655-1711.
- 7- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
- 8- The National Institute of Neurologic Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
- 9- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
- 10- Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *JAMA* 1999;282:2019-2026.
- 11- Suarez JJ. Outcome in neurocritical care: Advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med* 2006;34:S232-S238.



- 12-The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
- 13-Röther J, Schellinger PD, Gass A, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke 6h. *Stroke* 2002;33:2438-2445.
- 14-Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI selected stroke patients: comparison of a German Multicenter Study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS t-PA Trials. *Stroke* 2006;37:852-858.
- 15-Kohrmann M, Juttler E, Fiebich JB, et al. 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.
- 16-Suarez JJ, Sunshine JL, Tarr R et al., Predicts of clinical improvement, angiographic recanalization and intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:2094-2100.
- 17-IMS Study Investigators: Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke:The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-911.
- 18-Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
- 19-Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al.. MAST Study Group. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;345:57.
- 20-Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, et al; TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:607-612 .
- 21-Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y,et al. 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.
- 22-Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous ancreod for treatment for acute ischemic stroke:the STAT study: a randomized controlled trial:Stroke Treatment with Ancreod Trial. *JAMA* 2000;283:2395-2403.
- 23-Steiner T, Ringel P, Hacke W. Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57:S61-S68.
- 24-Hacke W, Schwabs S, Horn M, et al. "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
- 25-Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke* 2003;34:571-574.
- 26-Berrouschot J, Rössler A, Köster J, et al. Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. *Crit Care Med* 2000;28:2956-2961.
- 27-Andrews PJD. Critical care management of acute ischemic stroke. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:110-115.
- 28-Knoll T, Wimmer ML, Gumpinger F, et al. The low normothermia concept-maintaining a core body temperature between 36-37 degrees C in acute stroke unit patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14:304-308.
- 29-Corbett D, Thornhill J. Temperature modulation (hypothermia and hyperthermic conditions) and its influence on histological and behavioral outcomes following cerebral ischemia. *Brain Pathol* 2000;10:145-152.
- 30- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
- 31-Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
- 32-Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
- 33-Castillo J, Leira R, Garcia MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
- 34-Stroke Unit Trialist's Collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;314:CD000197.