

Behandeling van het herseninfarct in de acute fase

T R E F W O O R D E N

HERSENINFARCT; TROMBOLYSE; STROKE UNIT; HYPERTENSIE; HYPERGLYKEMIE; HYPERTHERMIE; KOORTS; NEUROPROTECTIE; ANTITHROMBOTICA.

door J. Boiten

Samenvatting

De laatste jaren zijn er nieuwe behandelingsmogelijkheden gekomen voor het herseninfarct in de acute fase. Aangetoonde effectieve behandelingen in de acute fase zijn opname op een stroke unit, trombolysie met intraveneuze alteplase binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct en behandeling met 160-300 mg aspirine. Daarnaast is de lokale intra-arteriële trombolysie een hoopvolle ontwikkeling, maar deze behandeling is vooralsnog in de meeste ziekenhuizen om praktische redenen niet goed uitvoerbaar.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2003;104(1):20-27)

Inleiding

De behandeling van het herseninfarct in de acute fase is een gebied in de neurologie dat de laatste jaren sterk in ontwikkeling is. Er is al veel goed klinisch onderzoek verricht op dit gebied, waardoor de behandeling van het herseninfarct in de acute fase steeds meer 'evidence based' wordt. Bovendien is nog veel klinisch onderzoek in ontwikkeling, waardoor de behandelingsmogelijkheden zich de komende jaren sterk zullen uitbreiden. Een essentieel gegeven is dat het herseninfarct gezien moet worden als een spoedeisende aandoening, waarvoor nu behandelingsmogelijkheden voor in de acute fase beschikbaar zijn.

Experimenteel en humaan onderzoek heeft in de afgelopen jaren meer duidelijkheid gegeven over het acute ischemisch proces in de hersenen na een arteriële afsluiting.¹ De ischemie leidt tot een cascade van biochemische processen, die uiteindelijk kan leiden tot celdood. Inzicht in deze biochemische

cascade geeft mogelijkheden voor therapeutische interventie (zie *Neuroprotectie*, op pagina 25).

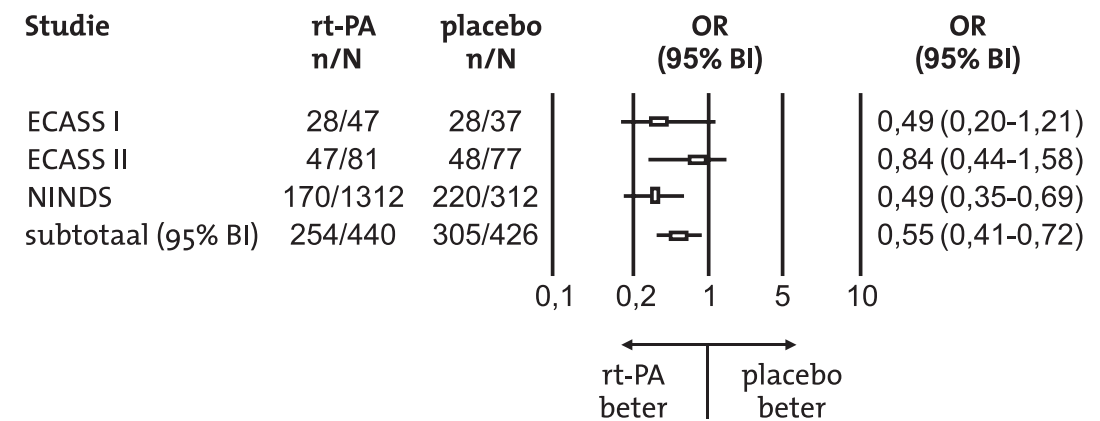
Bovendien wordt meer en meer duidelijk dat rondom de kern van de irreversibele infarctering zich een gebied bevindt met minder ernstige ischemie, de zogenaamde ischemische penumbra.² De gevolgen van ischemie in deze penumbra zijn in principe reversibel, maar slechts gedurende de eerste uren. In deze kritische eerste uren kan men trachten infarctering van de penumbra te voorkomen door middel van reperfusie.

In dit overzicht zullen de diverse huidige behandelingsmogelijkheden voor het herseninfarct in de acute fase worden besproken. Tot slot zal kort ingegaan worden op enkele toekomstige ontwikkelingen.

Stroke unit

Acute opname van de patiënt met een herseninfarct op een stroke unit is een bewezen effectieve behandeling. Uitgebreidere informatie over stroke units is te vinden in de Adviezen Stroke Care Unit 2002 van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.³ Een meta-analyse van 20 gecontroleerde klinische studies laat zien dat behandeling op een stroke unit in vergelijking met behandeling op een conventionele afdeling leidt tot een significant verlaagde mortaliteit (odds ratio (OR) 0,83, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,71-0,97). De kans op opname in een verpleegtehuis of overlijden was ook significant verlaagd in de studies waarbij deze uitkomstmaten als eindpunt werden beschouwd (OR 0,76, 95% BI: 0,65-0,90).⁴ Van elke 100 patiënten die worden opgenomen op een stroke unit overleven 3 extra patiënten en wordt bij 3 patiënten opname in een verpleegtehuis voorkomen. Deze gunstige effecten zijn onafhankelijk van geslacht, leeftijd en mate van neurologische uitval.

Op een stroke unit vindt aanvullende diagnostiek en behandeling plaats. Daarnaast kan de patiënt 24 uur per dag geobserveerd en regelmatig gecontroleerd worden. Door het regelmatig controleren van de algemene en neurologische toestand kunnen complicaties en neurologische achteruitgang snel worden vastgesteld, zodat nadere diagnostiek en behandeling kan plaatsvinden (zie *Algemene medische behandeling op de stroke unit*, op pagina 21).



Figuur 1. Meta-analyse van gecontroleerde klinische studies van intraveneuze trombolysie met alteplase (rt-PA) ten opzichte van de placebo binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct, op sterfte en invaliditeit. Een getal kleiner dan 1 betekent dat intraveneuze trombolysie met alteplase gunstiger is dan placebo. n = het aantal patiënten dat binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct behandeld is met intraveneuze trombolysie met alteplase of met placebo. N = het totale aantal patiënten. Voor verdere toelichting van de studies wordt verwezen naar referentienummers 21-23. Deze illustratie is met toestemming van de uitgever Elsevier overgenomen uit referentienummer 21.

Algemene medische behandeling op de stroke unit

In de acute fase van het herseninfarct treden verstoringen op van allerlei lichaamsprocessen. Het is goed voorstelbaar dat het herstellen van de gestoorde lichaamsfuncties, dat wil zeggen het optimaliseren van de homeostasis, leidt tot een verbeterde prognose van de patiënt. Het ischemische hersenweefsel is uitermate kwetsbaar, en verstoring van de homeostasis zou dan ook kunnen leiden tot versnelde infarctering van het ischemische hersenweefsel. Echter, bewijs uit gecontroleerde klinische studies ontbreekt veelal. Met name hypertensie, hyperthermie, hyperglykemie en verhoogde intracraniale druk als gevolg van cerebraal oedeem zijn geassocieerd met een slechte prognose. Achtereenvolgens zullen een aantal belangrijke aspecten van de algemene medische behandeling worden besproken.

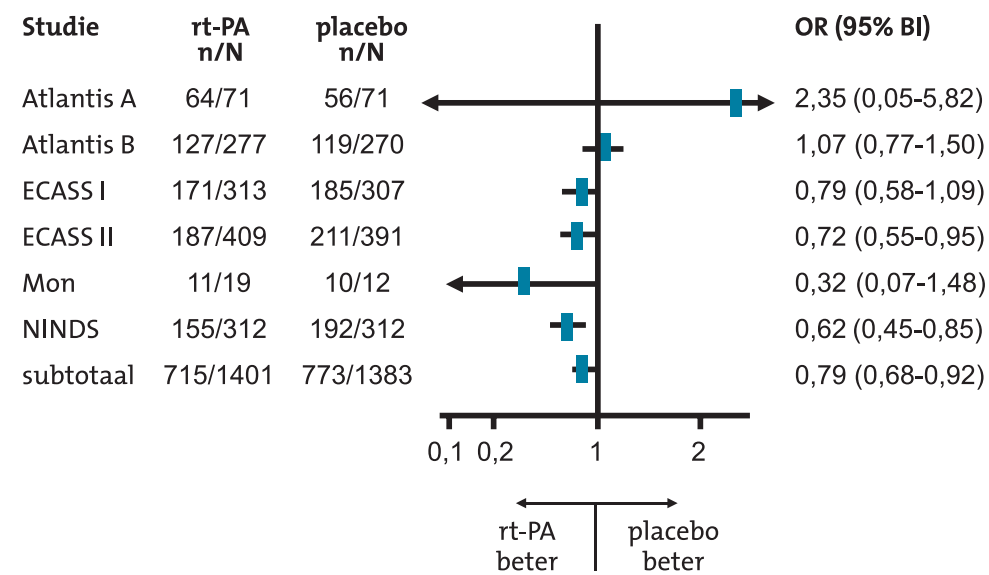
Bloeddrukregulatie

Een groot deel van de patiënten met een herseninfarct heeft in het acute stadium hypertensie. In een aantal studies is gevonden dat hypertensie in de acute fase geassocieerd is met een slechtere prognose, maar andere studies laten deze associatie niet zien.⁵ De verklaring voor het negatieve effect van hypertensie

zou kunnen zijn dat hypertensie leidt tot een toename van hemorragische infarctering en cerebraal oedeem. Er zijn geen gecontroleerde klinische studies voorhanden, die onderzocht hebben of hypertensie in de acute fase moet worden behandeld. Gezien het ontbreken van dergelijke studies, wordt in het algemeen geadviseerd om vooralsnog hypertensie in het acute stadium niet te behandelen, tenzij er sprake is van ernstige hypertensie al of niet met eindorgaanschade (nierinsufficiëntie, hartfalen of hypertensieve encefalopathie). Een behandelingsgrens wordt wel gelegd bij een systolische bloeddruk van 230 mm Hg of hoger of een diastolische bloeddruk van 135 mm Hg of hoger. Echter, deze waarden zijn niet gebaseerd op gecontroleerd klinisch onderzoek. Als trombolysie toegepast gaat worden, moet de hypertensie uiteraard wel worden behandeld. Het moge duidelijk zijn dat gecontroleerd klinisch onderzoek nodig is om te bepalen of hypertensie wel of niet moet worden behandeld in de acute fase.⁵

Temperatuur

Dierexperimentele studies hebben aangetoond dat hyperthermie de schadelijke gevolgen van cerebrale ischemie versterkt en dat hypothermie een beschermend effect heeft tijdens cerebrale ischemie.⁶ Matige hypothermie (32-34 graden Celcius) werkt



Figuur 2. Meta-analyse van gecontroleerde klinische studies van intraveneuze trombolysie met alteplase (rt-PA) binnen 6 uur na het ontstaan van het herseninfarct, op sterfte en invaliditeit.¹⁹ Een getal kleiner dan 1 betekent dat intraveneuze trombolysie met alteplase gunstiger is dan placebo. n = het aantal patiënten dat binnen 6 uur na het ontstaan van het herseninfarct behandeld is met intraveneuze trombolysie met alteplase of met placebo. N = het totale aantal patiënten. Voor verdere toelichting van de studies wordt verwezen naar referentienummers 21-23. Deze illustratie is met toestemming van de uitgever JDL & Partners overgenomen uit *RePerfusion Neurologie* 2002, volume 16, pagina 2.

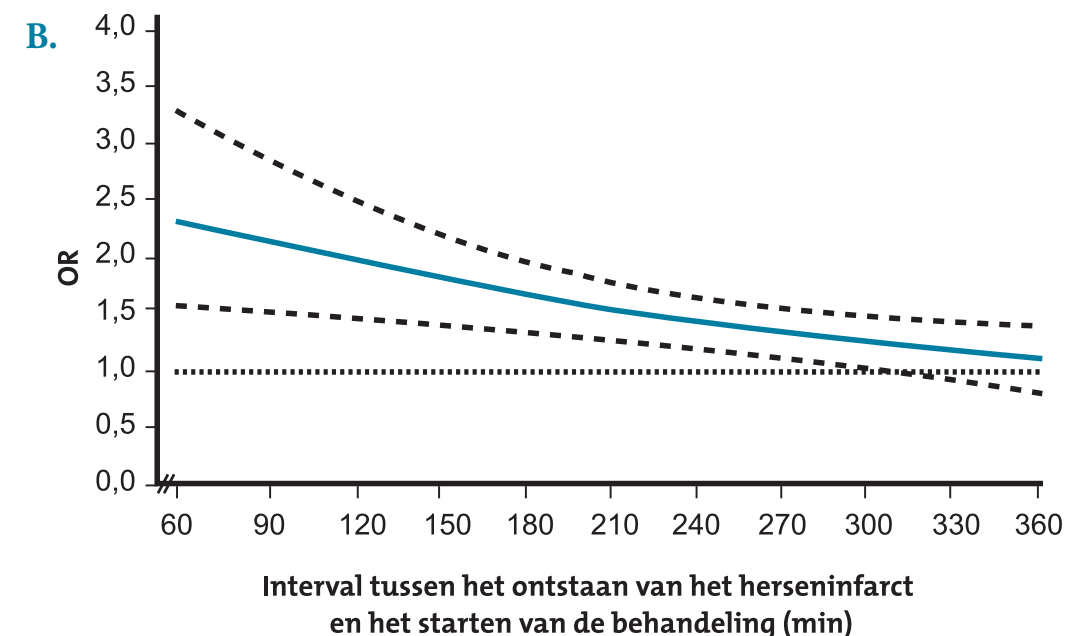
al duidelijk neuroprotectief, terwijl sterkere afkoeling niet meer effectief is. Uit klinisch onderzoek blijkt dat hyperthermie (temperatuur boven de 37,5 graden Celcius) de prognose van patiënten met een herseninfarct verslechtert.^{7,9} Met name hyperthermie binnen 24 uur na het ontstaan van het herseninfarct verslechtert de prognose.⁹ Het behandelen van koorts lijkt dan ook aangewezen, alhoewel er nog geen resultaten zijn van gecontroleerde klinische studies die aantonen dat verlaging van de temperatuur ook leidt tot een gunstigere prognose voor de patiënt. Gecontroleerde klinische studies zijn wel gaande. Tot die tijd lijkt het aangewezen om koorts te behandelen met antipyretica (bijvoorbeeld paracetamol 4 maal daags 1000 mg) en actief de oorzaak van de koorts op te sporen en zonodig te behandelen, danwel de patiënt te laten participeren in klinisch onderzoek. Veel voorkomende oorzaken van koorts bij een patiënt met een herseninfarct zijn infectie (luchtweg- of urineweginfectie), veneuze trombose of longembolie, ponsbloeding of een infarcering van de hypothalamus.

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat paracetamol de temperatuur bij een patiënt met een herseninfarct kan verlagen, alhoewel het effect maar gering is.¹⁰ Behalve met antipyretica, kan de temperatuur ook verlaagd worden met koeldekens, een koelmatras en met inwendige koeling.¹¹ Klinisch onderzoek met deze laatste koelmethode wordt momenteel uitgevoerd.

Serumglucose

Hyperglykemie (serumglucose > 8-10 mmol/l) in de acute fase van een herseninfarct is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en een slechtere functionele prognose, zowel bij patiënten met als zonder diabetes mellitus.^{12,13} Het ongunstige effect van hyperglykemie is onafhankelijk van het type en de grootte van het herseninfarct en de leeftijd van de patiënt. Op grond van het negatieve effect van hyperglykemie wordt geadviseerd om patiënten met een herseninfarct in de acute fase géén glucose bevattende infusievloeistoffen te geven en het serumglucose regelmatig te controleren. Het is de

| A. | Tijdsinterval (min) | N | OR | (95% BI) |
|----|---------------------|------|------|-------------|
| | 0-90 | 311 | 2,83 | (1,77-4,53) |
| | 91-180 | 618 | 1,53 | (1,11-2,11) |
| | 181-270 | 801 | 1,40 | (1,06-1,85) |
| | 271-360 | 1046 | 1,16 | (0,91-1,49) |



Figuur 3. Tijdgerelateerde meta-analyse van de gecontroleerde klinische studies uit Figuur 2 (intraveneuze trombolysie met alteplase binnen 6 uur na het ontstaan van het herseninfarct) met als eindpunt een goede uitkomst. A. Tijdsinterval: interval tussen het ontstaan van het herseninfarct en de start van de behandeling in minuten. B. Grafische weergave. De doorgetrokken lijn geeft de OR aan en de onderbroken lijnen de 95% betrouwbaarheidsintervallen. De stippellijn betekent een OR van 1, dat wil zeggen dat er geen effect is van de behandeling. Deze illustraties zijn met toestemming van de uitgever JDL & Partners overgenomen uit *RePerfusion Neurologie* 2002, volume 16, pagina 2.

vraag of hyperglykemie agressief behandeld zou moeten worden met insuline, maar betrouwbare gegevens hierover ontbreken vooralsnog.¹⁴ Momenteel is wel gecontroleerd klinisch onderzoek gaande naar het effect van behandeling met insuline op de prognose van patiënten met een herseninfarct en hyperglykemie. Cardiologisch onderzoek heeft aan-

getoond dat behandeling met insuline in het acute stadium van een myocardinfarct de mortaliteit verlaagt.¹⁵

Intracranieële druk

Een groot a. cerebri media infarct kan gepaard gaan met een verhoogde intracranieële druk als gevolg

van cerebraal oedeem.^{16,17} Het betreft meestal jongere patiënten en men spreekt in dit kader wel van een zogenaamd maligne a. cerebri media infarct. Het oedeem treedt meestal op tussen de 1e en 5e dag na het ontstaan van het herseninfarct. De mortaliteit kan oplopen tot 80%, terwijl de patiënten die het infarct overleven vaak ernstig geïnvalideerd zijn. De verhoogde intracranieële druk kan op verschillende manieren worden behandeld, maar gecontroleerd klinisch onderzoek ontbreekt vooralsnog. Behandelingsmethoden die gebruikt worden bij patiënten met traumatisch schedel-hersenletsel, worden ook wel toegepast bij patiënten met een maligne a. cerebri media infarct, zoals behandeling met mannitol of glycerol, hyperventilatie en hypothermie. Daarnaast is hemicraniëctomie, al dan niet met een duraplastiek, ter behandeling van het maligne a. cerebri media infarct in diverse studies beschreven.^{16,17} Een ongecontroleerde studie liet zien dat de mortaliteit significant gereduceerd kan worden van circa 80% naar circa 35% met hemicraniëctomie.¹⁸ Binnenkort start in Nederland gecontroleerd klinisch onderzoek naar het effect van hemicraniëctomie met een duraplastiek op de prognose van patiënten met een maligne a. cerebri media infarct.

Vochthuishouding

Bij met name de oudere patiënten met een herseninfarct is vaak sprake van dehydratie. Dehydratie leidt tot een toegenomen plasmaviscositeit en afname van het bloedvolume, met als mogelijk gevolg daarvan een verminderde cerebrale perfusie. Dehydratie moet dan ook te allen tijde worden voorkomen of behandeld. Dat kan het beste gebeuren in het acute stadium met een intraveneus infuus, bij voorkeur met vloeistoffen die géén glucose bevatten.

Trombolysie

Intraveneuze trombolysie

Intraveneuze trombolysie met alteplase (rt-PA) binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct verbetert significant de prognose van de patiënt.¹⁹ De relatieve risicoreductie (RRR) op overlijden of invaliditeit door intraveneuze trombolysie met rt-PA binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct bedraagt 45% (OR 0,55, 95% BI:0,41-0,72) (*Figuur 1*, op pagina 21), terwijl de absolute risicoreductie (ARR) 14% bedraagt.¹⁹ Dit betekent dat men 7 patiënten moet behandelen om bij 1 ervan overlijden of ernstige invaliditeit te voorkomen. Een meta-analyse van alle,

binnen 6 uur na het ontstaan van het herseninfarct, behandelde patiënten toont ook nog een significant effect van intraveneuze trombolysie met rt-PA (*Figuur 2*, op pagina 22).²⁰ Deze meta-analyse toont aan dat hoe eerder de patiënt wordt behandeld, des te gunstiger het resultaat (*Figuur 3*, op pagina 23). Een tijdsgelateerde analyse laat zien dat behandeling binnen 270 minuten (4,5 uur) na het ontstaan van het herseninfarct nog een statistisch significant effect heeft, terwijl behandeling gestart na 270 minuten of later niet meer significant effectief is. Nogmaals moet benadrukt worden, dat hoe sneller de patiënt behandeld wordt, hoe beter het eindresultaat voor de patiënt. De belangrijkste complicatie van trombolysie is het optreden van een intracerebrale bloeding. Het risico op een symptomatische intracerebrale bloeding is na behandeling met alteplase ongeveer 3 maal verhoogd, maar dit verhoogt niet de mortaliteit. Het behandelingsprotocol (gebaseerd op de 'National Institute of Neurological Disorders and Stroke' (NINDS) -criteria) voor het uitvoeren van intraveneuze trombolysie met rt-PA bij patiënten met een herseninfarct is al diverse malen gepubliceerd.²¹⁻²³ In de recente Adviezen Stroke Care Unit van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie voor ziekenhuizen wordt geadviseerd om trombolysie toe te passen bij de patiënten die daarvoor in aanmerking komen. Als men zelf niet trombolysiert, moet men regionaal afspreken waar deze patiënten wel kunnen worden getrombolysiert. Trombolytische behandeling dient plaats te vinden op een afdeling waar observatie en intensieve controles mogelijk zijn. Hiervoor is zowel de stroke unit als de IC-afdeling geschikt, afhankelijk van de lokale situatie. De komende jaren moet er naar gestreefd worden om in Nederland alle patiënten met een herseninfarct, die daarvoor in aanmerking komen, te trombolysieren. Regionale afspraken zijn hierbij dus van belang.

Lokale intra-arteriële trombolysie

Bij lokale intra-arteriële trombolysie wordt het trombolyticum ter plaatse toegediend in en rond de arteriële occlusie door middel van een microcatheter. Als intra-arterieel trombolyticum wordt tegenwoordig met name alteplase en pro-urokinase gebruikt. Het rekanalisatiepercentage na intra-arteriële trombolysie is groter dan na intraveneuze trombolysie. Ongeveer 40% van de behandelde patiënten heeft een complete rekanalisatie en ongeveer 35% een partiële rekanalisatie. Lokale intra-arteriële trombolysie is recent onderzocht in een gecontroleerde klinische studie, 'Prolyse

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 In principe dient elke patiënt met een herseninfarct in de acute fase te worden opgenomen op een stroke unit.
- 2 Door observatie, bewaking en regelmatige controles kunnen complicaties snel behandeld worden. Met name hypertensie, koorts en hyperglykemie zijn prognostisch ongunstig.
- 3 Intraveneuze trombolysie met alteplase dient plaats te vinden binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct, voor elke patiënt die daarvoor in aanmerking komt.

in Acute Cerebral Thromboembolism II' (PROACT II).²⁴ In deze studie werden 180 patiënten gerandomiseerd met een afsluiting van de a. cerebri media, binnen 6 uur na het optreden van het herseninfarct.

Ongeveer tweederde van de patiënten kreeg lokaal intra-arterieel pro-urokinase en laag gedoseerd intraveneus heparine toegediend. Eenderde deel van de patiënten kreeg alleen laag gedoseerd intraveneus heparine toegediend. Van de met pro-urokinase behandelde patiënten had 40% een goede uitkomst in vergelijking met 25% bij de controlepatiënten ($p=0,04$). De mortaliteit was 25% in de met pro-urokinase behandelde patiënten en 27% in de controlegroep. Na behandeling met pro-urokinase trad rekanalisatie op bij 66% van de behandelde patiënten en bij 18% van de controlepatiënten ($p<0,001$). Een symptomatische intracerebrale bloeding binnen 24 uur na de behandeling trad op bij 10% van de behandelde patiënten en bij 2% van de controlepatiënten ($p=0,06$).

Concluderend, PROACT II laat zien dat lokale intra-arteriële trombolysie met pro-urokinase de prognose van patiënten met een occlusie van de a. cerebri media significant verbetert als de behandeling binnen 6 uur na het ontstaan van het herseninfarct is gestart. Deze behandeling is dus ook effectief meer dan 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct. De behandeling met intra-arteriële pro-urokinase vond mediaan 5,3 uur na het ontstaan van het herseninfarct plaats.

Er zijn geen klinische studies voorhanden die het effect van intra-arteriële trombolysie hebben vergeleken met intraveneuze trombolysie, zodat momenteel niet bekend is of de ene wijze van toediening beter is dan de andere.

Antithrombotica

Toediening van 300 mg acetylsalicylzuur (asa) tijdens het acute stadium van het herseninfarct (binnen 48 uur na het ontstaan van het herseninfarct) voorkomt bij 1,2% van de behandelde patiënten ernstige invaliditeit of overlijden, dat wil zeggen bij 1 op de 83 behandelde patiënten.²⁵ De 300 mg asa dient gedurende 2 weken te worden gegeven of tot ontslag. Aansluitend wordt dan een vervolgbehandeling afgesproken in het kader van de secundaire preventie. Het effect van asa is klein, maar zeker de moeite waard als er geen andere behandelingsoptie is, zoals trombolysie. Uit een gecombineerde analyse van de 'International Stroke Trial' (IST) en de 'Chinese Acute Stroke Trial' (CAST) blijkt dat asa niet nadelig is voor patiënten die een hemorragisch infarct of een hemorragie hadden.²⁶ In feite kan dus al begonnen worden met asa voordat een CT-scan gemaakt is. Als er sprake is van een bloeding moet de toediening van asa weer gestopt worden. Het toedienen van anticoagulans, waaronder heparine en de laagmoleculaire heparines, verbetert in het acute stadium van het herseninfarct niet de prognose, ook niet bij patiënten met een cardioembolisch herseninfarct.²⁵ Wel voorkomen subcutaan toegediende laagmoleculaire heparines het optreden van diepe veneuze trombose.

Neuroprotectie

Neuroprotectiva trachten de neuronen te beschermen tegen de schadelijke gevolgen van ischemie door in te grijpen in de cascade van biochemische processen, die het gevolg zijn van de ischemie. Tot nu toe zijn vele neuroprotectieve stoffen ontwikkeld en onderzocht in zowel dierexperimentele als klinische studies. Hoewel veel middelen in dierexperimentele studies een duidelijk neuroprotectief effect blijken te hebben,

heeft geen van de klinische studies tot nu toe een positief resultaat opgeleverd. Het teleurstellende resultaat van de klinische studies met neuroprotectiva kunnen deels verklaard worden door de methodologische problemen van veel studies. Klinisch onderzoek naar het nut van deze middelen is dus nog steeds van belang. Op dit moment zijn de resultaten van diverse gecontroleerde klinische studies naar het effect van neuroprotectiva, zoals diazepam en magnesium nog niet bekend.

Conclusie en toekomstige ontwikkelingen

Aanbevolen wordt om bij patiënten met een herseninfarct intraveneuze trombolysie met alteplase toe te passen binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct. Te overwegen valt om bij patiënten met een herseninfarct die verdacht worden van een occlusie van de a. cerebri media, intra-arteriële trombolysie toe te passen tussen het 3e en 6e uur na het ontstaan van het herseninfarct indien dit logistiek mogelijk is. Het is duidelijk dat intra-arteriële trombolysie met name logistiek lastig is, omdat een angiografie gedaan moet worden in een acute situatie. Dit is momenteel in de meeste ziekenhuizen niet haalbaar. Daarnaast is men afhankelijk van een radioloog, die ervaring heeft met neuro-interventie. De verdere ontwikkeling van de intra-arteriële trombolysie zou gebaat kunnen zijn bij neurologen die zich gaan bekwamen in de neuro-interventie, zoals cardiologen die zelf hun interventies verrichten. Een andere toekomstige behandelingsoptie is de gecombineerde toepassing van intraveneuze en intra-arteriële trombolysie. Een kleine studie die deze gecombineerde behandeling heeft onderzocht, gaf hoopvolle resultaten.²⁷ Het voordeel van de gecombineerde behandeling is dat snel gestart kan worden met intraveneuze behandeling en dat bij een nog aanwezige arteriële occlusie dit gevolgd kan worden door een lokale intra-arteriële behandeling. De gecombineerde behandeling lijkt even veilig te zijn als de intraveneuze behandeling alleen. Een grotere gerandomiseerde en gecontroleerde studie is in ontwikkeling.

Gezien de te verwachten logistieke problemen met lokale intra-arteriële trombolysie moet ook getracht worden om de geschikte tijdsperiode voor de toepassing van intraveneuze trombolysie uit te breiden tot meer dan 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct. Uit onderzoek is bekend dat bij een deel van de patiënten na 3 uur nog steeds een penumbra aanwezig is.²⁸ Onderzocht moet worden

of deze penumbra betrouwbaar aangetoond kan worden met diffusie- en perfusiegewogen MRI en of behandeling met intraveneuze trombolysie op grond van de MRI-bevindingen effectief is. Daarnaast moet nog onderzocht worden of het toedienen van neuroprotectiva ook de geschikte tijdsperiode voor de toepassing van trombolysie kan verruimen.

Referenties

1. Pulsinelli W. Pathofysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992;339:533-6.
2. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:193-201.
3. www.neurologie.nl
4. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised in-patient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
5. Bath FJ, Bath PMW. What is the correct management of blood pressure in acute stroke? *The Blood pressure in Acute Stroke Collaboration. Cerebrovasc Dis* 1997;7:205-13.
6. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998;29:529-34.
7. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli, L, Re G et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. *Stroke* 1995;26:2040-3.
8. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-5.
9. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2455-60.
10. Dippel DW, Breda EJ van, Gemert HM van, Worp HB van der, Meijer RJ, Kappelle LJ et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke* 2001;32:1607-12.
11. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jørgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling. A case-control study: *The Copenhagen Stroke Study. Stroke* 2000;31:2251-6.
12. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ* 1997;314:1303-6.
13. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001;58:1209-12.
14. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KGMM, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia. *The Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). Stroke*

1999;30:793-9.

15. Mahnberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A et al. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI-Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
16. Schwab S, Rieke K, Aschoff A, Albert F, von Kummer, R, Hacke W. Hemicraniotomy in space-occupying hemispheric infarction: useful early intervention or desperate activism? *Cerebrovasc Dis* 1996;6:325-9.
17. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:1888-93.
18. Rieke K, Schwab S, Krieger D, Kummer R von, Aschoff A, Hacke W. Decompressive surgery in space occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective study. *Crit Care Med* 1995;23:1576-87.
19. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;350:607-14.
20. Hacke W. Intravenous thrombolysis - where we are? *Proceedings of the 7th International symposium on thrombolysis and acute stroke therapy. Lyon* 2002:10.
21. Boiten J, Wilmsink JT, Lodder J, Troost J. Trombolysie bij patiënten met een acuut herseninfarct: gunstige eerste ervaringen in Maastricht. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1062-9.
22. Boiten J. Behandeling van het acute herseninfarct met trombolysie. *Ned Tijdschr Intensive Care* 2001;16:189-95.
23. Worp HB van der, Kappelle LJ. Trombolysie bij het herseninfarct: de praktijk. *Ned Tijdschr Neurol* 2000;3:148-55.
24. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase of acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999;282:2003-11.

25. 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;349:1569-81.
26. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000;31:1240-9.
27. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. *Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. Stroke* 1999;30:2598-605.
28. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. *Brain* 2001;124:2-4.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. J. Boiten, neuroloog

St. Annaziekenhuis
Afdeling Neurologie
Postbus 90
5660 AB Geldrop
Tel: 040-2891447
Fax: 040-2891449
E-mail: jelis.boiten@st-anna.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.