

Akutt Hjerneinfarkt med hovedvekt på Endovaskulær Behandling

En litteraturgjennomgang

Marte Myhre



Prosjektoppgave profesjonsstudiet medisin
Veileder overlege dr. med Sigrun Kierulf Brækken
Nevrologisk avdeling Oslo Universitetssykehus avdeling Ullevål

UNIVERSITETET I OSLO

Høst 2011

© Marte Myhre

2011

Akutt Hjerneinfarkt med hovedvekt på Endovaskulær Behandling

Forfatter

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Acute ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. The ultimate goal in treatment of acute ischemic stroke is to achieve revascularization in time to prevent irreversible damage to the brain tissue, without increasing the risk of symptomatic intracranial hemorrhage. During the past decade new therapies using an endovascular approach have evolved. The aim of this presentation is to describe the experience with endovascular treatment, such as the Penumbra system, the MERCI retriever, the Snare, angioplasty and stenting, used as single therapy or in combination with administration of intravenous and/or intra-arterial thrombolytics in patients with acute ischemic stroke. Early reperfusion is the most important predictor of good functional outcome. Decisions about treatment are based upon baseline clinical data, time from onset to treatment, identification of early signs of infarction on brain imaging with CT/ MRI, and presence of arterial occlusion and collateral flow on angiography. Endovascular treatment is efficient and favourable in specially selected patients. Review of the current literature reveal a need of further investigation and randomized controlled trials.

Innledning

Målet med oppgaven er en gjennomgang av endovaskulære behandlingsteknikker ved akutt hjerneinfarkt, med utgangspunkt i tilgjengelig litteratur. Ved endovaskulær intervensjon behandler man blodkar innenfra med bruk av kateter, innført via lysken. Endovaskulær intervensjon er en fellesbetegnelse for intra-arteriell trombolyse, mekanisk trombektomi (fisking og aspirasjon av trombe) og angioplastikk (ballongdilatasjon) med stenting, gitt alene eller i kombinasjon med intravenøs trombolyse

WHO estimerte i 2004 dødeligheten av cerebrovaskulær sykdom i Norge i 2004 til 8% for menn og 11,2% for kvinner (WHO). Årlig forekomst av slag anslås til ca. 16 000. Ca. 70 000 mennesker lever med følgende av et slag.

Et hjerneslag defineres som et fokalt nevrologisk utfall grunnet iskemi som varer over et døgn eller etterlater klinisk eller nevrologisk skvele. Ca. 80% av hjerneslagene er infarkter. Da de fleste TIA varer < 30 minutter, vil det ved betydelige utfall av > 1 times varighet vanligvis foreligge er hjerneinfarkt. (Håndbok for bevegelsesdivisjonen OUS)

Helsedirektoratet har slått fast i sine retningslinjer at det kreves omfattende forskning før kvalitet og kostnadseffektivitet er klargjort innenfor slagbehandlingen. Det ønskes at det i hver helseregion skal finnes et spesialisert senter med høy klinisk kompetanse, med tilgjengelig avansert billeddiagnostikk, og tilgang på nevrologisk- og nevrokirurgisk intervensjon. Man håper at spesielt yngre personer og de som rammes av de største infarktene vil ha nytte av et slikt tilbud. Det er fremdeles mye uavklart rundt reperfusjonsbehandlingen. Intravenøs trombolyse med r-tPA har i dag vist effekt gitt innen 4.5 timer etter ictus. I følge retningslinjene er det kun aktuelt med intra-arteriell trombolyse eller annen mekanisk intervensjon hos pasienter med okklusjoner eller høygradige stenoser i de større intrakranielle arteriene, med manglende effekt av intravenøs trombolyse eller der intravenøs trombolyse er kontraindisert (Helsedirektoratet)

Den absolutt viktigste faktoren for vellykket resultat etter et akutt iskemisk hjerneinfarkt er tidlig behandling. Endovaskulær intervensjon er et tilbud til de som kommer til behandling utenfor tidsvinduet til intravenøs trombolyse, som er 4.5 timer. Hos disse pasientene er endovaskulær intervensjon det eneste gjenværende behandlingsalternativ.

Innhold

1. Anatomi.....	1
1.1.Hovedarterier.....	1
1.2 Kollateralsirkulasjon.....	1
1.3 Mikrosirkulasjon.....	1
2. Patologi.....	2
2.1 Iskemi.....	2
2.2 Symptomer.....	3
2.3 Etiologi.....	4
2.4 Alder og risikofaktorer.....	5
3.Behandling.....	6
3.1 Billeddiagnostikk.....	6
3.2 Trombolytiske midler.....	6
3.3 Endovaskulær intervensjon.....	7
3.4 Komplikasjoner.....	8
3.5 Vanlige graderingsverktøy i behandling og oppfølging.....	8
3.6 Akutt slagbehandling ved OUS, avdeling Ullevål.....	9
4. Litteratursøk.....	11
5. Litteraturgjennomgang og Diskusjon.....	12
Tidsfaktoren ”Time is brain”.....	12
Rekanalisering og reperfusjon.....	12
Kollateralsirkulasjon.....	13
Studier som omhandler ulike endovaskulære teknikker.....	13
Komplikasjoner.....	Error! Bookmark not defined.
Endepunkter.....	Error! Bookmark not defined.
6. Konklusjon.....	18
Definisjoner.....	18
Litteraturliste.....	20

1 Anatomi.

Ved et hjerneinfarkt vil den individuelle karanatomi med muligheter for kollaterforsyning være av stor prognostisk betydning. Det er hevdet at de cerebrale karene er skjørere enn for eksempel koronararteriene, har mer slynget forløp, og lite støtte. Cerebrale arterier går i subarachnoidalrommet. (Velat 2010, Volkmann 2007)

1.1 Hovedarterier

Arteria carotis interna (ICA) forsyner fremre del av hjernen. A. ophtalmica avgår først, deretter avgår a. communicans posterior (PcoA) og arteria choroidea anterior. Deretter deler seg ICA i sin største gren a. cerebri media (MCA), og a. cerebri anterior (ACA). MCA-hovedstammen deler seg vanligvis i 2–5 grener.

De to vertebralisarterieene avgir posterior inferior cerebellar artery (PICA) og danner deretter a. basilaris som forsyner bakre kretsløp via a. cerebelli posterior superior og a. cerebelli inferior anterior, og mindre grener til cerebellum og pons. På toppen av arteria basilaris deler den seg i a. cerebri posterior (PCA) på hver side som forsyner bakre del av storehjernen,.

MCA, ACA og PCA forener sine kapillærnett i watershedområdene. Disse ligger i overgangen til forsyningsområdene til de leptomenigeale arteriene. Watershedsonen er spesielt sårbar for hypoperfusjon. (Volkmann 2007)

1.2 Kollateralsirkulasjon.

Intrakranielt finnes circulus willici, bestående av a. cerebri anterior og a. cerebri posterior bilateralt, forbundet med a. communicans anterior og a. communicans posterior. Ved en okklusjon i ICA kan blodet strømme fra kontralateral ICA over i a. communicans anterior og fra a. cerebri posterior via a. communicans posterior. Så mye som 50% av befolkningen mangler en kommunikant, noe som øker risikoen for hypoperfusjon i kritiske situasjoner. Ekstrakranielle anastomoser går via a. carotis externa og a. ophtalmica. Transdurale anastomoser går via a. carotis externa til a. meningea media, a. maxillaris og fra a. vertebralis og a. meningea posterior. (Volkmann 2007)

1.3 Mikrosirkulasjon

Vinkelrett fra pia mater trenger arteriene inn i hjernen og danner et nettverk med høyest kapillærtetthet i grå substans. Hjernens mikrosirkulasjon er kledd av spesialiserte endotelceller, som har utviklet sine egenskaper i nærvær av astrocytter, forbundet med tight junctions hvilende på en sterk basalmembran i tilknytning til astrocyttendeføttene. Astrocyttene skiller blant annet ut stoffer som påvirker transkripsjon av tPA (tissue plasminogen activator) og PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) i endotelcellene. (Bougousslavsky 2006)

2 Patologi

2.1 Iskemi

Hjernens blodtilførsel er ca 50 ml/ 100g vev/min. Oksygenbehovet og glukoseomsetning er høyest i den grå substansen.(Roach et al 2010)

Som svar på et redusert perfusjonstrykk vil hjernen sikres nok blod via dilatasjon av de mindre arteriene og arteriolene (autoregulering). Dersom denne autoreguleringen av blodstrømmen ikke strekker til vil oksygenekstraksjonen fra blodet øke. Gir denne reservemekanismen likevel for lite tilgang på oksygen til å holde vevets metabolisme i gang vil det gi varig celledød.(Derdeyn et al 2002) Neuroner er blant de aller mest følsomme cellene i kroppen. Kun tre til fire minutter uten blodtilførsel gir varig skade. (Kumar et al 2007) Foruten hypoksi er det akkumuleringen av metabolitter som gir denne skaden, som oppstår blant annet ved anaerob omsetning av glukose til laktat. (Næss 2006)

Nevronene holder sin struktur så lenge perfusjonen ligger rundt 20 ml/100 g vev/min, men ved ytterligere reduksjon i blodtilførsel vil de skade sin elektriske funksjon og det opptrer celledød. Penumbraområdet (penumbra= halvskygge) regner man med å kunne redde innenfor en 12- timers ramme. (Dahl 2010) Omkring 50 % av pasienter med iskemi i store kar har gjenværende levedyktig vev de første 8-12 timene. (Saver 2006)

Ved iskemi ødelegges blod- hjerne barrieren, og evnen for de små karene til å åpne seg etter en periode uten blodstrøm reduseres (det såkalte "no reflow fenomenet"). (del Zoppo 2003) Endotel og astrocytter sveller opp, med dysfunksjon som følge. Frie radikaler og aktiverte koagulasjonsfaktorer gjør at endotelet får adhesjonsmolekyler for å rekruttere leukocytter. Aktiverte trombocytter samles også på skadestedet. Leukocytene medfører ytterligere traumatiske forandringer i mikrosirkulasjonen. Nettet av laminin, kollagen IV, pericytter, proteoglykaner, glykosaminoglykaner og vitronectin brytes ned, og det oppstår lekkasjer. Endotelet sprekker til slutt. (Bougousslavsky 2006)

Celledøden skjer enten som nekrose (vevsdød med tap av membranintegritet og lekkasje av enzymer med degraderende virkning) eller apoptose (programmert celledød, en aktiv prosess for å fjerne irreversibelt skadede celler, via en indre (mitokondriell) eller ytre (membranreseptorer) signalvei). Apoptosen krever ATP. Ved global iskemi finner man primært apoptose som opptrer flere timer senere. Ved fokal iskemi blir kjernen nekrotisk og periferien apoptotisk. I penumbraen ligger ATP- nivået ofte på 50-70 % av det normale, mens det i kjernen er kun ca. 25 %. Defekt ATP-drevet transport av natrium og kalsium gir cytotoxisk ødem.(Majid 2011, Kumar 2007)

Redusert elektrisk aktivitet gir metabolsk stress og infarktområdet vokser. Den lokale blodstrømmen avgjør når nekrosen inntreffer. (Seitz 2010). Iskemien skader forholdet mellom stoffskiftet og perfusjonen. Infarktområdet omgis ofte av et hyperemisk område. Blodtilførselen tas opp når rekanaliseringen har funnet sted, mens stoffskiftet holdes lavt. (Roach et al 2010) Foruten rekanalisering, er det rimelig å anta at temperatur, glukose og blodtrykk har stor prognostisk betydning. Rekanaliseringen har lite for seg dersom nevronene ikke lenger er levedyktige (Næss 2006). Høy temperatur som øker metabolismen har vist seg å fremme celledøden i dårlig perfundert vev. Blodtrykk må i fravær av cerebral autoregulering

balanseres på en slik måte at vevet blir tilstrekkelig perfundert uten for stor ødeleggelse av blod-hjerne barrieren. Høy glukose er et dårlig prognostisk tegn.

Det følger en inflammasjonsprosess med reperfusjonen. Makrofager og lymfocytter omkring arteriene i infarktsonen både fremmer skade og starter reparasjonsprosessen. Både reperfusjon og nedbrutt blod- hjerne barriere kan føre til dannelse av hematomer. (Seitz 2010) Blødning gir parenkymskade både ved at blodproduktene er toksiske, samt at det skjer mekanisk kompresjon som gir ytterligere iskemi. (Khatri 2007)

Stor nevronskade viser seg ved nedregulering av reseptorer for glutamat, GABA og vekstfaktorer.(Seitz 2010) Foruten skaden av det iskemirammede området, kan også funksjonelt tilknyttede regioner påvirkes. Dette kalles diachisis. Man har sett redusert glukoseomsetning og blodtilførsel på begge sider ved et infarkt i basalgangliene, som et speilbilde av iskemiområdet. (Pessah-Rasmussen 2007)

Det endelige kliniske slagsekvelet avhenger av nevronenes evne til reorganisering og reparasjon. I dyremodeller har man funnet vekst av stamceller. Man har sett nydannelse av nervefibre og synapser. (Seitz 2010) Økt aktivitet og omorganisering finnes også i funksjonelt tilknyttede områder. Forandringer er ofte også funnet i den kontralaterale hemisfæren. (Pessah-Rasmussen 2007)

Det er beregnet at det skal 3.6 år med normal aldring til for å tape like mange nevroner som man gjør i løpet av hver time under den akutte fasen av et hjerneinfarkt. (Saver 2006)

2.2 Symptomer

Det kliniske bildet er avgjørende for å velge det beste behandlingsalternativet.

Ved okklusjon i **ICA** sees ofte blindhet på ett øye i kombinasjon med kontralateral hemiparese.

A.ophtalmica. Det kliniske bildet er delvis eller totalt synstap (amaurosis fugax) på ett øye, og skyldes oftest kolesterolembolier sluppet fra plakk i ICA. Emboli og/eller infarkt kan sees ved oftalmoskopi.

A.choroidea anterior. Det vanlige kliniske bildet er kontralateralt homonymt synsfeltsutfall, hemisensorisk tap og ekstrapyramidale symptomer som for eksempel hemiballisme.

A.cerebri anterior. Lammelse i kontralateralt bein, ofte med ataksi, samt urininkontinens er vanlige utfall. Apatisk framtoning og andre frontale symptomer forekommer også, slik som ukritisk, upassende oppførsel og emosjonell inkontinens. (Mumenthaler 2006, Wyller 2002)

Utfallet ved **MCA**-okklusjoner avhenger av om det er hovedstammen eller grener som er rammet. Ved totalt media- infarkt rammes cortex, basalganglier og capsula interna. Vanligst er kontralateral hemiparese, mest uttalt i arm og ansikt, med tilhørende sensibilitetstap og eventuelt homonym hemi/kvadrant anopsi. Horisontal øyemuskellammelse med blikkdeviasjon mot fokus er vanlig. Venstresidige okklusjoner gir som regel afasi og apraksi (svikt i utføring av dagligdagse aktiviteter som ikke tilegnes pareser). Høyresidige infarkter (eller infarkter på ikke-dominant side) kan gi forstyrret romoppfatning (problemer med avstandsbedømmelse og tredimensjonal forståelse) samt neglekt (redusert oppmerksomhet mot den affiserte siden ved bilateral stimulering).(Mumenthaler 2006, Wyller 2002)

Okklusjon av distale del av **ICA** med involvering av **a.cerebri anterior** og eventuelt **a.cerebri posterior** betegnes som massive. To av tre massive infarkter gir livstruende ødem som klinisk viser seg (i tillegg til kontralateral hemiparalyse og afasi eller neglect) som pupilleforandringer og Babinskis tegn. (Lindegaard 2008)

A. vertebralis, a. basilaris og a. cerebri posterior. Okklusjoner i dette forsyningsområdet gir utfall fra hjernestammen (ipsilateralt hjernenerveutfall og kontralateralt hemisensorisk eller hemiparetisk utfall), cerebellum (svimmelhet, kvalme, ataksi, dysmetri, nystagmus, gang- og taleforstyrrelser, hodepine og nedsatt bevissthet) eller thalamus (kontralateralt hemisensorisk utfall, hukommelsestap). Basilarisokklusjoner kan gi locked-in syndrom. (Mumenthaler 2006)

”Stille infarkter”, kun synlig på billeddiagnostikk, er vanligere enn symptomatiske infarkter. Disse kan forårsake kognitive forstyrrelser, som for eksempel en fallende score på MiniMentalStatus. Slike infarkter sees oftere hos personer med atrieflimmer. (Caplan 2011, Gottsäter 2007)

Små lakunære infarkter kan gi store atferdsendringer. (Seitz 2010) Disse infarktene rammer karene som penetrerer hjernevevet fra sitt utgangspunkt vinkelrett fra a.basilaris, a. cerebri media og a. cerebri posterior.

2.3 Etiologi.

Arterielle tromber består av blodplater og fibrin fordelt lagvis med erytrocytter og enkelte leukocytter. (Kumar 2007)

Aterotrombotiske slag. Utgangspunktet er oftest et sprukket aterosklerotisk plakk som kan avgi embolier, men enhver skade på karveggen, som kan oppstå ved inflammasjon eller direkte kontakt med for eksempel et kateter, vil disponere for trombedannelse.

Kardielle embolier. Om lag 80% av embolier i det systemiske kretsløpet stammer fra murale tromber i hjertet. Ferske hjerteinfarkter (under 30 dager) predisponerer for embolier. En sjelden gang passerer også embolier over til systemkretsløpet via en defekt skillevegg i hjertet. (Kumar 2007) Atrieflimmer står bak om lag halvparten av kardioemboliske slag.

Småkarssykdom gir opphav til små lakunære infarkter. Ofte sees lipohyalinose og fibronoid nekrose, patologiske forandringer som har sin opprinnelse i hypertensjon. Degenerasjonen sees også med økende alder. Hovedsakelig hvit substans påvirkes, og viktige nevronale kretser brytes. Infarktetterlater hulrom med væske, opptil 15 mm i størrelse. (Dahl 2010) (Koroshetz 2006). Størst skade i mikrosirkulasjonen sees hos pasienter med vaskulitter, diabetes og alvorlig hypertensjon. (Bougousslavsky 2006)

Proksimale tromber er oftest vanskelige å løse med generelt virkende behandling og gir dermed langvarig iskemi, i både hvit og grå substans. Spesielt der det er utbredt aterosklerotisk sykdom fra før og dårlig kollateralsirkulasjon vil skadeomfanget bli betydelig. Ved tidlig rekanalisering er det mulig å redusere et proksimalt slag som i utgangspunktet rammer basalganglier, insula og capsula interna til kun å ramme det ytterste cortex. (Seitz 2010)

Om lag 10 % av iskemiske slag betegnes maligne ettersom ødemdannelsen som følger celledøden gir høyt trykk med hernieringsfare. (Majid 2011)

2.4 Alder og risikofaktorer.

Hos pasienter under 40 år er blødninger vanligere enn tromboemboliske infarkter, med unntak av individer med hjertesykdom som gir embolikilde, samt de med stor genetisk disposisjon for aterosklerose. (Caplan 2011) Hos yngre pasienter er kardioembolisk opprinnelse, samtidig røyking og p-pillebruk, samt hard fysisk aktivitet vanlige årsaker til iskemisk hjerneslag. (Mocco 2009)

Hypertensjon er den viktigste risikofaktoren for hjerneslag. Antihypertensiv behandling kan gi inntil 40 % reduksjon av hjerneslag. Røyking doubler risikoen for slag. Diabetes, høyt total kolesterol og lavt HDL er andre velkjente risikofaktorer. Ved stenoser har pasienten ofte hatt et TIA på forhånd med liknende utfall som ved slaget. Ved embolier fra hjertet kan TIA-angfallene i forkant opptre i forsyningsområdet til ulike kargebeter. (Caplan 2011) Pasienter med ubehandlet atrieflimmer har en årlig insidens på ca. 5% for akutt hjerneinfarkt. Forhøyet homocystein, kronisk inflammasjon samt livsstilsfaktorer som lav fysisk aktivitet og høyt alkoholkonsum gir også økt risiko for hjerneinfarkt. (Gottsäter 2007)

3 Behandling

3.1 Billeddiagnostikk

CT og MR brukes i akuttutredningen for å utelukke differensialdiagnoser til iskemisk hjerneinfarkt, hovedsakelig blødning, tumor og traume. CT uten kontrast er vanligvis tilstrekkelig for å utelukke blødning. Tidlige infarktforandringer er lavattenuasjon og tap av differensiering mellom grå og hvit substans. For å påvise nedsatt sirkulasjon uten etablert infarkt kan CT-perfusjon, og/eller diffusjons- og perfusjonsvektet MR benyttes.

CT-perfusjon framstiller mikrosirkulasjonen med kontrast. Beregninger gjøres ved måling av blodstrøm, blodvolum og passasjetid. Ved dårlig perfusjonstrykk vil autoreguleringen føre til dilatasjon av kar og rekruttering av kollateraler, noe som gir økt blodvolum men lengre passasjetid. Dette kan sees i penumbraområdet. Ved defekt autoregulering er både blodstrøm og blodvolum redusert. CT-angiografi framstiller de store karene precerebralt (carotis og vertebralis) og intrakranielt. Hos pasienter med media infarkt finnes ofte "dense media sign", altså en tett MCA. Etter 3-5 dager kan det komme til eventuell ekspansiv effekt av ødem, og hyperperfusjon kan gi attenueringsøkning.

Anafylaktisk reaksjon mot kontrast kan dempes med premedikasjon med steroider og antihistaminer. Nyreinsuffisiens er en relativ kontraindikasjon mot kontrast, likeledes pasienter på metformin. En akuttutredning med CT med angiografi utføres i løpet av få minutter.

Diffusjonsvektet MR, basert på vannets diffusjonsbevegelser, kan påvise cytotoxisk ødem ved irreversibel skade. Dette kan bli synlig allerede etter få minutter. Slik kan man framstille infarktkjernen. Perfusjonsvektet MR monitorerer kontrastpassasjen og beregner blodstrøm, blodvolum og passasjetid, og kan gi et bilde av penumbraen. Akuttutredning med MR kan utføres i løpet av ca. 30 minutter. Aneurysmeclips, pacemaker eller andre metallimplantat må ikke i MR maskinen. Ved lengre undersøkelsestid må man også regne med flere bevegelsesartefakter. (Siemund 2007, Oliveira-Filho & Koroshetz 2011)

3.2 Trombolytiske midler

Trombolytiske omdanner plasminogen til plasmin. Disse inneholder enzymet plasminogen som virker på fibrinogen, fibrinmonomerer og fibrinnettverket. Plasminogenet finnes fritt eller innbygget i en trombe. Trombolytiske midler har ulike virkningsmekanismer, de kan deles inn i de som virker på det frie plasminogenet eller på plasminogenet som er inkorporert i fibrinnettverket. Første generasjons trombolytiske midler er Streptokinase (opprinnelig fra gruppe C betahemolytiske streptokokker) og urokinase. De er uselektive. Alteplase (recombinant tissue plasminogen activator), reteplase, tenecteplase og prourokinase har sterkest effekt på fibrinbundet plasminogen. Dette er fordelaktig ved at fibrinolysen settes i gang lokalt der det er dannet en trombe, men ettersom mesteparten vil feste seg til overflaten oppstår det ofte problem med at effekten ikke trenger langt nok inn. (Gonzalez 2007, Norsk legemiddelhåndbok)

Intravenøs trombolyse. Studier har vist at rtPA har effekt inntil 4.5 timer etter symptomdebut. Effekten er bedre desto tidligere etter ictus den gis. Grovt er det anslått at hvis behandling gis innen 1 time etter ictus, blir 1 av 2 uavhengige (mRS 0-2), etter 4,5 timer 1 av 14 (Wahlgren personlig meddelelse). Intravenøs trombolyse gis i form av 0.9 mg/kg Actilyse maks. 90 mg. Det gis først en bolusdose med 10% og resten infunderes over 1 time.

Indikasjoner. Symptomer på iskemisk hjerneinfarkt. Øvre tidsvindu er 4,5 timer i fremre og 6 timer i bakre kretsløp.

Kontraindikasjoner Aktiv blødning. Kjent blødningstendens. (trombocytter under 100 000, Marevanisering, INR < 1.7, heparin/ fragmin siste 12 timer) Utbredte tidlige infarktforandringer på cerebral CT. (Håndbok for bevegelsesdivisjonen OUS)

Behandlingseffekt må veies opp mot risiko for blødning. Hemostasedefekter, nylig spontan blødning fra GI- traktus eller urinveier, kirurgi, biopsi eller karpunksjon, graviditet, fødsel eller traume, samt pericarditt, endocarditt og tromboflebitt kan alle gi opphav til potensielt alvorlige komplikasjoner i kombinasjon med fibrinolytika. Blodsukker under 2.8, et blodtrykk over 185/110 mmHg etter forsøk med BT senkende behandling, utbredte infarktforandringer på CT, samt annen alvorlig sykdom kan representere kontraindikasjoner mot intravenøs trombolyse. (Håndbok for bevegelsesdivisjonen OUS, UpToDate: Alteplase- Warnings/Precautions)

3.3 Endovaskulær intervensjon

Endovaskulær intervensjon blir om mulig utført på våken, lett sedert pasient. Urolige pasienter trenger generell anestesi. Anestesisykepleier overvåker sirkulasjon, hjerterytme og respirasjon. Pasienten skal ha innlagt kateter under prosedyren.

Endovaskulær prosedyre starter med punksjon i arteria femoralis i lyskenivå i lokalanestesi. Kateteret føres opp til okklusjonen.

Intra-arteriell trombolyse. Det settes opptill 4 mg Actilyse (20 mg/20 ml væske) rett i tromben. Resten føres inn med sprøytepumpe i hastighet ca. 8 mg/time. (Håndbok OUS)

Mekaniske intervensjonsteknikker inndeles etter angrepspunkt, f. eks proksimalt som ved aspirasjon eller distalt som ved fising. I dyremodeller har man funnet at utstyr som virker distalt for tromben har større komplikasjoner som vasospasme og emboliutslipp. Utstyret føres som regel ikke gjennom tromben, men glir ofte forbi mellom tromben og karveggen for å nå virkestedet distalt. Det er antatt at det er enklere å oppnå rekanalisering med distalt virkende utstyr. Ulempen er at jo mer man manipulerer, desto lengre tid tar det for å komme i riktig utgangsposisjon. Det proksimale utstyret er enklere av design, og med det er det enklere å komme tilbake til riktig utgangsposisjon. I starten sees ofte en forlengelse av tromben. Proksimalt utstyr gir også mindre irritasjon på karveggen. (Gralla 2006)

MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) er en wire formet som korketrekker som trenger igjennom tromben og skal trekke hele tromben ut. Utstyret virker distalt for okklusjonen.

Penumbra-systemet virker proksimalt for tromben. Gjennom reperfusjonskateteret skyves en separator fram og tilbake for å dele opp trombematerialet, som deretter aspireres med en kraft på ca -700 mmHg. (Grunwald et al 2011)

Microsnare er som MERCI et redskap for å fiske ut tromben i sin helhet. Det er egentlig et redskap skapt for å hente ut fremmedlegemer under endovaskulære prosedyrer, for eksempel kateterbiter som har løsnet. (Wikholm 2007)

Solitaire er en selvutvidende stent. Den ser ut til å egne seg på pasienter med proksimale okklusjoner. (Miteff 2011) Tromben låses mellom stenten og karveggen. Det dannes en kanal, samtidig som trombolytisk middel får større overflate å virke på. Pasienten trenger ikke antikoagulasjon dersom stenten hentes ut igjen, men dersom den blir permanent vil blodplatehemmingen medføre blødningsfare. Den ser ut til å virke dårlig på svært harde, kalsifiserte tromber. (Stampfl 2011)

3.4 Komplikasjoner

I en prospektiv studie med 1964 pasienter ble 13 % dårligere i akutfasen. Dette hadde flere ulike årsaker, som nye perioder med iskemi, vekst av infarktsonen, økt intrakranielt trykk og blødning i infarktsonen. ICA- og hovedstamme MCA- okklusjoner, hjernestammeinfarkter, territorielle infarkter og diabetes mellitus var oftest forbundet med nevrologisk forverring. (Caplan 2011)

Blødning kan opptre i form av petekkier i infarktkanten, petekkier i selve infarktområdet eller som hematom.

Symptomatiske blødninger (vanligvis definert som økning på 4 poeng i NIHSS) er forbundet med høy mortalitet. De forekommer vanligvis innen de 36 første timene etter trombolystisk behandling. Ved store infarkter er risikoen større for symptomatisk blødning. Moderne CT-teknikk og MR oppdager flere asymptomatiske blødninger, som kan være en følge av god reperfusjon. Disse gir ofte ingen langtidsfølger. Andre komplikasjoner til endovaskulær behandling er disseksjon, perforasjon av karet, vasospasme og/eller retrombosering. (Baker 2011) Cerebrale kar er mer utsatt for disseksjon og perforasjon enn for eksempel coronararteriene. (Velat 2010) Intervensjon gir økt risiko for oppdeling og embolisering av trombematerialet. Stive redskaper kan også være vanskelige å manøvrere i kartreet. (Gonzales 2007) Videre forekommer komplikasjoner på innstikkstedet, i form av lokalt hematom og inflammasjon.

3.5 Vanlige graderingsverktøy i behandling og oppfølging

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) er et kvantitativt mål på nevrologiske utfall. Den brukes i akuttvurdering og til klinisk overvåking av pasienter med hjerneslag. Følgende undersøkes: bevissthet, orienteringsevne og respons på kommando, blikkbevegelser, synsfelt og n. facialis. Motorikk testes ved at armene (en av gangen) holdes ut i 45 graders vinkel i 10 sekunder og ben i 30 graders vinkel i 5 sekunder. Koordinasjonen testes ved finger-nese prøve og kne-hæl prøve. Sensibilitet testes proksimalt på ekstremitetene. Språket scores ved tale og taleforståelse. Neglect undersøkes ved bilateral synsfelt- og sensibilitet undersøkelse. NIHSS skjemaet har en god veiledning.

NIHSS skalaen finnes i versjoner med maksimum 42 poeng og maksimum 34 poeng. En score fra 8-14 betegnes som moderat, og over 15 alvorlig. (Thomassen 2011) En økning på to poeng ved overvåkning initierer vanligvis ytterligere tiltak. NIHSS på 3 eller mindre første uka er en god prognostisk faktor. Ofte vil de med NIHSS på 5 ved symptomdebut kunne utskrives til hjemmet, de som ligger mellom 6 og 13 vil vanligvis ha behov for rehabilitering i institusjon og de over 14 må som regel ha langtidsspleie.

Ulempen er at NIHSS ikke gir noen helhetlig vurdering av hjernenervene. Pasienter med lesjoner i bakre kretsløp, f. eks Wallenberg syndrom, kan ha kun 2 –4 på NIHSS men betydelige utfall. (Kasner 2006) Selv om NIHSS er ment å kunne utføres av alle typer helsepersonell kreves det trening for å tolke resultatet.

Den er også dårlig på høyere mentale funksjoner.

mRS (modifisert Rankin Scale)

Skalaen har sin opprinnelse i 1957 og har senere blitt modifisert. I syv grader vurderes dagligdags funksjon og delaktighet.(0=ingen symptomer eller begrensninger, 1= kan utføre alle vanlige aktiviteter, men lette symptomer (språk, syn, nummenhet, svakhet, problemer med syn, balanse, svelging), 2= begrenset i sosiale aktiviteter og arbeidsliv, men uavhengig i dagligdags aktivitet, 3= behov for hjelp i dagliglivet men kan gå selv, 4= behov for hjelp i dagliglivet og kan ikke gå uten hjelp, men trenger ikke kontinuerlig pleie, 5= sengeliggende, inkontinent og avhengig av kontinuerlig hjelp, 6= død) Uavhengighet utelukker ikke bruk av tekniske hjelpemidler men beskriver behovet for menneskelig assistanse. Man kan oppnå en lav score på mRS selv med et alvorlig slag, så lenge man klarer seg selv. (Kasner 2006 ,Lund/dahl 2003)

TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) er det hyppigst brukte mål på rekanalisering bedømt ved angiografi. Graderingen går fra 0-3, der 0 er ingen passasje og 3 er tilnærmet normal blodstrøm. Suksessfull rekanalisering er vanligvis 2-3. (Baker 2011) Andre graderinger som brukes for rekanalisering er Thrombolysis In Cerebral Infarction scale eller Thrombolysis In Brain Infarction.

3.6 Akutt slagbehandling ved OUS, avdeling Ullevål.

Reichenbach har beskrevet hvordan slagbehandlingen har vært ved Oslo Universitetssykehus avdeling Ullevål fra 2007. Alle slagpasienter ble lagt inn på seksjon for hjerneslag under Geriatrisk seksjon, bemannet av nevrolog, indremedisinere og geriater. Nevrologisk vaktlag hadde ansvaret for pasienten fra innleggelsen til neste morgen. Ved ankomst i akuttmottak ble det tatt EKG og O2-metning. Det ble gjort en generell undersøkelse og scoring av NIHSS og GCS. Blodprøvene inkluderte hematologisk status, elektrolytter og nyrefunksjon, infarktmarkører, INR og APTT. Cerebral CT med angiografi ble utført umiddelbart på alle trombolyssekandidater og kandidater for endovaskulær behandling. Trombolysesykepleier ga intravenøs trombolysedose straks indikasjonen var stilt og overvåket pasienten under behandlingen. Pasienten ble overvåket regelmessig med NIHSS, GCS, EKG, SpO2, puls, blodtrykk, temperatur og blodglukose. (Reichenbach 2011)

Det var relativt få som var aktuelle for reperfusjonsbehandlingen, men antallet økte de siste årene. Reichenbach anslo at ca. 20% av pasientene med iskemisk hjerneinfarkt fikk trombolytisk behandling. (Reichenbach 2011)

Fra november 2010 ble den endovaskulære behandlingen flyttet til Rikshospitalet, noe som medførte et brudd i behandlingsrekken for pasientene hvor dette var aktuelt. (Reichenbach 2011)

Pasientene følges opp poliklinisk, mRS er skalaen som vanligvis benyttes i slik oppfølging.

4 Litteratursøk.

Metode. Jeg søkte etter oppsummert kunnskap i søkemotoren McMaster Plus (via Helsebiblioteket). Enkeltstudier og kasusrapporter ble funnet i Medline. Søkeord "reperfusion therapy" "acute ischemic stroke" "endovascular treatment", "endovascular therapy", "mechanical thrombectomy" "multiple treatments acute ischemic stroke". Kun artikler på engelsk eller skandinaviske språk ble valgt.

5 Litteraturgjennomgang og diskusjon

Det overordnede målet med akutt slagbehandling er at pasienten skal få minst mulig klinisk sekvele slik at pasienten kan komme tilbake til sin habituelle tilstand. Hjernevevet tapes raskt, så tiden vevet er utsatt for iskemi har størst betydning for utfallet. (Saver 2006) Det som taler for et godt funksjonsnivå etter ictus er lav NIHSS ved innkomst, bra kollateralsirkulasjon og rekanalisering. (Nogueira 2009)

Okklusjoner av hovedstammen til de store intrakranielle arteriene, spesielt i arteria carotis interna (ICA), krever ofte flere behandlingsmotaliteter og lang behandlingstid og er forbundet med dårligere prognose. Det samme gjelder tidligere hjerneslag, høy alder, høyt blodtrykk, høy serumglukose, høy INR og trombocytopeni. Langvarig iskemi (over 4 timer) og tydelige infarkt tegn på CT eller MR reduserer sjansen for god framtidig funksjon. (Falluji 2011, Baker 2011)

Tidsfaktoren "Time is brain". Akutt slagbehandling skal sørge for tilstrekkelig perfusjon raskest mulig, det vil si nok blod til å dekke energibehovet og til å frakte bort avfallsstoffer. Intravenøse trombolysen må gis innenfor definerte tidsrammer etter ictus. Alt for mange kommer til behandling på et senere tidspunkt, eller har ukjent symptomdebut f. eks pasienter som våkner med symptomer eller blir funnet med utfall uten å kunne gjøre rede for seg. Derfor er det viktig å sette inn ressurser på folkeopplysning som gjør at slagsymptomer raskt blir identifisert og at ambulanspersonell blir tilkalt og frakter pasientene umiddelbart til behandling. Store avstander og det faktum at mange eldre pasienter som rammes av slag bor alene, medfører at mange ankommer for sent for intravenøs trombolysen, men en del av disse kan tilbys endovaskulær intervensjon. Det tar lengre tid å sette i gang en endovaskulær intervensjon enn en intravenøs trombolysen, spesielt om pasienten må transporteres til et annet sykehus. Det kreves høyt spesialisert personell, og tilgjengeligheten er dermed begrenset.

Rekanalisering og reperfusjon. Sannsynligheten for å oppnå et godt funksjonsnivå etter iskemisk slag reduseres jo lengre tid det går før vevet tilføres tilfredsstillende reperfusjon. Perfusjon er et mål på blodtilførselen til hjernevevet, mens rekanaliseringen er gjenåpning av den stenotiske eller okkluderte arterien. Rask (innen 6 timer) behandling som gjensker blodstrømmen må prioriteres. (Saver et al. 2004, 2007, 2009) Jo senere rekanalisering, desto dårligere utkomme ved oppfølging etter 90 dager (Rouchaud 2011), så rekanaliseringen i seg selv er derfor ikke ensbetydende med et godt utfall. Selv med høy rekanaliseringsrate har mange av studiene som sammenligner mekanisk trombektomi med intravenøs og /eller intra-arteriell trombolysen vist dårligere funksjonelt utfall for mekanisk behandling, men disse studiene er oftest ikke randomiserte, har få pasienter, og det er ikke tatt hensyn til trombestørrelse, trombelokalisasjon og tidsaspektet. (Khatri 2009) Blodtilførselen til vevet kan være utilstrekkelig selv etter rekanalisering, grunnet såkalt "no reflow" fenomen (de små karenes evne til å åpne seg er redusert) eller distal embolisering fra primærokklusjonen. Rekanalisering kan også resultere i reperfusjonsskade, ødem og blødning. (Rha & Saver 2007) I tilfeller der mekanisk intervensjon brukes ved manglende effekt av intravenøs trombolysen vil det være en forsinkelse, og det er kjent at lengre tid til rekanalisering gir dårligere utkomme. Det er også vist at pasienter med komplett rekanalisering sjeldnere får reokklusjon, som er en viktig komplikasjon til intravenøs behandling. (Quersi 2004) Dette taler til fordel for endovaskulær intervensjon, ettersom denne metoden ser ut til best å oppnå komplett rekanalisering. Rekanaliseringen er assosiert med lavere mortalitet, hyppigere forekomst av godt klinisk endepunkt (mRS 0-2) ved 3 måneders

oppfølging, og ingen økt forekomst av symptomatisk intrakraniell blødning sammenlignet med persisterende okklusjon. (Oliveira-Filho et Samuels 2011)

Rekanalisering i kliniske studier. Rekanalisering er i de fleste studier mål på vellykket behandling. Spontan rekanalisering opptrer hos 24% av pasientene, ved intravenøs trombolyse hos 46%, ved intra-arteriell trombolyse hos 63% og ved kombinasjonen intravenøs og intra-arteriell trombolyse 68 %. Rekanaliseringsraten er høyest for mekanisk intervensjon, 79- 84%. (Rha & Saver 2007, Rouchaud 2011) Rekanaliseringsratene varierer også med utstyret som blir brukt, ved bruk av MERCI ligger den på 43-78%, og for Penumbra er det rapportert at rekanalisering ble funnet hos 83-100%. (Baker 2011) For **Solitaire** er det rapportert rekanaliseringsrate på 88%. (Stampfl 2011) Rekanaliseringgraden avhenger også i stor grad av hvor tromben er lokalisert. Intravenøs trombolyse ga en rekanaliseringsrate på 39% etter to timer ved ren MCA- okklusjon, men ved MCA- okklusjon med samtidig stenose av ICA var rekanaliseringen kun 9 %. Slike forskjeller vil man forvente også ved intervensjon (Oliveira-Filho 2011) Det spekuleres i om mekanisk trombektomi kan gi kortere tid til rekanalisering enn ved bruk av trombolytiske midler (intravenøst eller intra-arterielt) (Baker et al 2011) I en studie på dyremodeller oppnådde man med proksimalt virkende utstyr en gjennomsnittlig rekanaliseringstid på 20.7 minutter respektive 42.1 minutter med distalt virkende utstyr. (Gralla 2006) Rekanaliseringstiden i **Penumbra**- studien var 45 minutter. (Raychev 2011). Ved bruk av **Solitaire** fikk man gjennomsnittlig rekanaliseringstid 48,3 minutter. (Stampfl 2011)

Kollateralsirkulasjon. I en studie hvor 222 pasienter fikk endovaskulær behandling, ble sammenhengen mellom kollateralsirkulasjon og rekanalisering studert. (Bang 2011) Femtifire oppnådde godt resultat uttrykt ved TIMI på 3, mens 87 stykker ble delvis rekanalisert og hadde TIMI 2. Rekanaliseringen skjedde hyppigst hos pasienter med gode kollateraler påvist ved diagnostisk angiografi før behandlingsstart. Kollateralene ble gradert fra 0 (ingen synlige i iskemiområdet) til 4 (der hele karsengen ble forsynt via retrograd perfusjon.) Blant de med dårligst kollateralsirkulasjon oppnådde kun 14 % full rekanalisering (TIMI 3) mens 42 % av de best kollateralforsynte oppnådde full rekanalisering. Dette var uavhengig av okklusjonssted, om det var gitt intravenøs trombolyse og type endovaskulær behandling. Infarktområdet økte hos de med dårlig kollateralsirkulasjon, selv der rekanalisering var oppnådd. Hos de som ikke ble rekanalisert, men hadde god kollateralsirkulasjon, holdt infarktkjernen seg nokså stabil. Det ble funnet flere symptomatiske intrakranielle blødninger hos de som hadde dårlig kollateralsirkulasjon og var rekanalisert Den faktoren som sterkest påvirket revaskularisering var kollateralsirkulasjonen. (Bang 2011) At pasientene kommer ut med god funksjon behøver ikke skyldes at de rekanaliserte men at kollateralsirkulasjonen har holdt vevet levedyktig. (Rha & Saver 2007)

Studier som omhandler ulike endovaskulære teknikker. De fleste studier er gjort på pasienter over 18 år, med sykdomsdebut innenfor 8 timer før behandlingsstart. NIHSS var oftest over 8 (moderat til alvorlig hjerneinfarkt). Indikasjon for behandlingen var kontraindikasjon for intravenøs trombolyse eller da denne hadde manglende effekt. Eksklusjonskriteriene var høy alder, etablert infarkt, ukontrollerbar hypertensjon, hypoglykemi, blødningsforstyrrelse og graviditet. De som ble behandlet hadde oftest okklusjon med TIMI 0-1 i store kar. (Baker 2011).

I 2002 ble det gjort en meta-analyse over intra-arteriell trombolyse. Av 27 relativt små studier samlet man 852 pasienter og sammenlignet med 100 kontroller. Utfallet var godt hos 42 % av de behandlede og hos 23 % av kontrollene. Mortaliteten var henholdsvis 27 % og 40%.

Forekomsten av symptomatisk intrakraniell blødning var noe høyere ved intra-arteriell trombolyse (9,5% vs 3,0%). Best utfall hadde de pasientene som også hadde fått intravenøs trombolyse (Nogueira 2009). Meyers et al konkluderer etter litteratursøk at intra-arteriell trombolyse kunne anbefales basert på funn i enkelte randomiserte studier og flere urandomiserte studier. For mekanisk behandling var resultatene mer sprikende. (Meyers 2009) En metanalyse fra 2010 konkluderte med at intra-arteriell trombolyse har vist god effekt ved MCA- og basilarisokklusjoner, gitt innen 6 timer, hvis det ikke foreligger tydelige infarkt tegn ved røntgenundersøkelser av hjernen. (Lee et al 2010) Prolyse in acute cerebral thromboembolism (PROACT) II-studien inkluderte 180 pasienter behandlet med intra-arteriell rekombinant pro-urokinase for okklusjoner i fremre kretsløp innen 6 timer fra symptomdebut. De fant et godt endepunkt hos 40%. Mortaliteten var på 25 %. (Raychev 2011) Man så ingen signifikant forskjell i overlevelse eller klinisk utkomme ved behandling av basilarisokklusjoner med intra-arteriell versus intra-venøs trombolyse. Men rekanaliseringsraten var høyere ved intra-arteriell trombolyse. (Oliveira- Filho 2011)

En studie utført på 193 pasienter som ble behandlet 16 timer etter at pasientene sist ble sett symptomfrie viste at intra-arteriell revaskularisering kan forsøkes selv om debutidspunktet er ukjent, hvis penumbra er tilstede på CT eller MR av hjernen. Førtiseks prosent av disse pasientene hadde et godt enderesultat (mRS \leq 2) ved 90 dagers oppfølging, symptomatisk intrakraniell blødning forekom hos 10 % og mortaliteten var på 22%. (Nogueira et al 2009).

Rouchaud fant i sin meta-analyse at mekanisk behandlig var både effektiv og trygg, og at utfallet var best ved isolerte MCA okklusjoner samt ved kombinasjonsbehandling med intravenøs og/ eller intra-arteriell trombolyse. Dette gjaldt uavhengig av om mekanisk intervensjon var gitt som førstevalgbehandling eller i tillegg til annen trombolytisk behandling. Rouchaud fant for endovaskulær intervensjon (alle behandlingsmetoder samlet) et godt funksjonsutfall hos 40 % og mortalitet på 28 % . **Penumbra**- studien inkluderte 125 pasienter med symptomer på akutt hjerneinfarkt av varighet < 8 timer. (Clark 2009) Okklusjonene satt hos 18 % i a carotis interna (ICA), 70% i M1 eller M2 segmentet av a. cerebri media (MCA), 9% i bakre kretsløp (vertebralis og basilaris) og hos 3% satt okklusjonen i andre kar. Gjennomsnittsalder var 64 år og gjennomsnittlig NIHSS ved innkomst var 17. Av disse pasientene ble 82 % ble rekanalisert. Ved oppfølging hadde 25 % et godt funksjonelt endepunkt (mRS 0-2). Mortaliteten var 33%. (Raychev 2011). Baker publiserte i 2011 en metanalyse av ti studier hvor **Penumbra** systemet ble benyttet. Godt enderesultat ble funnet hos 20-48%. Mortaliteten lå mellom 11-43% (Baker 2011) **MERCI**-studien var urandomisert og inkluderte 151 pasienter.(Stead 2008) Kontrollpasientene var hentet fra Prolyse in acute cerebral thromboembolism (PROACT) II studien. **MERCI**-pasientene hadde noe høyere NIHSS (median 20 vs 17) og var noe eldre enn kontrollene(67 vs 64 år). Inklusjonskriteriene var trombe i ICA, MCA, a. basilaris eller a. vertebralis, samt et tidsvindu på 8 timer. Rekanaliseringsraten var 48%. Godt endepunkt (mRS 0-2) fantes hos 27 % og hos 40% av kontrollene.Pasientene hadde dermed ikke bedre funksjon enn kontrollene ved oppfølging etter 90 dager.(Oliveira-Filho et Samuels 2011) I en metanalyse publisert i 2011 fant man at ved å benytte **MERCI**, fikk 21-36% et godt endepunkt (mRS 0-2). Mortaliteten var fra 29-44% (Baker 2011) Kerber et al beskrev bruken av **Snare** hos fem pasienter, hvorav fire hadde fått initial intra-arteriell trombolyse uten effekt. Alle pasientene hadde okklusjon av MCA. Én pasient gjenvant normal nevrologisk status, to pasienter hadde som sekvele svakhet i en arm, og de 2 siste hadde NIHSS-forbedringer fra henholdsvis 12 til 3 og 18 til 11. (Kerber 2002) En annen studie så på ni pasienter med gjennomsnittsalder 55 år,

som ble behandlet med **microsnare**. Okklusjonene satt i MCA, a. basilaris og a. cerebri anterior, og initial gjennomsnittlig NIHSS var 16. Syv av ni oppnådde en TIMI på 2-3. Fem av pasientene fikk mRS 0, tre stykker fikk mRS 1, to fikk mRS 4. To pasienter fikk mRS 6. (Gonzales 2007) I en studie av **Solitaire** fikk 33,3 % et godt utfall, 5,5 % hadde mRS 4-5 og 61% hadde mRS 5-6. (Stampfl 2011)

Initial NIHSS i de store studiene MERCI og Multi-MERCI, Penumbra og PROACT II var 20, 19, 17 og 17. (Raychev 2011) Den endovaskulære behandlingen ble fortrinnsvis gitt til personer med moderat til alvorlig hjerneslag. Hjernestammeinfarkter kan score skåre lavt, noe som ikke står i forhold til funksjonsnedsettelsen. (Kasner 2006). Som med all behandling må risiko veies mot gevinst. Alvorlige komplikasjoner under cerebral intervensjon kan få fatale konsekvenser for pasienten. Nevroradiologens (intervensjonistens) trening er av betydning. Beslutningen om å utføre endovaskulær intervensjon må baseres på tilgjengelige medisinske opplysninger og resultatet av klinisk og nevrologisk undersøkelse. Pasienten må ha betydelige kliniske utfall for at behandlingen skal være indisert.

Komplikasjoner. Komplikasjonsraten varierer med benyttet behandlingsmetode. Kunnskapssenteret konkluderte at intravenøs trombololyse gir en relativ risiko for blødning på 5,25 (2,12-12,97) sammenlignet med pasienter som ikke får behandling. (Wisløff 2010) Ved intravenøs trombololyse er forekomsten av intracerebral blødning vanligvis 5-6%. (Lees 2010, NINDS rtPA Stroke Study Group 1995) Det hevdes at intra-arteriell trombololyse gir lavere risiko for blødning enn intravenøs trombololyse, dette forklares med at dosen trombololytisk middel er mindre. (Mazighi 2007) Vanligvis ligger forekomsten av symptomatisk intrakraniell blødning etter endovaskulær intervensjon omkring 10%. Risikoen for blødning synker jo mer erfaring behandlere har, og med hvor strengt man forholder seg til inklusjonskriterier. (Samuels 2011) Forekomsten av blødninger avhenger også av om pasienten har fått brobehandling med intravenøs trombololyse og/eller tillegg av platehemmere, hvilke og hvor store doser. Blødninger er ofte uttrykk for reperfusjonsskade. (Stampfl 2011) Det hevdes også at den lokale dosen trombololytisk middel ved intra-arteriell trombololyse forsterker effekten av proteaser som bryter ned blod-hjerne barrieren. (Gounis 2010)

Reokklusjon medfører ofte dårlig prognose. Quershi et al (2004) fant reokklusjon hos 8 av 46 pasienter som var behandlet med intra-arteriell trombololyse. Seks pasienter døde og de som overlevde hadde dårlig funksjon med mRS 4-5. I en studie utført av Alexandrov og medarbeidere ble 60 pasienter behandlet med intravenøs trombololyse. Reokklusjon ble funnet hos 22 % av de med komplett rekanalisering, hos 34 % av de med noe rekanalisering og hos 41 % av de som kun oppnådde partiell rekanalisering ved behandling (Alexandrov et al 2002). I denne studien syntes reokklusjon å være avhengig av rekanaliseringsgrad. Reokklusjon skjer hyppigst der tromben hviler på et aterosklerotisk plakk, som har trombogen overflate. (Quersi 2004) Ved bruk av medikamentell trombololyse slippes det ut aktiverte koagulasjonsfaktorer og aktiverte blodplater fra tromben. Dette kan delvis forklare retrombosering. (Cannon 1999) Kerber (2002) hevder det derfor er en fordel med mekanisk fjerning av tromben, framfor å løse den opp.

Endepunkter. Blodtrykk, serum glukose, temperatur og kollateralforsyning ser ut til å virke inn på nevronenes overlevelsestid. (Næss 2006) Nervesystemets evne til nydannelse og

reorganisering har også betydning for framtidig funksjon. I løpet av de første ukene vil man se bedring etter et infarkt da ødemet går tilbake. (Dietrichs 2007) Helst skal pasientene følges opp innen 90 dager. Fokuset ved bedømming av funksjonelt utkomme er graden av selvstendighet. I Multi_MERCI-studien hadde 23 av 151 pasienter mRS > 1 (begrenset i sosial aktivitet, men uavhengig i dagligdags aktivitet) før hjerneinfarkt, av disse hadde 13 pasienter mRS > 2 (avhengig av hjelp i dagligdags aktivitet). Ekskluderte man pasientene med mRS > 1 før hjerneinfarkt steg prosentandelen med godt endepunkt (mRS 0-2) fra 36% til 39%. (Smith 2008) Studier av trombolytiske midler som bruker funksjon som primært endepunkt kan ikke inkludere pasienter som allerede er hemmet i sin daglige aktivitet (dårlig funksjon i utgangspunktet), men det skjer av og til i studier av mekanisk intervensjon som bruker rekanaliseringsgrad som endepunkt. Dette må man være klar over ved sammenligning av funksjonelt utkomme (mRS).

Noen studier, som for eksempel Multi MERCI, valgte strengere graderingsverktøy for vellykket rekanalisering, da det var dette som var studiens primære endepunkt. De fikk dermed dårligere rekanaliseringsresultat enn andre. (Nogueira 2009)

En av årsakene til at mange studier av intra-arteriell behandling har mindre enn halvparten av pasientene uavhengige i sin daglige funksjon ved oppfølging, er sannsynligvis at de hadde et etablert infarkt ved ankomst sykehus (Cloft 2010) En pågående randomisert studie, MR Rescue, av pasienter med symptomer forenlig med akutt hjerneinfarkt bruker cerebral MR til påvisning av penumbra Pasientene behandles med MERCI eller medikamentell trombololyse (innen 8 timer). (Nogueira 2009) Kunnskap om kollateralsirkulasjon taler for en individuell tilnærming til slagrammede. Det bør fokuseres på dette i studier av endovaskulær behandling. (Khatri 2009)

Det foreligger ingen studier som har tatt med den kognitive funksjonen. Selv milde hukommelsestap kan oppleves som svært hemmende, og dette bør i fremtiden bli en del av standard testing. Man kan også diskutere hvor streng man skal være på demens. Fremskreden demenssykdom er som regel kontraindikasjon mot både intravenøs trombololyse og endovaskulær intervensjon. Unntak gjøres i situasjoner der en tidligere oppegående pasient kan forhindres i å bli totalt pleietrengende. Man kan ikke utelukke at noen pasienter kan ha hatt lett kognitiv svikt før de ble behandlet for hjerneinfarkt, og dette vil påvirke rapportering av kognitive følger i etterkant.

Forskjellig behandlingsutstyr og teknikker ved endovaskulær intervensjon muliggjør individuell tilpasning. Det kliniske bildet, med klassiske symptomer og NIHSS score, etiologien, billeddiagnostikk med nøyaktig lokalisasjon og samtidig framstilt kollateralsirkulasjon, gir solid grunnlag for å velge riktig behandlingsmetode. Trombens sammensetning, alder og plassering, i et rett eller bøyd karsegment, er av betydning. Eksempelvis vil man ved en proksimalt lokalisert velorganisert solid trombe i ICA og M1 segmentet av MCA helle mot mekanisk fising. Litt mer distale okklusjoner i MCA har vist seg passende for aspirasjon eller intra-arteriell trombololyse. En trombe på et aterosklerotisk plakk er egnet for angioplastikk og stenting. (Raychev 2011)

Endovaskulær behandlingen er eksperimentell og har høy mortalitet, som regel over 25% (for MERCI er det rapportert opptil 44%). Det er derfor særdeles viktig å plukke ut pasienter som kan vinne på slik behandling, det vil si bli uavhengige i sitt daglige liv og få minst mulig funksjonstap. Fordelene ved de nye teknikkene er et lengre tidsvindu og lavere doser (eventuelt ingen) trombolytiske midler. Ulempene knyttes til de mange formene for komplikasjoner som kan oppstå, og til mulig intubasjonsbehov.

Den raske utviklingen av nye teknikker gjør det vanskelig å utføre store randomiserte kontrollerte studier.(Gounis 2010) I fravær av randomiserte kontrollerte studier publiseres mindre materialer med sannsynlig publikasjonsskjevhet. (Stead 2008) Det foregår nå randomiserte studier som sammenligner endovaskulær intervensjon (mekanisk og intra-arteriell trombolyse) med medikamentell behandling (intravenøs trombolyse eller annen).

6 Konklusjon

Resultater fra systematiske oversikter og kasusrapporter fra spesialiserte intervensjonsklinikker viser at det er for tidlig å trekke konklusjoner rundt endovaskulær intervensjon, men man ser at behandlingsformen i mange tilfeller har vært livreddende og fått pasientene tilbake i tilnærmet normal daglig funksjon. Utført av kompetent personell innenfor klare retningslinjer kan slik behandling bli trygg og effektiv. Med utgangspunktet i nevronenes korte overlevelsestid under iskemiske forhold er grunnlaget lagt for utviklingen av ny revolusjonerende behandling.

Definisjoner.

Angioplastikk: Prosedyre utført på innsiden av et kar. Del av endovaskulær behandling.

Endovaskulær behandling: Behandling som skjer på innsiden av et kar via et perkutant kateter.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale. Scoringsverktøy for å kartlegge kroppslige utfall ved akutt hjerneslag.

mRS: modifisert Rankin Scale- mål på global funksjonsnivå etter et akutt hjerneslag.

Penumbra= halvskygge. Levedyktig vev omkring infarktkjernen.

Reperfusjon: Gjenopptatt blodforsyning til karsengen.

Rekanalisering: Gjenopptatt blodstrøm forbi en okklusjon.

Revaskularisering: Rekanalisering og reperfusjon.

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction. Skala for å gradere passasjen i karet, bedømmes ved angiografi.

Litteraturliste

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; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group.: 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. Circulation. 2007 May 22;115(20):e478-534

Alexandrov AV, Grotta JC: Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Neurology 2002; 59: 862-867

Bang O. Y., Saver J., Kim S. J., Kim G-M, Chung C-S., Ovbiagele B., Lee K. H., Liebeskind D. S. :Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. Stroke 2011 42; 693-699

Baker, William L et al: Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: state of evidence. Annals of Internal Medicine 2011 154(4):243-52

Baker WL, Jennifer A Colby, Vanita Tongbram, Ripple A Talati, Isaac E Silverman, Michael White, Jeffrey Kluger, Craig I Coleman. : **Neurothrombectomy Devices for Treatment of Acute Ischemic Stroke** *Comparative Effectiveness Technical Briefs, No. 4* Agency for Healthcare Research and Quality; January 2011.

Bougousslavsky J, Hacke W : The vesselwall in thrombosis- relevance to acute stroke therapy I: Thrombolytic and antithrombotic therapy for stroke Informa UK 2006 s.31-47

Cannon CP : Overcoming thrombolytic resistance: rationale and initial clinical experience combining thombolytic therapy and glycoprotein Iib/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1395-1402

Caplan L. R. : Clinical diagnosis of stroke subtypes. UpToDate 2011 Tilgjengelig fra http://www.uptodate.com/contents/clinical-diagnosis-of-stroke-subtypes?source=search_result&search=silent+infarction+stroke&selectedTitle=3%7E150#H19 [lest 2011-09-20]

Clark W, Lutsep H, Barmwell S et al: The penumbra pivotal stroke trial. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761-8

Cloft H. J.: The neurointerventional bubble *Am J Neuroradiology* 2010 31:1161-64

Dahl A, Lund C, Bjørnstad A, Russel D: Cerebrovaskulære sykdommer I :Gjerstad Leif, Ola Hunsbeth Skjeldal, Eirik Helseth: Nevrologi og nevrokirurgi- fra barn til voksen. Forlaget Vett og Viten AS 2010 s. 341-59

del Zoppo G. J.,Takuma Mabuchi: Cerebral Microvessel Responses to Focal Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **2003 23**:879–894

Derdeyn, Colin P., Tom O. Videen, Kent D. Yundt, Susanne M. Fritsch, David A Carpenter, Robert L. Grubb, William J. Powers: Variability of cerebral blood volume and oxygenextraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain* 2002 125: 595-607

Dietrichs E: Hjernens plastisitet- perspektiver for rehabilitering etter hjerneslag. *Tidskrf Nor Leg* 2007:127: 1228-31

Falluji, Nezar, Alex Abou-Chebl, Carlos E Rodriguez Castro, Debabrata Mukherjee:

Reperfusion Strategies for acute ischemic stroke. *Angiology* 2011 Jul 6. [Epub ahead of print]

Gonzalez, Alejandro. Antonio Mayol, Eva Martinez, Jose Ramon Gonzalez-Marcos. Alberto Gil-Peralta: Mechanical thrombectomy with snare in patients with acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2007 49:365-372

Gottsäter A: Riskfaktorer för cerebrovaskulär sjukdom. I: Mätzsch T. och Gottsäter(eds.):Stroke och cerebrovaskulär sjukdom ISBN 978-91-44-03391-4 Författarna och Studentlitteratur Hungary 2007 pp.39-45

Gounis, Matthew J., De Leo Michael J., Wakhloo, Ajay K.:Advances in interventional neuroradiology. *Stroke* 2010 41; e81-e87

Gralla J., Schroth G., Remonda L., Nedeltchev K., Slotsboom J., Brekenfeld C. :Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: thrombus- device interaction, efficiency and complications in vivo. *Stroke* 2006 37; 3019-24

Grunwald, I.Q et al: Endovascular stroke treatment today. *Am J Neuroradiology* 2011 32:238-43 lest (2011-07-04)

Helsedirektoratet (2010) ”Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag” tilgjengelig fra www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/hjerneslag [lest: 2011-07-04]

Kasner S E: Clinical interpretation and use of stroke scales. [Lancet Neurol.](#) 2006 Jul;5(7):603-12.

Kerber C. W., Barr J. D., Berger R. M., Chopko B. W. :Snare retrieval of intracranial thrombus in patients with acute stroke. *J Vasc Interv Radiology* 2002 13; 1269-1274

Khalessi A, Natarajan S K, Orion D., Binning M J, Siddiqui A, Levy E I, Hopkins L N: Acute stroke intervention [JACC: Cardiovascular Interventions Volume 4, Issue 3](#), March 2011, Pages 261-269

Khatri, Pooja, Wechsler, Lawrence R., Broderick Joseph P. :Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies *Stroke* 2007 38; 431-440

Khatri, P., Abruzzo, T., Yeatts, S. D., Nichols C., Tomsick, T. A.:Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time dependent. *Neurology* 2009 73; 1066-1072

Koroshetz W J, Gonzalez R G :Causes of ischemic stroke. I: Gonzalez, R. G. et al :Acute ischemic stroke- Imaging and intervention. Springer 2006 s 27-40

Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell: Hemodynamic disorders- thrombosis and shock I:Robbins basic pathology Saunders Elsevier 2007 s. 81-107

Lee M, Hong KS, Saver JL: Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010;41:932

Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al: Time treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375.1695

Lindegaard, Karl-Fredrik, Folkestad O., Moen J., Sundseth J.: Hemikraniektomi ved akutt hjerneinfarkt. *Tidsskr Nor Lægefor* 2008 128:303-7

Lund/ dahl 2003 mRS skjema

Majid A., Zemke D. B., Karsab M.:Pathophysiology of ischemic stroke. UpToDate 2011 tilgjengelig fra http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-ischemicstroke?source=search_result&search=pathophysiology+ischemic+stroke&selectedTitle=5%7E150 [lest 2011-09-19]

Mazighi M, Bashir Q, Abou-Chebl A : Endovascular treatment of acute ischemic stroke. I: Saw, Jaqueline, J. Emilio Exaire, David S Lee, Jay S Yadav :Handbook of complex percutaneous carotid intervention. Humana Press Totowa New Jersey 2007 s.229-249

Meyers, Philip M., Schumacher, H. C., Higashida, Randall T., Barnwell, Stanley T, Creager, Mart A., Gupta, Rishi, McDougall, Cameron G., Pandey, Dilip K., Sacks, David, Wechsler, Lawrence R.: Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional

procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcome Research. *Circulation* 2009; 119: 2235-2249

Miteff F., K.C. Faulder, A.C.C. Goh, B.S. Steinfort, C. SUE, T.J. Harrington :Mechanical Thrombectomy with self-expanding retrievable intracranial stent (Solitaire AB) experience in 26 patients with acute cerebral artery occlusion. *AJNR* 2011; 32: 1078-1081

Mocco, J., Tawk, Rabih G., Jahromi, Babak S., Samuelsom , Rodney M., Siddiqui, Adndn H., Hopkins, Nelson L., Levy, Elad I.: Endovascular intervention for acute thromboembolic stroke in young patients : an ideal population for aggressive intervention? *J. Neurosurgery* 2009; 110:30-34

Mumenthaler, M., Mattle H.:Fundamentals of neurology. Thieme 2006 s. 101-104

The National Institute of Neurologic Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995;333:1581

Nogueira R G, Yoo A J, Buonanno F S, Hirsch J A : Endovascular approaches to acute stroke, part 2: A comprehensive review of studies and trials. *AJNR* 2009; 30: 859-75

Nogueira R, Liebeskind DS, Gupta R,Levy EI, Rai AT, Barreto AD, Zaidat OO, Janjua N, Abou-Chebl A, Yavagal D, Rymer MED MER, Baxter B, Furlan AJ, Jovin T: Preliminary data for the DAWN trial(DWI and CTP assessment in the triage of wake-up and late presenting strokes undergoing neurointervention): imaging based endovascular therapy for proximal anterior circulation occlusions beyond 8 h from last seen well in 193 stroke patients. *J Neurointerven Surg* 2009;1:85

Norsk legemiddelhåndbok: L4.5.7 Trombolytiske midler tilgjengelig fra www.legemiddelhandboka.no [lest 2011-09-20]

Næss H., Waje-Andreassen U., Thomassen L.:Overvåkning ved akutt hjerneinfarkt *Tidsskrift Nor Legeforening* 2006; 126;444-6

Oliveira-Filho, Jamery: Fibrinolytic (thrombolytic) therapy for acute ischemic stroke. UpToDate 2011

Oliveira-Filho J, Koroshetz W J: Neuroimaging of acute ischemic stroke UpToDate 2011 tilgjengelig fra www.uptodate.com/contents/neuroimaging-of-acute-ischemic-stroke [lest 2011-09-27]

Oliveira-Filho J, Samuels O B: Reperfusion therapy for acute ischemic stroke. 2011 UpToDate tilgjengelig fra:<http://www.uptodate.com/contents/reperfusion-therapy-for-acute-ischemic->

stroke?source=search_result&search=acute+ischemic+stroke&selectedTitle=2%7E83#H27
[lest 2011-09-20]

Pessah-Rasmussen H: Rehabilitering och eftervård I: Mätzsch T. och Gottsäter(eds.):Stroke och cerebrovaskulär sjukdom ISBN 978-91-44-03391-4 Författarna och Studentlitteratur Hungary 2007 s. 291-303

Håndbok for bevegelsesdivisjonen OUS: Hjerneslag- Akuttutredning. (Sigrun Kierulf Brækken, Antje Reichenbach, Brynjar Fure)

Håndbok for bevegelsesdivisjonen OUS: Hjerneslag- Trombolyse og endovaskulær intervensjon(Sigrun Kierulf Brækken, Antje Reichenbach, Brynjar Fure, Hans Kristian Pedersen)

Håndbok for bevegelsesdivisjonen OUS: Hjerneslag- generell behandling av ischemisk hjerneslag og sekundærprofylakse(Sigrun Kierulf Brækken, Antje Reichenbach, Brynjar Fure)

Quersi, A. I., Siddiqui A. M., Kim, S. H., Hanel, R. A., Xavier, A. R., Kirmani J. F., Suri, F. K., Boulos A. S., Hopkins N. L.:Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. Am J Neuroradiology 2004 25; 322-328

Raychev R. og Ovbiagele B: Endovascular therapy of acute ischemic stroke. Expert Opinion Pharmacotherapy 2011 12:913-930

Reichenbach A., Celius E. G., Fure B, Vatn S. Wyller T. B :Hjerneslagbehandling- en tverrspecialisert utfordring. Tidsskr Nor Lægefor 2011 131:934-6

Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. Stroke 2007;38:967-973.

Roach, E. Steve, Bettermann, Kerstin, Biller José: Pathophysiology of ischemic stroke I: Toole's Cerebrovascular disorders Cambridge University Press 2010 s. 60-75

Rouchaud A., Mikael Mazighi,Julien Labreuche, Elena Meseguer, Jean-Michel Serfaty, Jean-Pierre Laissy, Philippa C. Lavalleye, Lucie Cabrejo, Céline Guidoux, Bertrand Lapergue, Isabelle F. Klein, Jean-Marc Olivot, Halim Abboud, Olivier Simon, Elisabeth Schouman-Claeys, Pierre Amarenco : Outcomes of mechanical endovascular therapy for acute ischemic stroke- a clinical registry study and systematic review **Stroke. 2011;42:1289-1294**

Samuels O B: Intravenous fibrinolytic (thrombolytic) therapy in acute ischemic stroke. Therapeutic use. 2011 UpToDate

Saver J.:Time is brain- quantified Stroke 2006 37; 263-266

Saver JL: Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. Arch Neurol 2004; 61:1066-70

Saver JL: Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: the clinically relevant number needed to harm. Stroke 2007; 38: 2279-83

Saver JL, Gornbein J, Grotta J et al: Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3-4,5 hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. Stroke 2009; 40:2433-7

Seitz R. J.: Brain events in the acute period of stroke in relation to subsequent repair I: Cramer, Steven C., Nudo, Randolph J.: Brain repair after stroke. Cambridge University Press 2010 s. 87-96

Siemund R.: Ischemisk stroke- diagnostik med CT och MR i In: Mätzsch T. och Gottsäter(eds.): Stroke och cerebrovaskulär sjukdom ISBN 978-91-44-03391-4 Författarna och Studentlitteratur Hungary 2007 pp. 137-144

Smith WS, Sung G, Saver J et al: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial Stroke 2008; 39: 1205-12

Stampfl S, Hartmann M., Ringleb P.A., Haehnel S. Bendszus M., Rhode S.: Stent placement for flow restoration in acute ischemic stroke: a single center experience with the solitaire stent system. AJNR 2011 32:1245-48

Stead, Latha G., Gilmore Rachel M., Bellolio Fernanda, Rabinstein Alejandro A: Percutaneous clot removal devices in acute ischemic stroke- a systematic review and meta-analysis. Arch Neurol. 2008 65; 1024-1030

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Næss H, Brøgger J : Behandling av cerebrovaskulær sykdom i slagenhet. Tidsskr Nor Leg 2011;131:819-23

UpToDate: Alteplase: Drug information tilgjengelig fra: http://www.uptodate.com/contents/alteplase-drug-information?source=search_result&search=alteplase&selectedTitle=1%7E111 [lest 2011-09-20]

Veileder "Demensutredning i kommunehelsetjenesten" Helsedirektoratet 2011 s.5-6

Velat GJ, Hoh BL, Levy EI, et al. Primary intracranial stenting in acute ischemic stroke. Curr Cardiol Rep 2010;12:14-9.

Volkman R.: Den cerebrala cirkulationens anatomi och fysiologi I: Mätzsch T. och Gottsäter(eds.): Stroke och cerebrovaskulär sjukdom ISBN 978-91-44-03391-4 Författarna och Studentlitteratur Hungary 2007 pp. 23-37

WHO global infobase tilgjengelig fra: <https://apps.who.int/infobase/CountryProfiles.aspx> [lest 2011-09-19]

Wikholm G. & Lundquist C.: Interventionell neuroradiologi vid ischemisk stroke In: Mätzsch T. och Gottsäter(eds.):Stroke och cerebrovaskulär sjukdom ISBN 978-91-44-03391-4 Författarna och Studentlitteratur Hungary 2007 pp.265-274

Wisløff T., Hamidi V., Ringerike T., Harboe I., Klemp M.: Intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akutfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22- 2010

Wyller, TB, Sveen U.:Ikke-språklige kognitive symptomer etter hjerneslag Tidsskr Nor Legef 2002 122;627-30

