

CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY, OBECNÝ ÚVOD A KLASIFIKACE

MUDr. Michal Dufek

Cerebrovaskulární centrum I. neurologické kliniky FN u sv. Anny, Brno

Cévní mozkové příhody (CMP) představují skupinu onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou, kterým je dnes po právu věnována velká pozornost. Jejich následky mají závažný celospolečenský dopad a snaha co nejlépe jim předcházet a co nejlépe je léčit s využitím nových poznatků, výsledků rozsáhlých celosvětových studií je snahou neurologů posledních let. Jako přelom můžeme označit výsledky americké studie s užitím tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě ischemické CMP do tří hodin od vzniku příhody (studie NINDS). Prokázala jednoznačný benefit trombolýzy za splnění přísných indikačních kritérií. Možnost rychlé diagnostiky CMP (nově využití počítačové tomografie (CT) angiografie, CT perfuze, magnetické rezonance (MRI) techniky a transkraniální dopplerovské sonografie) a rychlé dostupnosti kvalitní péče, nejlépe v iktových jednotkách (stroke unit), posouvá naše možnosti v této problematice dále.

Klíčová slova: cévní mozková příhoda, iktus, ischemie, hemoragie, SAK, cerebrální venózní trombóza, iktové centrum.

STROKE – GENERAL INTRODUCTION AND CLASSIFICATION

Cerebrovascular disease (stroke) embodies a group of diseases with a high morbidity and mortality and which is now attracting a lot of well-deserved attention. Their consequences has a serious social-economic impact and the recent efforts of neurologists, based on the current knowledge available from large worldwide studies, has been directed towards finding the best way of stroke prevention and the best modes of treatment. Results from the American trial using tissue plasminogen activator in the treatment of ischemic stroke (NINDS study) can be highlighted as a major turning point. This study proved the unambiguous benefit of thrombolytic therapy under strict inclusion and exclusion criteria. The possibility of a speedy diagnosis of stroke (recently by the use of CT angiography, perfusion CT scan, MRI and transcranial Doppler sonography), and fast accessibility to qualified care in the stroke units, is producing further advances in this field.

Key words: cerebrovascular disease, stroke, ischemia, haemorrhage, SAH, cerebral venous thrombosis, stroke unit.

Úvod

Cévním mozkovým příhodám je dnes věnována velká pozornost. Je to jednak proto, že jsou za nádorovými a kardiovaskulárními nemocemi 3. nejčastější příčinou úmrtí v civilizovaných zemích a zároveň nejčastější příčinou invalidity v dospělé populaci a jednak pro pokroky v diagnostice a terapii, které znamenají konec skeptického přístupu a terapeutického nihilizmu, který ve vztahu k tomuto onemocnění dlouhá léta panoval.

CMP nepředstavují jenom problém medicínský, jde také o problém socioekonomický, který je dán na jedné straně následkem cévních příhod a na druhé straně ztrátou produktivity. V USA stojí CMP ročně kolem 43 miliard dolarů, přičemž 28 miliard připadá na léčbu a 15 miliard na ztrátu produktivity. U nás podobné údaje nejsou k dispozici.

Česká republika patří v Evropě k zemím s nejvyšší morbiditou a mortalitou na CMP. V populaci do 65 let je u nás úmrtnost dvojnásobná ve srovnání se zeměmi EU. ČR je signatářem tzv. Helsingborské deklarace, kde se mimo jiné zavázala snížit úmrtnost na cerebrovaskulární onemocnění.

Problém cévních onemocnění mozku není jenom problémem takzvaných civilizovaných zemí. Očekává se, že se zlepšením léčby infekčních nemocí a změnou životního stylu v rozvojových zemích se cerebrovaskulární problematika stane díky celosvětovému rozšíření ještě naléhavější, než je dosud.

Medicína dnešní doby je medicína založená na důkazech. Platí to i pro cerebrovaskulární problematiku. Guidelines pro léčbu cévních mozkových příhod se zabývá (a vydává) několik renomovaných institucí, například American Heart Association, European Stroke

Initiative a American College of Chest Physicians. Podle nejnovějších poznatků a výsledků studií zpracovávají návrhy léčby a optimalizují diagnosticko-terapeutické postupy.

Management péče o CMP zahrnuje:

- primární a sekundární prevenci
 - kontrolu rizikových faktorů ve zdravé populaci (např. kouření)
 - léčba (vč. chirurgické) vysoce rizikových osob
- zajištění péče o akutní iktus
 - léčbu akutní ischemické příhody
 - léčbu hemoragické příhody
- rehabilitaci k dosažení co nejlepší úzdravy
- eventuálně následnou institucionální péči.

Nejenom ve světě, ale i u nás zájem o cerebrovaskulární problematiku mezi neurology stoupá a péče o tyto nemocné se pomalu ale jistě přesouvá z interních oddělení na neurologická. Budují se iktové jednotky, poskytující komplexní péči diagnostickou i terapeutickou, ze které může pacient maximálně profitovat. Předpokladem úspěchu je těsná spolupráce jednotlivých oborů (neurolog, internista, neuroradiolog, neurochirurg, angiochirurg, psycholog, logoped, rehabilitační a event. sociální pracovníci).

Bylo provedeno mnoho studií, které ukázaly, že pacienti léčení v iktových centrech mají větší pravděpodobnost dobrého výstupu a menší nutnost následné dlouhodobé institucionální péče (4, 6, 14, 15), benefit z léčení v iktových centrech přetrvává více než 10 let po příhodě (7, 13) a úspěch terapie v iktových centrech je tak velký, jaký je

potenciální benefit akutní terapie ischemického iktu tkáňovým aktivátorem plazminogenu (2).

Management iktového centra zahrnuje:

- pečlivé neurologické sledování (horšení nebo odpověď na aktuální terapii)
- diagnostiku příčiny příhody se zahájením terapie k zabránění recidivy
- prevenci, sledování, terapii komplikací
- včasné zahájení komplexní rehabilitace včetně logopedické péče.

Klasifikace

Cévní mozkové příhody jsou heterogenní skupinou onemocnění. Řadíme k nim mozkové ischemie a intraparenchymové hemoragie, kde lze najít jak společnou etiopatogenezi (nejčastější, i když ne jedinou příčinou je aterosklerotické (AS) postižení tepen), tak i subarachnoidální krvácení či trombózy mozkových splavů, jejichž etiopatogenetický mechanismus je poněkud odlišný.

Ischemické cévní příhody představují 80 % ze všech CMP, hemoragické tvoří asi 15 % a subarachnoidální krvácení (SAK) a cerebrální venózní trombóza (CVT) zbylých 5 %.

Ischemické cévní mozkové příhody

Fokální

- přechodné
 - tranzitorní ischemická ataka (TIA), reverzibilní ischemický neurologický deficit (RIND), stroke in evolution
- trvalé – dokonaná příhoda.

Celkové

- přechodné – synkopy
- trvalé – AS encefalopatie.

TIA je charakterizována trváním neurologického deficitu do 24 hodin (většinou ale trvá několik minut). Jedná se už o cévní příhodu, ale zároveň se řadí i mezi významné rizikové faktory, neboť u třetiny pacientů dojde v průběhu následujících 15 let k závažné dokonané příhodě s vysokou úmrtností (2/3 pacientů) (9).

RIND znamená příhodu, kdy neurologický deficit trvá déle než 24 hodin a méně než 3 týdny. Příčina regrese deficitu není zcela jasná, i zde může být vyvinuté ischemické ložisko na CT. Může jít o následek posunu embolu do distálnějšího úseku tepny a/nebo individuální vnímavost zahrnující kolaterální oběh či plasticitu mozku.

Stroke in evolution je charakterizován progredujícími příznaky během hodin či dnů způsobeným nejčastěji narůstajícím trombem, narůstajícím edémem nebo metabolickými faktory. Rizikovými faktory časného horšení dle epidemiologických studií jsou vyšší glykemie, časně známky ischemie v CT obraze a stenóza a. carotis interna (ACI) v intrakraniálním průběhu.

Jiná klasifikace rozděluje ischemické CMP lokalizačně:

Úplný infarkt v přední cirkulaci

Postižení: a. carotis interna nebo kmen a. cerebri media.

Klinika

- postižení motorické a/nebo senzitivní
- PLUS homonymní hemianopsie
- PLUS poruchy korových funkcí (afazie při postižení dominantní hemisféry, apraxie, gnostické poruchy při postižení nedominantní hemisféry).

Částečný infarkt v přední cirkulaci

Postižení: kmen nebo větev a. cerebri media, a. cerebri anterior.

Klinika:

- přítomnost dvou ze tří částí úplného infarktu v přední cirkulaci
- NEBO samotné postižení korových funkcí
- NEBO motorický/senzitivní deficit méně vyjádřený než u lakunárního infarktu (např. izolované hybné postižení horní končetiny).

Infarkt v zadní cirkulaci

Postižení: a. vertebralis, a. basilaris nebo a. cerebri posterior.

Klinika: některé z následujících (ne zcela vyčerpávající výčet):

- ipsilaterální obrna mozkového nervu + kontralaterální motorický nebo senzitivní deficit
- bilaterální motorický a/nebo senzitivní deficit
- kortikální poruchy zraku
- cerebellární příznaky
- vestibulární syndrom
- často kombinace výše uvedených příznaků.

Lakunární infarkt

Postižení: drobné perforující arterie bazálních ganglií.

Klinika:

- čistý motorický deficit
- čistý senzitivní deficit
- senzomotorický deficit
- ataktická hemiparéza
- syndrom dysartrie-neobratná ruka.

Poznámka: v případě čistě motorického nebo senzitivního deficitu musí deficit postihovat alespoň dvě ze tří oblastí (hlava, horní končetina, dolní končetina).

Intracerebrální krvácení

Typická – krvácení hypertoniků, lokalizačně:

- bazální ganglia 55 %
- thalamus 15 %
- mozeček 10 %
- pons 5 %.

Atypická – krvácení normotoniků: lobární 15 %.

Zvláštní skupinou hemoragických CMP jsou krvácení do preexistující léze (ischemie, tumory).

O problematice mozkových hemoragií a ischemii budou detailněji pojednávat jiná sdělení.

Subarachnoidální krvácení

Jedná se o krvácení do subarachnoidálního prostoru, nejčastěji bazálních cisteren. Jde o krvácení ze zdroje, nejčastější zdroj představuje aneuryzma (95 %), méně často arteriovenózní (AV) malformace (5 %). SAK je často spojeno s krvácením do mozkové tkáně, někdy je parenchymová hemoragie primární a průnik do subarachnoidálního prostoru sekundární.

Nejčastějším zdrojem SAK jsou *aneurysmata*. I v případě, že se nepodaří prokázat zdroj krvácení angiografickým vyšetřením, předpokládá se, že i zde byla příčinou krvácení drobná aneurysmata, jejichž velikost je pod rozlišovací schopností angiografie. Nejčastějšími typy jsou vakovitá a větvenitá aneurysmata.

Prevalence mozkových aneurysmat je vysoká, odhaduje se kolem 0,5–1 %, ale jen malá část praskne a manifestuje se subarachnoidálním krvácením. Roční riziko ruptury se z této prevalence odhaduje na 1–2 % (8).

Dalším zdrojem SAK mohou být *cévní malformace*, které jsou způsobené anomální stavbou cévního řečiště, při níž není dodržen princip postupného větvení a přestup do žilního systému přes kapilární řečiště. K základním typům cévních malformací patří:

- arteriovenózní malformace
- kavernózní angiomy
- kapilární hemangiomy
- venózní angiomy.

Klinicky je nejdůležitějším příznakem bolest hlavy. V úvodu bývá prudká, zničující, bývá difúzní a lateralizovaná, v dalším průběhu s rozvojem meningeálního syndromu (= aseptické meningitidy) se stává tupá a difúzní. Z dalších příznaků se mohou vyskytovat ložiskové příznaky a v těžších případech porucha vědomí.

Management péče o SAK spočívá v průkazu zdroje krvácení (nejčastěji angiograficky, nověji se využívá MR angiografie nebo CT angiografie) a následném ošetření tohoto zdroje – jeho vyrazením z krevního oběhu – buď neurochirurgicky zaklípováním aneurysmatu, nebo endovaskulárně vyplněním vaku aneurysmatu odpoutatelnými spirálkami.

U SAK se setkáváme s charakteristickými komplikacemi: recidivou krvácení (rebleeding), vazospazmy a hydrocefalem.

Rebleeding je velmi častý. Největší procento je v prvních hodinách po SAK. Pro prvních 24 hodin se udává 4,5 % riziko recidivy krvácení, denně pak kumulativní riziko 1,5 % do 14. dne, což znamená, že pro prvních 14 dnů je riziko rebleedingu 20 %, do 6 měsíců je až 50 % a po 1 roce od SAK se vrací k 1–2 %, což je roční riziko asymptomatického aneurysmatu.

Vazospazmy vznikají jako reakce tepen na podráždění extravaskulární krví resp. jejích složek, kdy v konečném důsledku vzniká zvýšený tonus hladké svaloviny v cévní stěně vyvolávající spazmus. Vazospazmy se typicky vyskytují

mezi 4.–14. dnem a jsou závažné tím, že mohou způsobovat těžké ischemické příhody. Jejich léčba je svízelná, konzervativní možnosti je 3H terapie (hypertenze, hypervolemie, hemodiluce), invazivní možnosti je provedení balonkové angioplastiky v místě vazospazmu. Preventivně k zabránění vazospazmům se všem pacientům se SAK dává nimodipin.

Hydrocefalus je další komplikací SAK, vzniká z poruchy resorpce likvoru, nejčastěji v důsledku sterilního zánětu mening. Terapeuticky se řeší implantací ventrikuloperitoneálního shuntu.

Cerebrální venózní trombóza

Cerebrální venózní trombóza (CVT) má rozmanité klinické příznaky: bolesti hlavy, fokální deficit, epileptické záchvaty, edém papily, poruchy vědomí.

Úvodní průběh může být velmi variabilní: od pomalé progresy během několika týdnů po akutní nástup poruchy vědomí. Může napodobovat celou řadu onemocnění: ischemický nebo hemoragický iktus, absces, tumor, encefalitidu, metabolickou encefalopatii nebo benigní intrakraniální hypertenzi. Pokud vezmeme do úvahy velmi variabilní průběh onemocnění, CVT by měla být zvažována v diferenciální diagnostice většiny centrálních neurologických poruch.

Velmi variabilní je také další průběh a prognóza onemocnění. Ukazuje se, že pacienti s těžkým neurologickým postižením včetně poruch vědomí mohou plně zregredovat a naopak pacienti pouze s bolestí hlavy v úvodu mohou rychle progredovat do závažného stavu.

Diagnóza CVT byla původně založena na sekčních nálezech, a proto se předpokládalo, že CVT je charakteristická vysokou mortalitou. V posledních studiích byla prokázána mortalita méně než 10 %.

Prvním diagnostickým vyšetřením je počítačová tomografie (CT). Ta je asi ve 30 % negativní, u zbylé většiny jsou přítomny nespecifické známky – hypodenzity, hyperdenzity, enhancement. V některých případech CT přímo detekuje delta sign a empty delta sign (hyperdenzní trombózaný sinus).

Zlatým standardem je magnetická rezonance (MRI), která ukáže trombózaný sinus jako hyperintenzitu v oblasti splavů v T1 a T2 vážených obrazech a MRI venografie. Digitální subtrakční angiografie (DSA) je alternativou MRI vyšetření v případech, kdy není magnetická rezonance dostupná.

K nejčastějším příčinám CVT patří hyperkoagulační stavy, dehydratace, rizikové z hlediska CVT je období po porodu, poměrně často se CVT vyskytuje u mladých žen užívajících hormonální antikoncepci a asi ve 20 % se příčina nezjistí. Další možnosti CVT jsou infekční tromboflebitidy splavů, které mají ale odlišnou etiopatogenezi.

V léčbě je doporučována v akutní fázi plná heparinizace nefrakcionovaným heparinem (hladina důkazové úrovně: 1A), nebo nízkomolekulárním heparinem (nižší hladina důkazové úrovně: 1C), a to i tehdy, pokud je přítomen hemoragický infarkt způsobený CVT. Následná terapie spočívá v antikoagulační léčbě 3–6 měsíců s cílovým INR 2,5 (3).

Další možností je selektivní trombolýza, která je ale dnes doporučována v případech, kdy přes nasazenou heparinizaci stav pacienta dále progreduje. Selektivní trombolýza (tkáňovým aktivátorem plazminogenu nebo urokinázou) docílí rychlejší a častější rekanalizaci, ale nejsou důkazy, že by klinický efekt byl lepší než při terapii heparinem.

Rizikové faktory

Každé onemocnění má svoje příčiny. Je jednodušší a výhodnější léčit příčiny než následky. Rizikové faktory rozdělujeme na ovlivnitelné a neovlivnitelné.

Ovlivnitelné rizikové faktory

Hypertenze

Hypertenze představuje spolu s onemocněním srdce nejdůležitější rizikový faktor CMP. Úspěšné léčení hypertenze je jedním z hlavních důvodů snížení výskytu CMP v poslední třetině 20. století v USA (20). Doporučované hodnoty krevního tlaku jsou ≤ 120 torr systoly a ≤ 80 torr diastoly. Léčba by měla být komplexní, mimo farmakologickou i změnu životního stylu s redukcí nadváhy, tělesným cvičením, omezeným příjmem sodíku a omezením konzumace alkoholu.

Během chronické hypertenze dochází u mozkových arteriol ke strukturálním změnám, které umožňují krevnímu oběhu v mozku přizpůsobit se vyššímu krevnímu tlaku. Tyto změny ale mohou být škodlivé zvýšenou náchylností k mozkové hypoperfuzi a ischemické příhodě v průběhu epizod akutní hypotenze po antihypertenzní léčbě. Experimentální výsledky ukazují, že hlavním mechanismem snížení vnitřního průměru mozkových arteriol je vaskulární remodelace (definuje se jako snížení vnějšího průměru, které není způsobeno snížením poddajnosti cév) a nikoliv cévní hypertrofie. Protože reninangiotenzinový systém může být jednou z hlavních determinant vaskulární remodelace u mozkových arteriol, mohou inhibitory ACE snížit riziko mozkové hypoperfúze a ischemické příhody u léčených hypertenzních pacientů.

V roce 2001 byly zveřejněny výsledky studie PROGRESS – perindopril v sekundární prevenci ischemické CMP – které jsou velmi slibné. Perindopril redukoval recidivu ischemické CMP o 28 % oproti placebu.

Onemocnění srdce

Onemocnění srdce se na vzniku CMP podílí dvěma mechanismy:

1. selhání hemodynamiky s manifestací dosud kompenzované ložiskové poruchy prokrvení mozku
2. embolizace ze srdce do mozkové cirkulace.

K srdečním onemocněním, která mají nejdůležitější roli na vzniku CMP, patří:

- kardiální dekompenzace
- fibrilace síní
- infarkt myokardu
- cor pulmonale
- mitrální vada

- nověji se přikládá význam defektu septa (foramen ovale apertum) s paradoxní embolizací z žilního systému velkého oběhu (předpokládá přítomnost pravolevého tlakového gradientu – buď trvalého, a nebo intermitentního – např. při zakašlání, Valsalvově manévru).

U prokázané kardioembolické CMP je doporučována antikoagulační terapie warfarinem:

- pro pacienty s fibrilací síní je cílové INR 2,5, léčba je doživotní
- pro pacienty s prokázaným trombem v levé komoře je cílové INR 2, 5, léčba je 6měsíční
- pro pacienty s náhradou srdeční chlopně je cílové INR 3,5, léčba je doživotní.

U neprokázané, i když možné kardioembolizace je doporučována protidestičková terapie (18).

Diabetes mellitus

Toto onemocnění představuje významný rizikový faktor, který je různými autory hodnocen od 3. do 6. místa významnosti.

Hyperlipoproteinémie

Hyperlipoproteinémie je charakteristický rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění, u cerebrovaskulárních onemocnění je korelace mezi zvýšenou hladinou cholesterolu a iktem malá. Nebyla zjištěna žádná spojitost mezi sérovou hladinou cholesterolu a incidencí CMP v metaanalýzách 45 prospektivních studií, které zahrnovaly 13 000 pacientů s CMP. Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) se ukázaly efektivní v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Kardiovaskulární mortalita byla redukována u 30 % pacientů ve 4 klinických studiích (10, 11, 12, 17). Ve srovnání s těmito výsledky mělo dietní opatření nebo starší hypolipidemika (fibráty) jen minimální benefit v klinických end-pointech (16).

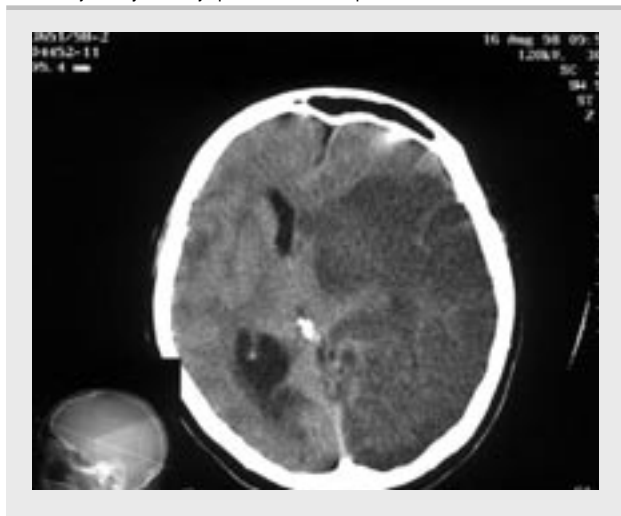
Dobrá efekt statinů je relativně nezávislý na výchozí hladině cholesterolu i na stupni snížení této hodnoty. Možný mechanismus účinku může zahrnovat potlačení zánětlivého procesu, stabilizaci aterosklerotického plátu nebo zlepšení endoteliálních funkcí (16).

Nejnovější zprávy ukazují, že statiny mohou redukovat riziko CMP navzdory ne zcela jasné spojitosti mezi sérovou hladinou cholesterolu a CMP (16). Tato diskrepance není dosud objasněna. V metaanalýzách randomizovaných placebo-bem kontrolovaných studií byla popsána 31 % redukce rizika nonfatálních iktů u pacientů léčených inhibitory HMG-CoA reduktázy ve srovnání s pacienty, kteří nedostávali tuto léčbu (3). Pravastatin redukuje fatální i nonfatální CMP o 20–30 % ve srovnání s placebem ve 2 klinických studiích (10, 11).

Kouření

Skončení s kouřením je nejjednodušší cost-effective strategií ke snížení rizika jak ischemické, tak i hemoragické CMP. Jde o jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro onemocnění srdce a periferních tepen. Ačkoli

Obrázek 1. Maligní mozkový infarkt v povodí a. cerebri media vlevo. Život zachraujícím výkonem je provedení dekompresní kraniektomie.



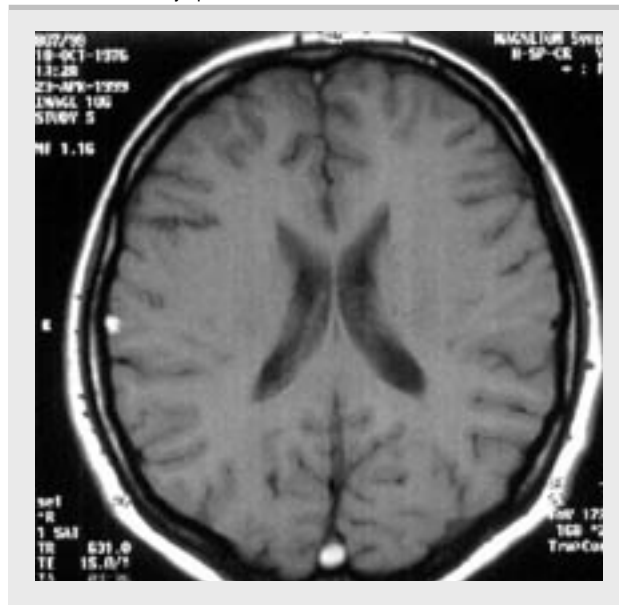
Obrázek 2. Intracerebrální hematoma bazálních ganglií s hemocefalem u warfarinizované pacientky.



Obrázek 3. Masivní subarachnoidální krvácení



Obrázek 4. Trombózy splavů v T1 MRI.



vztah mezi kouřením a CMP není tak silný jako u kardiovaskulárních onemocnění, nikotinismus je významný rizikový faktor pro CMP zejména u mladých lidí. Některé údaje hovoří o 2–3násobném riziku CMP. U mladých žen je toto riziko navíc potencováno při současném užívání hormonální antikoncepce (1).

Ateroskleróza

Aterosklerotické postižení a zejména stenózy magistrálních mozkových tepen jsou významným rizikovým faktorem CMP. Mohou vést ke vzniku CMP několika mechanismy:

- hypoperfuzi u závažných stenóz
- embolizaci exulcerovaného plátu
- trombózou v místě plátu
- krvácením do plátu.

Symptomatické stenózy

Karotická endarterektomie redukuje incidenci ipsilaterální ischemické CMP ve srovnání s farmakologickou (protidestičkovou) léčbou u pacientů, kteří prodělali TIA nebo

lehou CMP v předchozích 6 měsících, jestliže stenóza je 70 a více % symptomatické karotidy, pacient má malý nebo žádný deficit a peroperační morbidita-mortalita příslušného pracoviště je pod 6 % (18).

Asymptomatické stenózy

Hodně diskutovanou otázkou je problematika asymptomatických stenóz karotid, resp. jejich indikací k endarterektomiím. Obecně nejsou doporučovány, lze o nich individuálně uvažovat při zvážení dalších rizikových faktorů pacienta, avšak za předpokladu, že peroperační mortalita-morbidita příslušného pracoviště je pod 3 % (5).

Další rizikové faktory

Patří k nim migréna, užívání hormonální antikoncepce, obezita, nedostatek pohybu, abúzus drog (zejména pro hemoragické CMP), nemoci spánku (porucha spánkového vzorce).

Neovlivnitelné rizikové faktory**Věk**

Existuje logaritmická závislost výskytu CMP na věku.

Pohlaví

Výskyt CMP je lehce vyšší u mužů než u žen, především v nižších věkových skupinách, s vyšším věkem se stírá.

Literatura

1. Stroke unit trialist's collaboration. Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997; 314: 1151-1159.
2. Stroke unit trialist's collaboration. How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke* 1997; 28: 2139-2144.
3. Dennis M, Langhorne P. So stroke units save lives: where do we go from here. *BMJ* 1994; 309: 1273-1277.
4. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokeseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. Long term effects. *Stroke* 1997; 28: 1861-1866.
5. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokeseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow up. *Stroke* 1999; 30: 1524-1527.
6. Stegmayr B, Asplund K, Hulter-Asberg K, et al. Stroke units in their natural habitat: can results of randomized trials be reported in routine clinical practice? *Riks-Stroke Collaboration*. *Stroke* 1999; 30: 709-714.
7. Barnett HJ, Buchan AM. The imperative to develop dedicated stroke centers. *JAMA* 2000; 283: 3125-3126.
8. Kurtzke JF. Review of clinical trials. Surgical treatment in cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology*. In: Harrison M.J.G: Cerebral vascular disease. London-Boston-Durban, Butterworths 1983.
9. Kalvach, P. Mozkové ischemie a hemoragie. Grada Publishing. Praha 1997: 139.
10. Adams HP, del Toppo GJ, von Kummer R. Management of stroke. Professional Communications Inc Second edition New York 2002: 34.

Genetická zátěž

Z genetických vlivů jsou nejzávažnější zejména typ metabolismu lipidů, dispozice k určitému typu reakce na stres, sklon k diabetes mellitus.

11. Wolf PJ, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 1991-1994.
12. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
13. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
14. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-1342.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
16. van Mil AHM, Westendorp RGJ, Bollen E, et al. HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of stroke. *Drugs* 1999; 59 (1): 1-6.
17. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, et al. Stroke, statins and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 354-361.
18. Goldstein LB, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 280-299.