

LIUOTUSHOITOARVIOT OULUN YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA VUONNA 2017

Toivanen, Samuli
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteellinen tiedekunta
Neurologian klinikka
Oulun yliopisto
Tammikuu 2019
Ohjaaja Majamaa, Kari

TIIVISTELMÄ

Toivanen, Samuli

Liuotushoitoarviot Oulun yliopistollisessa sairaalassa
vuonna 2017

Syventävien opintojen tutkielma

32 sivua, ei liitteitä

Tutkimuksen tarkoitus: Iskeeminen aivoverenkiertohäiriö on merkittävä mortaliteetin ja morbiditeetin aiheuttaja. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää aivoinfarktin akuuttihoiossa käytettävään liuotushoitoon liittyvien vasta-aiheiden frekvenssejä Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) päivystyspotilasaineistosta. Lisäksi erityisenä mielenkiinnon kohteena oli hoitoon pääsyyn liittyvään viipeen keston selvittäminen.

Tutkimusmenetelmät: Tutkimus oli retrospektiivinen tutkimus. Aineistoon kerättiin OYS:n päivystyspotilaat aikaväliltä 1.9.17-16.12.2017, joilla oli diagnoosina I63 (aivoinfarkti). Potilaiden tiedot kerättiin ESKO-potilastietojärjestelmästä ja päivystyksen HOITU-työkalusta ja analysoitiin SPSS-ohjelmalla.

Tulokset: Tutkimusaineistoon tuli 204 aivoinfarktipotilasta, joista 172 (83,4 %) potilasta ei saanut liuotushoitoa. Liuottamattomat jaettiin kahteen ryhmään, sillä perusteella, olivatko he päivystäjän arvion perusteella liuotushoidon piirissä vai eivät. Inklusiokriteerit liuotushoidolle täytyivät, mikäli potilas oli hoidossa <4,5 h oireiston alusta, hänellä oli kliinisesti akuutti iskeeminen aivoverenkiertohäiriö ja hän oli ennestään omatoiminen. Indikaatiot täyttäviä oli 37 potilasta ja heidän yleisimmät vasta-aiheensa olivat lievät neurologiset oireet (29,7 %) ja käytössä oleva antikoagulaatiohoito (18,9-21,6 %). Aineiston potilaista 135 ei täyttänyt liuotushoidon indikaatioita ja heillä yleisimmät vasta-aiheet olivat hoidon aikarajan ylittyminen (65,2 %), lievä neurologinen oireisto (50,4 %) ja laaja aivoinfarktialue (7,4 %).

Johtopäätökset: Liuotushoidon yleisin vasta-aihe liittyi hoidon aloituksen aikarajan ylittymiseen. Jopa 2/3 osaa potilaista, joilla inklusiokriteerit eivät täytyneet, olisivat voineet olla liuotushoitokandidaatteja, mikäli oirekuva olisi tunnistettu ajoissa. Hoitoon pääsyn viive ei tutkimuksen perusteella vaikuttanut liittyvän kuljetuksen keston, vaan potilaiden riittämättömään tietoon aivoinfarktiin liittyvistä oireista. Hoitofrekvenssiä voitaisiin kasvattaa lisäämällä väestön valistusta.

Avainsanat: Aivoinfarkti, trombolyysi, vasta-aihe

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	4
2. AIVOINFARKTI	4
2.1. Määritelmä ja kustannukset	4
2.2. Epidemiologia	5
2.3. Etiologia ja riskitekijät.....	5
2.4. Patofysiologia	6
2.5. Diagnostiikka	7
2.5.1. Aivoinfarktin kliininen diagnostiikka.....	7
2.5.2. Aivoinfarktin radiologinen diagnostiikka.....	8
2.6. Hoito	10
2.7. Laskimonsisäinen trombolyyysi aivoinfarktin hoidossa.....	11
2.7.1. Liuotushoidon kehittyminen nykypäivään	11
2.7.2. Liuotushoidon käytännön toteutus, komplikaatiot ja inklusiokriteerit.....	12
2.7.3. Vasta-aiheet	13
2.8. Trombektomia aivoinfarktin hoidossa	16
2.9. Ennuste.....	18
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS.....	18
4. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT	19
5. TULOKSET	20
6. TULOSTEN POHDINTA	27
7. YHTEENVETO	29
LÄHDELUETTELO	30

1. JOHDANTO

Iskeeminen aivoverenkiertohäiriö (AVH) on merkittävä mortaliteetin ja morbiditeetin aiheuttaja. Akuuttivaiheen trombolyyysi, liuotushoito, on ollut iskeemisen AVH:n hoidon kultainen standardi 1990-luvulta saakka. Kaikki aivoinfarktin saaneet potilaat eivät ole liotushoidon piirissä hoitoon liittyvien riskien vuoksi. Liuotushoidon aikaikkunan ylittyminen oli vasta-aiheena jopa 66,3 %:lla aivoinfarktipotilaista (Reiff & Michel 2017). Tässä tutkimuksessa tehdään katsaus iskeemistä AVH:ta ja sen hoitoa käsittelevään kirjallisuuteen. Lisäksi analysoidaan OYS:ssä hoidettujen potilaiden liuotushoidon frekvenssiä ja potilaiden vasta-aiheita hoidolle. Mielenkiinnon kohteena on myös potilaiden hoitoon pääsyn viipeen tarkastelu. Tutkimusaineistoon on otettu 204 peräkkäistä OYS:n neurologian päivystyksen potilasta syys-joulukuulta 2017, joiden päivystyskäynnin tai hoitojakson diagnoosina oli I63 (aivoinfarkti).

2. AIVOINFARKTI

2.1. Määritelmä ja kustannukset

Aivoverenkiertohäiriö (AVH) määritellään siten, että se on yli 24 tuntia kestävä tai kuolemaan johtava akuutisti ilmenevä fokaalinen tai globaalinen neurologinen häiriö, jonka etiologia on ainoastaan vaskulaarinen (Onwuekwe & Ezeala-Adikaibe. 2012). Suomalaisessa aineistossa aivoverenkiertohäiriöistä iskeemisiä oli noin 79 %, ja vuotoperäisiä intrakranielleja hemorrhagioita (ICH) 14 %, sekä subaraknoidaalisia hemorrhagioita (SAH) 7 % (Meretoja *et al.* 2011). Tässä syventävien opintojen tutkielmassa käsitellään iskeemisiä aivoverenkiertohäiriöitä, eli aivoinfarkteja, joiden taustalla on puutteellisen verenvirtauksen aiheuttama aivokudoksen pysyvä vaurio (Deb *et al.* 2010).

Aivohalvaus on merkittävä sairausryhmä, joka aiheuttaa 9 % kokonaiskuolleisuudesta Suomessa, ja sen hoitokustannukset olivat 0,5 % Suomen BKT:stä vuonna 2012 julkaistun aineiston mukaan (Meretoja. 2012). Akuuttihoitoon osuus kokonaiskustannuksista on vain 10 %, mutta se usein ratkaisee potilaan ennusteen. Hoitoon panostaminen on siten kustannustehokasta. AVH on aiheuttamiensa kustannusten ja kokonaiskuolleisuuden kannalta yhtä lailla merkittävä sairaus myös maailmalla (Kirshner. 2009, Luengo-Fernandez *et al.* 2009, O'Donnell *et al.* 2010).

2.2. Epidemiologia

Meretoja *et al.* (2010) PERFECT-rekisterin aineistossa aivohalvauksen vuotuinen insidenssi oli suomalaisväestössä vuosien 1999-2007 välillä 10 500 tapausta ja prevalenssi vuonna 2009 oli 82 000 henkilöä, eli 1,5 % väestöstä. Aivohalvauksen ilmaantuvuus kasvaa voimakkaasti iän myötä ja potilaiden ikä on keskimäärin noin 75 vuotta (Meretoja. 2012). Väestön ikääntymisestä huolimatta potilaiden kokonaismäärä on pysynyt tasaisena, mikä perustuu oletettavasti onnistuneeseen primaaripreventioon, eli riskitekijöiden optimointiin.

Aivohalvaus -kohtauksen ennuste on parantunut merkittävästi 70-lukuun verrattuna, ja absoluuttisten kuolemien määrä on vähentynyt 32 % ajanjaksolla 1969-2009, eli 4380:een (Meretoja. 2012). Ehkä merkittävimpana syynä on se, että potilaiden akuuttihoito on yhä enemmän keskitetty neurologialle ja neurokirurgialle, ja akuuttihoiton toteutus tapahtuu erikoistuneissa aivohalvausyksiköissä (Meretoja *et al.* 2011). Aivoinfarktien tapauksessa specialistien antaman hoidon myötä on nähty ennusteen paranemista, niin 28-vuorokautis-, kuin 1-vuotisennusteen osalta. Havaittujen hyötyjen suuruus vaihtelee kuitenkin sairaalakohtaisesti esimerkiksi mortaliteetin ollen 28 vrk kohdalla suurimmillaan 16 % ja pienimmillään 7.4 % hoitopaikasta riippuen.

2.3. Etiologia ja riskitekijät

Aivoinfarktit voidaan luokitella etiologiansa perusteella eri alatyyppeihin (Kirshner. 2009, Deb *et al.* 2010, Radua *et al.* 2017). Alatyypit ovat suurten suonten ateroskleroosi, eli kortikaalinen infarkti; pienten suonten lakunaari-infarkti; kardioembolia, jonka taustalla on yleensä eteisvärinä tai epätyypillisemmin läppävika; kryptogeeninen infarkti, jonka tausta on tuntematon; sekä muut syyt, joita ovat esimerkiksi hyperkoagulopatiat tai ei-aterosklerootiset vaskulopatiat. Edellä mainittua jakoa ovat käyttäneet suuret TOAST, NINDS, sekä OCSP - tutkimukset, tosin niiden keskinäiset kriteerit vaihtelevat jonkin verran alatyypien välisessä vertailussa. Alatyypien yleisyys vaihtelee tarkasteltavien ihmisryhmien välillä (O'Donnell *et al.* 2010). Aasiassa pienten suonten tauti on yleisin etiologinen tekijä, kun taas Euroopassa kardioembolia on eniten edustettu etiologinen tekijä. INTERSTROKE -tutkimuksen aineistossa pienten suonten tautia oli 44 %, kryptogeenistä 22%, suurten suonten 19 %, kardioemboliaa 9 % ja muusta syystä 5 %. Tässä tutkimuksessa 22:sta maasta oli eurooppalaisia maita vain kaksi, Saksa ja Tanska. Myös muiden tutkimusten perusteella

vaikuttaisi, että kardioembolia on yleisin etiologia Euroopassa, ja pienten suonten tauti niin Aasiassa, kuin Yhdysvalloissakin (Kirshner. 2009).

INTERSTROKE -tutkimuksen perusteella kymmenen yleisintä muokattavissa olevaa riskitekijää selittää n. 90 % aivoinfarkteista. Näitä ovat hypertensio, tupakointi, vyötärölihavuus, epäterveellinen ruokavalio, vähäinen fyysinen aktiivisuus, diabetes, alkoholin suurkulutus, psykososiaaliset stressitekijät tai masennus, eteisvärinä tai flutteri, sekä hyperkolesterolemia (Kirshner. 2009, O'Donnell *et al.* 2010). Tärkeitä tekijöitä ovat myös ei-muokattavat riskitekijät: korkea ikä, miessukupuoli ja perimä (Kirshner. 2009).

Riskitekijöiden tunnistaminen on olennainen osa niin aivoinfarktien primääriä, kuin sekundaaripreventiota, ja ne tunnistamalla voidaan antaa potilaskohtaisesti oikeaa hoitoa kohtauksen jälkeen, sekä vähentää aivoinfarktien ilmaantuvuutta ja uusiutumista.

2.4. Patofysiologia

Keskeinen iskeemisen AVH:n patofysiologinen mekanismi etiologiasta riippumatta on aivokudoksen riittämätön perfuusio ja hapen vajuus (Deb *et al.* 2010). Aivokudoksen metabolia on täysin riippuvainen aerobisesta energiatuotannosta, eikä sinä ole kovin runsasta respiratorista varantoa, mikä tekee siitä erityisen herkän iskemian vaikutuksille. Lyhytkin ohimenevä iskemia aiheuttaa pyramidaalisolujen kuoleman kalvojännitteen menetyksen myötä, ja yli tunnin kestoisessa fokaalisessa iskemiassa myös neuronit, gliasolut ja muut tukisolut alkavat kuolla (Onwuekwe & Ezeala-Adikaibe. 2012). Mitä pidempään iskemia kestää, sitä enemmän affisioituvaa aivokudosta kuolee laajenevana kehämäisenä vyöhykkeenä. Aivoparenkyymien infarktoitunutta kuolleiden hermosolujen sisältämää keskiosaa kutsutaan ytimeksi ja ympäröivää hypoperfusoitunutta vielä pelastettavissa olevaa parenkyymiä penumbraksi (Deb *et al.* 2010).

Solutasolla iskemian aivoparenkyymiä tuhoava mekanismi perustuu iskeemiseksi kaskadiksi kutsuttuun tapahtumaketjuun. Siinä solunsisäinen adensiinitrifosfaatin (ATP) tuotanto lakkaa paikallisen hapenpuutteen vuoksi, ja tämä johtaa solujen vaurioitumiseen ja kuolemaan useiden mekanismien kautta. Laktaatin ja vetyionien määrä kasvaa anoksian sivutuotteina aiheuttaen astrosyyttien ja glia-solujen vaurioita. Solukalvon ionigradianttien läpäisevyys muuttuu, jolloin solunsisäinen kalium menetetään ja tilalle virtaa natrium-, kloridi ja kalsium -ioneita, sekä vettä. Vesiylimäärä aiheuttaa turvotusta, eli sytotoksisen edeman. Solunsisäinen kalsium aktivoi fosfolipaaseja, mikä johtaa lopulta vapaiden rasvahappojen aiheuttamaan

solukalvon lipidien peroksidaatioon. Lisäksi kalsiumionit aktivoivat solunsisäisiä proteaaseja, jotka aikaansaavat solun tukiproteiinien lyysin. Iskeeminen kaskadi aiheuttaa myös useiden eksitatoristen neurotransmitterien, kuten glutamaatti ja SNAP-25, vapautuksen. Myös nämä edellä mainitut välittäjäaineet aiheuttavat monimutkaisten signaaliteiden kautta vapaiden radikaalien, proteaasien ja lipaasien lisääntyneen määrän ja aktivaation, sekä ionitasapainon järkkymisen aivokudoksen solujen sisällä. (Deb *et al.* 2010, Onwuekwe & Ezeala-Adikaibe. 2012)

2.5. Diagnostiikka

Aivokudos kestää siis huonosti anaerobista ympäristöä, minkä vuoksi ydintä ympäröivän penumbran reperfuusio on saatava aikaan vailla viivettä ennusteen parantamiseksi (Vilelaa & Rowley. 2017). Akuutissa iskemiassa pätee sanonta: 'Aika on aivokudosta'. Akuuttivaiheen diagnostiikka perustuu AVH:n nopeaan tunnistamiseen, erotusdiagnostiikan tekemiseen, sekä etiologian selvitykseen (Jamieson. 2009). Kaikki edellä mainitut osa-alueet toteutetaan limittäin, jotta mahdollisten akuuttihoitojen piirissä olevat potilaat voidaan tunnistaa ajoissa ja sekundaaripreventio aloittaa nopeasti uuden kohtauksen ehkäisemiseksi.

2.5.1. Aivoinfarktin kliininen diagnostiikka

Aivoinfarktin alkuvaiheen nopea tunnistaminen ja hoidon piiriin saattaminen koostuu väestön tietoisuuden lisäämisestä ja ensihoidon prosessien virtaviivaistamisesta (Alberts. 1999). AVH-oireiden tunnistaminen väestötasolla on pitkälti riippuvainen asiantuntijoiden tarjoamasta koulutuksesta ja informaatiosta. Hoitoon hakeutumisen viive oireiden alusta on usein tunteja. Esimerkiksi yhdysvaltalaisessa aineistossa viiveen mediaani oli 2,5 tuntia ja keskimääräinen viive 14 tuntia. Jamieson. (2009) artikkelissa useiden tutkimusten mediaani oli 3-6 tuntia, ja Labuz-Roszak *et al.* (2018) tuoreessa puolalaisessa aineistossa keskimääräinen viive sairaalahoitoon oli $0,74 \pm 3,4$ vuorokautta.

Ensihoito on yleensä ensimmäinen lääketieteellisen arvion tekijä AVH:n saaneella potilaalla (Jamieson. 2009). Yleisesti käytetään FAST-protokollaa, jossa arvioidaan kasvojen mimiikka (Face), käden voimapuutos (Arm), sekä puheen häiriö (Speech). Tämän testin (Test) perusteella ambulanssihenkilökunta voi riittävän luotettavasti valikoida sairaalakuuljetusta tarvitsevat potilaat. Kuljetuksen aikana ensihoidolla on myös tärkeä tehtävä selvittää anamneesista seikkoja, jotka vaikuttavat erotusdiagnostiikan ja hoidon mahdollisuuksiin.

Näitä ovat esimerkiksi oireiden kesto, pään vammat, aiemmat AVH:t, pitkäaikaissairaudet, riskitekijät, sekä käytössä olevat lääkkeet. Näin ensiapupoliklinikan lääkäriellä on valmiiksi käytössään tietoja mahdollisista sekundaaripreventioon vaikuttavista etiologisista tekijöistä, sekä akuuttihoitoon vaikuttavista mahdollisista vasta-aiheista, kuten antikoagulaatiolääkkeistä.

Ensiapupoliklinikan lääkärin tekemä arviointi ja erotusdiagnostiikka koostuu potilaan ja/tai omaisten haastattelusta; neurologisen ja kardiovaskulaarisen statuksen teosta; rutiinilaboratoriotutkimuksista; sekä pään ja kaulasuonten kuvantamismenetelmistä (Alberts 1999). Kaikkien edellä mainittujen osa-alueiden yhteisenä päämääränä on erottaa AVH muista sairautta matkivista diagnostisista vaihtoehdoista, kuten hypoglykemiasta, epilepsiasta tai migreenistä, sekä erottaa AVH:n taustalta iskemia ja päänsisäinen vuoto. Diagnostiikan ohella on tärkeä selvittää, onko hoitaville riskialttiille toimenpiteille indikaatioita, ja toisaalta onko niille vasta-aiheita. Näitä indikaatioita ja vasta-aiheita käsitellään tarkemmin kappaleessa 2.7.

2.5.2. Aivoinfarktin radiologinen diagnostiikka

Neurokuvantamisen tärkeimmät osa-alueet ovat aivoparenkyymin ja proksimaalisen verisuonituksen arvio. (Vilelaa & Rowley. 2017) Lisäksi käytetystä modaliteetista riippuen on mahdollista arvioida myös kollateraalikierron, iskemian ytimen ja penumbran, sekä hyytymän tilaa tarkemmin. Iskemian radiologisen diagnostiikan kohteet on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Aivoiskemian radiologinen diagnostinen arvio (Vilelaa & Rowley. 2017).

Välttämättömät kuvantamisen kohteet		
	Aivoparenkyymi	Aivoverenvuodon ja infarktia matkivien tilojen poissulku; aivoinfarktin havaitseminen
	Verisuonet	Valtimotukoksen havaitseminen
Lisäkuvantamiskohteet		
	Kollateraalit	Kollateraalkierron arviointi
	Ydin	Ytimen ja penumbran koon arviointi
	Hyytymä	Hyytymän koon ja koostumuksen määrittäminen

Aivoparenkyymien arviossa poissuljetaan hemorrhagia ja infarktia matkivat taudit, sekä selvitetään, onko havaittavissa aivoinfarktille tyypillisiä löydöksiä (Vilelaa & Rowley. 2017). Tietokonetomografiassa (CT) ja magneettikuvantamisessa (MRI) verenvuodon havaitsemisen sensitiivisyys ja spesifisyys on molemmilla lähes 100 %. Tarkin aivoparenkyymien infarktilöydösten havaitseminen on diffuusiopainotteinen (DWI) MRI, jonka herkkyys on ensimmäisen kolmen tunnin kohdalla 73-92 % ja nousee kuudessa tunnissa 95-100 %: in. CT:llä herkkyys kolmen tunnin kohdalla on 12 % ja ensimmäisen vuorokauden lopussakin korkeintaan 57-71 %. Varjoaineettomalla natiivi-CT:llä voidaan kuitenkin havaita luotettavasti laajat, yli 1/3:n MCA-suonitusalueen infarktit, joiden trombolyyttihoidon hemorrhagisoitumisriskit ovat suuret. CT-kuvaus on helpommin saatavissa oleva ja riittävän informaation tarjoava kuvausmodaliteetti, jonka vuoksi sitä käytetään yleisemmin akuuttivaiheen diagnostiikassa (Jamieson. 2009).

Verisuonten kuvantamisen tarkoituksena on havaita valtimonsisäisiin toimenpiteisiin, kuten mekaaniseen trombektomiaan, soveltuvat potilaat, joilla on riittävän kookas proksimaalisen suonen tukos (Jamieson. 2009). Näiden potilaiden kohdalla endovaskulaarinen rekanalisaatio on laskimoon annettavaa liuotushoitoa tärkeämpi hoito (Vilelaa & Rowley. 2017). Tietokonetomografia-angiografian (CTA) herkkyys ja tarkkuus ovat molemmat 98%:n luokkaa valtimonsisäisten tukosten havaitsemisessa. Magneettikuva-angiografiassa sensitiivisyys on 87 % ja spesifisyys 98 %. Tukosten lisäksi verisuonikuvantamisessa voidaan havaita myös ateroskleroosi, sekä suonenseinämän dissekaatiot.

Uudempia kuvantamismetodeja ovat aivojen perfuusiota, kollateraalikiertoa, ydintä ja penumbraa arvioivat menetelmät (Jamieson. 2009). Niiden etuna on mahdollisuus tehdä yksilöllistä valikointia esimerkiksi liuotushoidon aloituksen suhteen, vaikka standardi aikaikkuna olisi jo ylitetty. Perfuusiokuvantamisessa voidaan arvioida penumbran kokoa, jolloin turhilta hoidoilta ja niihin liittyviltä riskeiltä voidaan välttyä (Vilelaa & Rowley. 2017). Hyvä kollateraalikierto pienentää penumbran kokoa ja on merkki paremmasta ennusteesta. On myös näyttöä siitä, että infarktoituneen ytimen koko on itsenäisesti penumbraa olennaisempi tekijä kliinistä ennustetta arvioitaessa. Suuri ydin liittyy huonompaan lopputulemaan riippumatta revaskularisaatiosta. Ennusteen määrittämisessä voidaan lisäksi käyttää hyytymän tarkempaa arviointia, kuten sen pituutta ja koostumusta. Kookkaat ja paljon fibriiniä sisältävät hyytymät reagoivat heikommin liuotushoitoon. Akuuttivaiheen kuvantamismetodeina näiden edellä mainittujen modaliteettien käyttö on vasta yleistymässä ja kliininen merkitys vielä lisätutkimuksen tarpeessa.

2.6. Hoito

Akuutin aivoinfarktin hoitokeinot ovat kehittyneet merkittävästi viimeisen kahden vuosikymmenen aikana. Suurimpina vaikuttajina tähän ovat olleet laskimonsisäisen trombolyysin laaja käyttöönotto, sekä tuoreempina menetelminä endovaskulaariset toimenpiteet kuten mekaaninen trombektomia. Myös potilaiden ennuste ja infarktin jälkeen saavutettavissa oleva toimintakyky ovat parantuneet. Aivoiskemian akuuttihoidossa tunnetaan kolme peruseriaatetta, joista tärkein on varhaisen reperfuusion saavuttaminen. Muita akuuttihoidon osa-alueita ovat kollateraalikierron optimointi, sekä sekundäärisen aivovamman syntymisen ehkäisy. (Rabinstein. 2017)

Reperfuusion varhaisen palauttamisen kannalta keskeinen tekijä on aika, jossa oireinen potilas tunnistetaan ja kuljetetaan päivystysyksikköön, sekä ”ovelta-neulalle -aika”, jossa hoito saadaan aloitettua (Tomas Peisker *et al.* 2017). Tässä ensihoidon ja päivystysyksikön protokollan nopeus ovat avainasemassa, kuten edellä kappaleessa 2.5.1. on kerrottu. Lisäksi hoitopaikkaa valitessa tulee ottaa huomioon potilaan mahdollinen endovaskulaaristen toimenpiteiden tarve, ja näin varautua siirtoon toimenpideradiologiavalmiudessa olevaan yksikköön. Laskimonsisäinen liuotushoito kudoksen plasminogeenin aktivaattorilla (recombinant tissue Plasminogen Activator, rtPA) on tehokkaaksi havaittu hoito, kun potilas on alle 4,5 tunnin aikaikkunassa oireiston alusta ja sitä on pitkään pidetty akuutin aivoiskemian hoitostandardina (Kilic *et al.* 2018). Lisääntyvässä määrin käytetään myös mekaanista trombektomiaa, joko liuotushoitoon jälkeen annettuna, tai yksinään 4,5 tunnin aikaikkunan ylittyttyä, kunhan potilas on alle 6 tunnin aikaikkunan sisällä hoidettavana. Kaikissa reperfuusioon tähtäävissä toimenpiteissä potilasvalinta on keskeisessä osassa hoitoon liittyvien haittojen ehkäisemiseksi, toisaalta niistä saatava hyöty potilaalle on kiistaton.

Riittävää kollateraalikiertoa tarvitaan pitämään yllä iskeemistä penumbraa, jonka pelastamiseen edellä mainitut hoitomuodot tähtäävät (Rabinstein. 2017). Tämä optimoidaan ylläpitämällä verenpainetasoa suonensisäisellä nestehoidolla, sekä vasopressoreilla. AVH-potilaiden hoito on nykyään keskitetty erikoistuneisiin stroke-yksiköihin, joissa potilaiden vitalitoimintoja voidaan seurata intensiivisemmin ja huomata mahdollisten komplikaatioiden kehittyminen ajoissa (Tomas Peisker *et al.* 2017). Sekundaarisen aivovaurion ehkäisyssä suositellaan yli 94 % happisaturaation ylläpitoa tarvittaessa hengitystä avustaen; hyper- ja hypotension välttämistä; sekä noin 8.0-10.0 mmol/l alueella pysyvää verensokeria insuliinia annostelemalla. Kohonneen ruumiinlämmön laskeminen tulehduskipulääkkeillä on havaittu hyödylliseksi, sillä tämä hillitsee iskeemistä kaskadia. Neuroprotektiivisten lääkkeiden ei ole toistaiseksi havaittu parantavan ennustetta kliinisissä olosuhteissa, vaikka niiden varhaisvaiheen tutkimukset ovatkin olleet lupaavia (Rabinstein. 2017).

2.7. Laskimonsisäinen trombolyyysi aivoinfarktin hoidossa

2.7.1. Liuotushoidon kehittyminen nykypäivään

Laskimonsisäinen liuotushoito on tunnettu iskeemisen AVH:n hoitomuotona jo 50-luvun loppupuolelta lähtien. Sen tehosta ei kuitenkaan ollut vakuuttavaa näyttöä ennen 1990-luvulla tehtyjä suuria satunnaistettuja tutkimuksia (Hlavica *et al.* 2015). Vuonna 1995 julkaistussa

ECASS -tutkimuksessa ei havaittu merkittävää parantumista ennusteessa suhteessa lisääntyneeseen hemorrhagiarisktiin, kun potilaita hoidettiin kuuden tunnin sisällä oireiden alusta. Samana vuonna ilmestyneessä NINDS -tutkimuksessa nähtiin kuitenkin 3 kk:n kohdalla toimintakyvyssä, sekä 1-vuotisennusteessa merkittävä hyöty plaseboryhmään verrattuna, kun hoito rajattiin kolmen tunnin aikaikkunaan. 3 kk:n kohdalla nähtävää hyötyä mitattiin useilla mittareilla: Modified ranking scale (mRS); OR: 1.7, The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); OR: 1.7, Barthel Index (BI); OR: 1.6; sekä Glasgow Coma Scale (GCS) OR: 1.6. Määritelmänä paremmalle lopputulemalle olivat mRS- ja NIHSS -pisteet ≤ 1 , sekä BI-pisteet 95-100. Tämän jälkeen alkoi alteplaasin laajamittainen käyttö aivoiskemian hoidossa rajattuna ensimmäiseen kolmeen tuntiin oireiston alusta (Tari Capone *et al.* 2012). Samalla havaittiin tehon olevan parempi potilailla, joiden hoito aloitettiin <90 minuutin sisällä (OR: 2.11) verrattuna 90-180 minuutin sisällä hoidettujen potilaiden ryhmään (OR: 1.69).

ECASS I-III, sekä ATLANTIS A ja B -tutkimuksissa tutkittiin myös kuuden tunnin sisällä liuotettujen potilaiden saamaa hoitovastetta. Vuoden 2008 ECASS III -tutkimus osoitti aikaikkunan lisäämisen 4,5:n tuntiin tuovan parannusta toimintakykyyn 3kk kohdalla ilman vaikutusta kuolleisuuteen. Isossa 3670 potilaan meta-analyysissä vuonna 2010 yhdistettiin edellä mainitut ECASS ja ATLANTIS, sekä EPITHET -tutkimukset, joissa osoitettiin selvä hyöty potilaan ennusteeseen (OR: 1.34), kun liuotusaikaikkuna kasvatettiin 0-4,5 tuntiin oireiston alusta. Lisäksi kuolleisuuden kasvu > 4,5 tunnin ryhmässä oli tuossa aineistossa myös huomattava. Tähän perustuu nykyisin käytössä oleva liuotushoidon 4,5 tunnin aikaikkuna. (Hlavica *et al.* 2015)

2.7.2. Liuotushoidon käytännön toteutus, komplikaatiot ja inkluusiokriteerit

Liuotushoito toteutetaan antamalla laskimonsisäisesti rekombinanttia kudostyyppistä plasminogeenin aktivaattoria (recombinant tissue plasminogen activator, rtPA), joka aktivoi plasminogeenin muutoksen plasmiiniksi (Tari Capone *et al.* 2012). Plasmiini on proteolyttinen entsyymi, joka aiheuttaa fibrinolyysin, eli aivoiskemian aiheuttaneen tukoksen pääkomponentin fibriniin muutoksen liukoiseksi fragmenteiksi. Standardiannoksena käytetään 0,9 mg/kg annosta alteplaasia 90 mg maksimiannoksella siten, että 10 % lääkemäärästä annostellaan nopeana boluksena ja loput tunnin aikana infusoiden (Rabinstein. 2017). Hoidon aikana potilaan verenpaine tulisi pitää alle 185/110 mmHg (Tomas Peisker *et al.* 2017).

Alteplaasi on ainoa iskeemisen AVH:n akuuttihoiossa käytetty fibrinolyytti, mutta pidemmän puoliintumisajan ja suuremman fibrinispesifisyyden omaavasta tenekteplaasista on saatu lupaavia tuloksia ei-satunnaistetuissa tutkimuksissa.

Liutushoidon tärkein komplikaatio on aivoverenvuoto (symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH) (Rabinstein. 2017, Tomas Peisker *et al.* 2017). sICH:n tärkeimmät riskitekijät ovat: potilaan ikä, veren korkea glukositaso, diabetes mellitus, alkuvaiheen neurologisen oireiston vaikeusaste ja TT-tutkimuksen infarktialueen koko, sekä kontrolloimaton verenpainetaso. Mikäli liutushoidon aikana tapahtuu neurologisen oireiston etenemistä, infuusio lopetetaan ja tehdään uusi pään TT-tutkimus (Rabinstein. 2017). sICH:n akuuttihoitona on systolisen verenpainetason pitäminen välillä 140-160 mmHg, sekä fibrinolyysin esto antifibrinolytyillä, kuten traneksaamihapolla. Hoitoon liittyvän sICH:n riski vaihtelee tutkimuksesta riippuen välillä 1,9-6,4 %, mutta se liittyy yleensä jo valmiiksi huonoennusteisiin vakaviin infarkteihin. Näillä potilailla heikko toipuminen infarktista liittyy siis harvoin pelkästään hoidon aiheuttamaan hemorragiseen transformaatioon. Hoitoon liittyvien komplikaatioiden, kuoleman tai invaliditeetin, määrän on arvioitu olevan noin 1/126 liutushoidettua potilasta. Muita merkittäviä riskejä ovat allergiset reaktiot ja aivojen ulkopuolisten vuotojen mahdollisuus (Tomas Peisker *et al.* 2017).

Liutushoitoon liittyvien riskien vuoksi on sovittu yleisesti käytössä olevat inklusiokriteerit, joilla potilaan soveltuvuutta liutushoitoon arvioidaan (Rabinstein. 2017, Tomas Peisker *et al.* 2017). Näitä inklusiokriteereitä ovat: kliinisesti iskeemiseen aivotapahtumaan sopiva akuutti neurologinen oireisto, joka voi aiheuttaa invaliditeettia; oireiston alusta on alle 4,5 tuntia aikaa, tai basilaaritromboosi jossa pitempi aikaikkuna on hyväksyttävissä; sekä ikä vähintään 18 vuotta. Suomalaisessa käypähoidossa inklusiokriteereihin ei kuulu ikä, mutta potilaan tulee olla ennestään omatoiminen ja hänellä tulee olla edellytykset mielekkääseen toipumiseen (Aivoinfarkti ja TIA: Käypä hoito -suositus, 2016). Suomalaisessa aineistossa vuosien 2009 ja 2012 välillä trombolyyysin sai keskimäärin 7.8 % iskeemisen AVH:n sairastaneista potilaista (Heikkilä *et al.* 2018). Vastaavat luvut olivat 5,1 % Yhdysvalloissa vuonna 2012, sekä 8,6 % Ruotsissa ja Australiassa vuonna 2010 (Hoffmeister *et al.* 2015).

2.7.3. Vasta-aiheet

Liutushoidon vasta-aiheet pohjautuvat pääasiassa isojen AVH-tutkimusten, kuten NINDS, eksklusiokriteereihin (Jennifer E. Fugate & Alejandro A. Rabinstein. 2015). Osa näistä

vasta-aiheista on sittemmin todettu tarpeettomiksi. Alkuperäisen kolmen tunnin aikaikkunan ylitys, sekä yli 80 vuoden ikä eivät enää ole vasta-aiheita liuotushoidon aloittamiselle. Liuotushoidon vasta-aiheita American Heart Associationin mukaan (AHA) ovat: >4,5 tuntia oireiden alusta; Lievät neurologiset oireet (NIHSS < 5 ilman invalidisoivia oireita) tai nopeasti korjaantuvat oireet ilman näyttöä merkittävästä valtimotukoksesta; kouristeluoireet kohtauksen alkaessa; epäilty subaraknoidaalinen vuoto; kallonsisäinen verenvuoto (intracerebral hemorrhage, ICH) TT-tutkimuksessa; INR-arvo > 1.7; hoitoannos hepariinia tai LMWH:ta 48 tunnin sisällä; trombosyyttiarvo < 100×10^9 ; korjaamaton veren glukoositaso < 2.7mmol/l; aiemmin sairastettu ICH; aiempi aivoinfarkti 3 kk:n sisällä; epäilty arteriovenöosi malformaatio tai aneurysma; tunnettu vuotoriski; suuri kirurginen toimenpide 14 vuorokauden tai gastrointestinaali- sekä virtsaelinkirurgian tapauksessa 21 vuorokauden sisällä; komprimoimattomissa olevan suonon punktio viikon sisällä; suorien trombiini-inhibiittorien käyttö 48 tunnin sisällä; laaja > 1/3 MCA:n suonittamaa aluetta käsittävä infarktialue TT:ssä; verenpaine > 185/110 mmHg; vakava pään trauma 3kk sisällä; aktiivinen vuoto; vaikea oireisto (NIHSS > 25) (Rabinstein. 2017). Nykyiset Euroopassa käytössä olevat European Stroke Organisation:in (ESO) suositukset ovat sisällöltään pääosin samanlaiset, mutta niissä on lisäksi vasta-aiheena: tuntematon oireiston alkuaikajankohta; epävarma AVH:n diagnoosi; sekä suhteellisena vasta-aiheena lyhyt elinajanodote ja vakavat komorbiditeetit (Reiff & Michel. 2017). Taulukossa 2 on esitelty nykyiset suomalaiset suositukset liuotuksen vasta-aiheista.

Liuotuksen yleisimpiä kontraindikaatioita ovat aikaan liittyvät tekijät, eli aikaikkunan ylitys tai tuntematon oireiston alkuaikajankohta (García-Moncó *et al.* 2007, Liu *et al.* 2014, Reiff & Michel. 2017, Shuler R. Polk *et al.* 2018). Toinen yleinen liuottamatta jäävien ryhmä ovat potilaat, joiden oireisto on lievä. Muut vasta-aiheet vaihtelevat otosryhmän ja tutkimusten välillä, mutta korkea INR, epäselvä diagnoosi, aikaisemmin 3kk:n sisällä sairastettu aivoinfarkti; sekä CT:ssä nähty ICH tai kookas infarktialue ovat tyypillisiä vasta-aiheita. Taulukossa 3 on esitettyinä muutaman eri tutkimusten yleisimmät vasta-aiheet.

Taulukko 2. Liuotushoidon vasta-aiheet (Aivoinfarkti ja TIA: Käypä hoito -suositus, 2016.)

Oireisiin liittyvät	Konetutkimuksiin liittyvät	Potilaaseen liittyvät
Lievät neurologiset oireet: NIHSS 0-2 tai pelkkä alafacialispareesi ja dysartria, ellei näyttöä merkittävästä valtimotukoksesta*	Kallonsisäinen verenvuoto kuvantamistutkimuksissa	Aiempi spontaani ICH tai ei-traumaattinen SAV
Nopeasti korjaantuvat oireet ilman merkittävää tukosta* natiivi TT:ssä	> 1/3 MCA:n suonitusalueesta käsittävä laaja infarkti	Laaja aivoinfarkti 3 kk:n sisällä tai pienempi infarkti 1 kk:n sisällä
Oireiden alkuajankohta >4,5 h tai tuntematon	INR > 1.7	Yhden kk:n sisällä tehty suuri leikkaus, vakava trauma tai aivovamma, vaarallinen vuoto, aktiivi ulkus tai ruokatorvivariksit
Kouristeluoireet kohtauksen alkaessa ilman merkittävää tukosta* TT:ssä	B-gluk < 4 mmol/l (suhteellinen vasta-aihe. Potilas liuotetaan, jos hypoglykemian korjaus ei poista oireita)	<10 vrk:n sisällä synnytys, komprimoimattomissa olevan suuren suonien punktio
SAV-oireet, vaikka pään TT-kuva on normaali	B-tromb < 100** APTT > 60s**	Vaikea mikroangiopatia Muu vaikea sairaus, jonka vuoksi elinajanodote on lyhyt LMWH tai hepariinin hoitoannos 4-48 tunnin sisällä (suhteellinen vasta-aihe) NOAC-hoidon käyttö < 2vrk aikana on vasta-aihe trombolyysille, ellei käytössä ole dabigatraani ja TT < 26s ja APTT < 34s. Tunnettu vuototaipumus HELLP-syndrooma Epäily endokardiitista, septisestä emboluksesta tai perikardiitista

* Dense media sign natiivi-TT:ssä;

**Hoito keskeytetään laboratoriotulosten valmistuttua tarvittaessa

Taulukko 3. Yleisimmät liuotushoidon vasta-aiheet eri tutkimusten mukaan.

	Reiff & Michel 2017	García-Moncó <i>et al.</i> 2007	Shuler R. Polk <i>et al.</i> 2018*	Liu <i>et al.</i> 2014*
Aikaikkuna	66,3 %	19,3 %	-	-
Lievä oirekuva	45,8 %	26,8 %	16,4 %	36,2 %
Nopeasti paraneva oireisto	0,9 %	14 %	25,8 %	-
Aivoinfarkti 3kk:n sisällä	2,5 %	4,2 %	5,0 %	2,8 %
ICH TT:ssä	1,1 %	15,5 %	8,0 %	1,7 %
Korkea INR	8,6 %	4,2 %**	4,7 %***	0,6 %
Laaja infarkti	1,6 %	-	-	1,1 %
Korkea ikä > 80 vuotta	14,1 %****		8 %****	24,9 %

* Aineisto <4,5 tuntia oireiston alusta koostuvista potilaista

** Aineistossa käytettiin vasta-aiheena aiempaa varfariinin käyttöä, eikä INR-rajaa

*** Sama luku sisältää myös trombosytopeeniset, sekä PTT > 40s ja PT > 15 potilaat

**** Vasta-aihe Reiff & Michel 2017 aineistossa 2006 asti; varoitus käytöstä Shuler *et al* 2018 aineistossa, mutta ei absoluuttinen vasta-aihe

2.8. Trombektomia aivoinfarktin hoidossa

Mekaaninen trombektomia on liuotushoidon ohella muotoutunut lähivuosina osaksi akuutin aivoinfarktin hoidon kultaista standardia. Varhaisissa tutkimuksissa, kuten IMS3 ja SYNTHESIS, sekä MR-RESCUE, tulokset eivät olleet hoitoa puoltavia MRI/TT-angiografian puutteen, sekä liian pienen kohortin vuoksi. Vuoden 2014 jälkeen on julkaistu kahdeksan satunnaistettua tutkimusta, joissa trombektomian hyöty on osoitettu. Näitä tutkimuksia ovat

MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND IA, THRACE, REVASCAT, DAWN, sekä DEFUSE-3. Viidestä edellä olevasta tutkimuksista koostuvassa HERMES meta-analyysissä saavutettiin 3kk:n kohdalla trombektomian saaneessa potilasryhmässä mRS-asteikolla taso 0-2 46 %:lla, kun se oli kontrolliryhmässä 26,5 %, ja kun trombektomia oli tehty 7.3 tuntia oireiston alusta. Lisäksi toimintakyvyn parantamiseksi vähintään yhdellä pisteellä mRS asteikossa tarvittu NNT oli 2.6. (Bhogal *et al.* 2018)

AHA:n nykyiset inklusiokriteerit iskeemisen AVH:n endovaskulaariselle hoidolle ovat: 1) AVH:tä edeltävä toimintakyky on ollut tasolla 0-1 mRS; 2) akuutti iskeeminen aivotapahtuma, joka on hoidettu rtPA:lla mikäli oireiden alusta ollut < 4,5 tuntia; 3) AVH:n aiheuttajana on tukos sisemmässä kaulavaltimossa tai proksimaalisessa MCA:ssa (M1); 4) ikä vähintään 18 vuotta; 5) NIHSS-pisteet vähintään 6; 6) ASPECT-pisteet vähintään 6; sekä 7) hoidon aloitus 6 tunnin sisällä oireiston alusta. Lisäksi hoitoa voidaan harkita seuraaville potilasryhmille: 1) Potilaalla on etukierron tukos ja vasta-aiheita rtPA:lle, kun oireiden alusta on alle 6 tuntia; 2) AVH:n aiheuttajana on tukos MCA:n M2 tai M3 -osissa, ACA:ssa, vertebraalivaltimossa, basilaarivaltimossa tai PCA:ssa; 3) ikä < 18 vuotta, mutta suuren suonon tukos ja alle 6 tuntia oireiden alusta; sekä 4) potilaalla on tukos MCA:ssa ja alle 6 tuntia oireiden alusta, mutta NIHSS/ASPECT-pisteet < 6, sekä infarktia edeltävä toimintakyky > 1 mRS-asteikolla. Kliinistä vastetta rtPA:sta ei tarvitse odottaa ennen trombektomiaan etenemistä. (Kilic *et al.* 2018)

Isoista trombektomiatutkimuksista suurimmassa osassa tutkittiin hoitoa potilailla, joiden oireisto oli keskivaikea tai vaikea, eli NIHSS vähintään 6-8 pistettä (Bhogal *et al.* 2018). MR CLEAN ja EXTEND IA aineistossa tutkittiin trombektomian tehoa myös lievässä oirekuvassa, kun potilaan NIHSS oli vähintään 2, tai EXTEND IA:n tapauksessa ilman alarajaa. Näissä, sekä tuoreissa muissa, tutkimuksissa on nähty viitteitä, jotka puoltavat trombektomiaan etenemistä myös lieväoireisten potilaisten aineistossa. Syynä tähän on se, että lievien oireiden taustalla on todennäköisesti hyvä kollateraalikierto aivojen syvemmissä verisuonissa, jolloin proksimaalisen tukoksen poistamisella päästään hyviin tuloksiin penumbran pelastamisessa.

Liutushoidon aikaikkunan pidentämistä yli 6 tunnin on tutkittu tuoreissa DAWN ja DEFUSE-3 -tutkimuksissa. Näissä DAWN osoitti trombektomiasta saatavan hyödyn 6-24 tunnin aikaikkunassa (NNT 2.8) ja DEFUSE-3 6-16 tunnin aikaikkunassa (NNT 3.6), kun

endovaskulaarista toimenpidettä verrattiin parhaaseen konservatiiviseen hoitoon.

Inklusiokriteerien tarkka täytyminen oli olennainen osa edellä mainittujen tutkimusten potilasvalintaa. Potilailla tuli olla 1) havaittu tukos MRI/TT -angiografiassa ICA:ssa, tai MCA:n M1:ssä tai M2:ssa; 2) infarktialue alle 1/3 MCA:n suonittamasta alueesta; 3) clinical-core mismatch, eli korkea NIHSS-pisteytys verrattuna perfuusiokuvantamisessa nähdyn infarktiytimen kokoon; 4) NIHSS \geq 10 (DAWN), NIHSS \geq 6 (DEFUSE-3); sekä 5) mRS 0-1 (DAWN), mRS 0-2 (DEFUSE-3). Aineistossa havaittiin, että 70 % yli kuuden tunnin aikaikkunassa olevista potilaista ei soveltunut kummankaan tutkimuksen inklusiokriteereihin, vaikka heillä oli suuren suonen tukos. Uusissa vuoden 2018 AHA:n trombektomiaohjeistuksissa tullaan huomioimaan uudet 6-16 tunnin ja 16-24 tunnin aikaikkunat valikoiduissa potilasryhmissä. (Desai *et al.* 2018)

2.9. Ennuste

Eurooppalaisessa aineistossa AVH:n vuotuinen mortaliteetti on yli miljoona ihmistä, joista 15 % ennen 65 ikävuotta (Tomas Peisker *et al.* 2017). Globaalisti mortaliteetti on laskenut vuosien 1990-2010 välillä korkean elintason maissa 37 % ja matalan elintason maissa 22 %. Insidenssin ja mortaliteetin välinen suhde oli maailmanlaajuisesti 0.35 vuonna 2010. Suomessa vuosina 2003-2013 tutkitussa aineistossa iskeemisen AVH:n 1-vuotis mortaliteetti oli keskimääräisesti 28.7 %; ja pysyvä toimintakyvyn alenema 46.9 %:lla, kun käytettiin mittarina potilasjoukkoa, jolle Kelan vammaistuki oli myönnetty (Raj *et al.* 2018). Tutkimuksessa nähtiin laskeva trendi 1-vuotis mortaliteetin suhteen sen ollessa vuonna 2003 56 % ja vuonna 2013 22 %.

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Aivoinfarkti on suomalaisväestössä keskeinen mortaliteetin ja morbiditeetin aiheuttaja. Tutkimuksemme tavoitteena oli saada retrospektiivisesti tietoa Oulun yliopistollisen sairaalaan aivoinfarktipotilaiden hoitofrekvenssistä ja liuotushoidon vasta-aiheista. Lisäksi erityisenä mielenkiinnon kohteena oli potilaiden hoitoon hakeutumisen viipeen kesto.

4. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusta varten Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) erikoissairaanhoidon neurologian poliklinikan päivystyskävijöistä tehtiin rekisterihaku ICD-10-luokituksen mukaisilla aivoinfarktin diagnoosikoodeilla (I63.0-I63.9). Näistä poimittiin 263 perättäistä potilasta, joita oli hoidettu aikavälillä 1.9.2017-16.12.2017. Aineistoon valittiin ajanjaksolta potilaat, joilla oli päivystyskäynti kyseisellä aikavälillä ja hoitojakson diagnoosina aivoinfarkti, jonka akuuttivaiheen hoito- ja diagnostiikka toteutettiin OYS:ssä. Aineistosta jätettiin pois potilaat, jotka olivat jo saaneet liuotushoidon keskussairaaloissa (20 potilasta). Lisäksi aineistosta jätettiin pois potilaat, jotka saivat ajanjakson sisällä uusintainfarktin; potilaat, joiden ensimmäinen päivystyskäynti neurologialla oli jo ennen syyskuun 1. päivää; sekä hakuprosessin löytämät ei-päivystykselliset kyseiseen diagnoosikoodiin liittyvät käyntitekstit (39 potilasta). Lopullisen analysoidun aineiston koko oli 204 potilasta.

Saadusta potilasaineistosta haettiin ESKO-potilastietojärjestelmästä, sekä päivystyksen HOITU-apuvälineestä potilaiden tarvittavat tiedot, jotka siirrettiin Microsoft Excel taulukoinnin kautta IBM:n SPSS Statistics 23:n ja analysoitiin retrospektiivisesti. Potilastietojärjestelmästä tutkittiin potilaiden ikä- ja sukupuolijakauma, sekä arvioitu kuljetusaika päivystyspisteeseen kotipaikkakunnan perusteella. Selvitettiin potilaan saama aivoinfarktin akuuttihoitomuoto, sekä infarktin oireiden alkuajankohta ja kliininen diagnostiikka, sekä aiempi omatoimisuus. Kartoitettiin liuotushoidon vasta-aiheita, jotka liittyivät oireistoon, konetutkimusten tuloksiin, sekä potilaan aiempaan sairastavuuteen. Näitä asioita olivat infarktioireiston oirekuva ja sen kehitys. Natiivi-TT -kuvantamistutkimuksissa nähty vuoto, varhainen iskemialöydös sekä infarktialueen laajuus. Vuotoriskiin ja verensokeriin liittyvät laboratorioarvot. Potilaan aiemmat ICH:t, SAV:t ja infarktit 3kk:n sisällä; tunnetut vuototaipumukset, 1kk sisällä sairastetut merkittävät vuodot ja tehdyt leikkaustoimenpiteet; aiempi mikroangiopatia, LMWH:n ja NOAC-käyttö 48 tunnin sisällä, sekä mikäli potilaalla oli muu elinaikaa lyhentävä vakava sairaus.

5. TULOKSET

Potilaat. Tutkimuksessa oli mukana 204 potilasta (Taulukko 3). Potilaiden iän keskiarvo oli 70,7 vuotta ja vaihteluväli 21-95 vuotta. Potilaista suurin osa (55,4 %) oli miehiä ja noin puolet potilaista asui Oulun alueella.

Taulukko 3. Tutkimuspotilaiden (n=204) demografiset tiedot.

Muuttuja	n (%)
Sukupuoli (M/N)	113/91
Kuljetusmatka	
Suur-Oulun alue	99 (48,5)
<1 tuntia	61 (29,9)
1-2 tuntia	40 (19,6)
> 2 tuntia	4 (2,0)

Akuuttihoitomuodot. Taulukossa 4 on esitetty potilaiden saama akuuttihoito. Valtaosa potilaista hoidettiin konservatiivisesti ilman spesifejä akuuttihoitomuotoja. Liuotushoidon sai potilaista 15,7 % ja trombektomian 6,4 %. Yhteensä 41 potilasta (20,1 %) sai vähintään jommankumman hoidon. Yleisin akuuttihoitomuoto oli liuotus ilman trombektomiaa, jolloin yleensä trombektomiakohdetta ei voitu todentaa kaulasuonten kuvantamisissa. Pelkän trombektomian saaneista kolmella oli wake-up stroke, kaksi oli liuotushoidon aikaikkunan ylittäneitä, kahdella oli korkea INR-arvo; viidellä oli laaja, > 1/3 MCA:n suonittamasta alueesta käsittävä infarktialue ja yhdellä oli epäilty vuototaipumus. Yksittäisellä potilaalla saattoi olla useampi syy liuotushoidosta pidättäytymiseen.

Taulukko 4. Potilaiden saama hoito (n).

	Trombektomia	Ei trombektomiaa	Yht.
Liuotushoito	4 (2,0 %)	28 (13,7 %)	32 (15,7 %)
Ei liuotushoitoa	9 (4,4 %)	163 (79,9 %)	172 (84,3 %)
Yht.	13 (6,4 %)	191 (93,6 %)	204 (100 %)

Potilaiden hoidon jakaumaa suhteessa kuljetusmatkaan on esitetty taulukossa 5. Aika-arvio on tehty maakuljetukseen kuluvan ajan perusteella. Suhteutettuna potilaiden määrään eniten akuuttihoitomuotoja sai 1-2 tunnin kuljetusmatkan ryhmä. Yli kahden tunnin ryhmässä yksikään neljästä potilaasta ei ollut hoitojen piirissä, mutta vain yhdellä heistä liuotushoidon aikaikkuna oli ylittynyt. Kaikkiaan kolmessa nopeimmassa kuljetusryhmässä hoidettujen potilaiden määrä jakautuu pääpiirtein tasaisesti.

Taulukko 5. Potilaiden saama hoito kuljetusmatkaan suhteutettuna.

Kuljetusmatka	Liuotushoito (n)	Trombektomia (n)	Ei kumpaakaan (n)
Suur-Oulun alue	12 (5,9 %)	7 (3,4 %)	81 (39,7 %)
< 1 tuntia	8 (3,9 %)	3 (1,5 %)	50 (24,5 %)
1-2 tuntia	12 (5,9 %)	3 (1,5 %)	28 (13,7 %)
> 2 tuntia	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (2,0 %)

Vasta-aiheet. Liuotushoitoa ei annettu 172 potilaalle. Tämä ryhmä on jaettu tutkimuksessa kahteen ryhmään: 135 potilasta, jotka eivät täyttäneet liuotushoidon indikaatioita ja 37 potilasta, jotka täyttivät liuotukseen vaadittavat kriteerit. Liuotushoidon aloittamiseen vaadittavat indikaatiot täyttyvät, kun 1) potilaan liuotushoito voidaan aloittaa 4,5 tunnin sisällä oireiden alkamisesta; 2) taudinkuva on kliinisesti iskeeminen AVH; sekä 3) potilas on ennestään omatoiminen, ja hänellä on edellytykset mielekkääseen toipumiseen. Ryhmien vasta-aiheita on käsitelty taulukoissa 6 ja 7, joissa kummassakin vasta-aiheita saattoi yksittäisellä potilaalla olla enemmän kuin yksi.

Taulukossa 6 on esitetty liuotushoidon vasta-aiheet niille 135 potilaalle, jotka päivystäjän arvion perusteella eivät olleet liuotushoidon piirissä, ts. eivät täyttäneet edellä olevia kolmea kriteeriä. Valtaosalla (90,4 %) liuotushoidon aikaikkuna oli ylittynyt tai oireiston alkuaikajankohta oli epäselvä. Kahdeksantoista potilaan (13 %) kliininen diagnoosi oli epäselvä tai jokin muu kuin aivoinfarkti. Lähes puolella näistä potilaista oli päivystyksessä useampia diagnoosivaihtoehtoja, joita ei voitu erottaa toisistaan kliinisen tutkimuksen tai kuvantamistutkimuksien perusteella. Yleisimmät vaihtoehtoiset diagnoosit olivat epileptinen kohtaus ja migreeni. Potilaista 2/3:lla aikaikkunan ylittymisen kesto tunnettiin ja tämä oli ryhmän yleisin vasta-aihe liuotushoidolle. Lievä neurologinen oireisto oli noin puolella potilaista. Herätessä havaittu oireisto (wake-up stroke), oli kolmanneksi yleisin vasta-aihe. Yleinen vasta-aihe myös tässä potilasryhmässä oli joko käytetty uusi antikoagulantti tai kohonnut INR. Yksittäisellä potilaalla saattoi olla useampi kuin yksi vasta-aihe. Tutkimusaineistossa yhdelläkään potilaalla ei ollut vasta-aiheena SAV-oireilua, hypoglykemiaa, trombosytopeniaa, korkeaa APTT-arvoa, septisen emboluksen epäilyä, viimeaikaista synnytystä tai suonipunktiota, eikä HELLP-syndroomaa.

Taulukko 6. Liuotushoidon indikaatiot täyttämättömien* potilaiden (n=135) vasta-aiheet (n=249).

Vasta-aihe	n
Oireisiin liittyvä vasta-aihe	
Oireiden alkuaikajankohta > 4,5 tuntia	88 (65,2 %)
Wake-up stroke	21 (15,6 %)
Oireiden alkuaikajankohta ei tiedossa	13 (9,6 %)
Lievät neurologiset oireet**	68 (50,4 %)
Nopeasti korjaantuvat oireet**	8 (5,9 %)
Kouristeluoireet kohtauksen alussa**	5 (3,7 %)
Konetutkimuksiin liittyvä vasta-aihe	
Kallonsisäinen verenvuoto TT:ssä	5 (3,7 %)
INR > 1.7	9 (6,7 %)
Laaja infarkti***	10 (7,4 %)
Potilaaseen liittyvät vasta-aiheet	
Aiempi spontaani ICH tai SAV	4 (3,0 %)
Aivoinfarkti 3kk:n sisällä	4 (3,0 %)
Epäily verisuonianomaliasta, jossa suuri vuotoriski	1 (0,7 %)
Tunnettu vuototaipumus	1 (0,7 %)
Vaarallinen vuoto tai suuri leikkaus 1kk:n sisällä	2 (1,5 %)
Vaikea mikroangiopatia	
LMWH ¹ :n hoitoannos 48 tunnin sisällä	1 (0,8 %)
NOAC ¹ :n käyttö 48 tunnin sisällä	5 (3,7 %)
Lyhyt elinajanodote muun sairauden vuoksi	3 (2,2 %)
Munuaisten vajaatoiminta	1 (0,7 %)

* Oireiston alkamisesta on enemmän kuin 4,5 tuntia tai alkuaikajankohta on tuntematon, kliininen diagnoosi on epäselvä, tai potilaalla ei ole edellytyksiä mielekkääseen toipumiseen tai ei ole aiemmin omatoiminen

** Ilman merkittävää tukosta natiivi-TT -tutkimuksessa

*** > 1/3 MCA:n suonittamasta alueesta käsittävä infarkti

¹ NOAC = New oral anticoagulant; LMWH = low molecular weight heparin

Liuotushoidon piirissä olleiden vasta-aiheet on esitetty taulukossa 7. Aineistossa 37 potilasta täytti kaikki kolme liuotushoidon aloituksen vaatimaa kriteeriä, eli oli < 4,5 tunnin aikaikkunassa; taudinkuva oli kliinisesti iskeeminen AVH; sekä potilas oli ennestään omatoiminen, jolla oli edellytykset mielekkääseen toipumiseen. Yleisin kontraindikaatio, joka kattoi tästä ryhmästä vajaan kolmanneksen, oli lievä neurologinen oireisto, eli NIHSS-pisteet 0-2 tai pelkkä alafacialispareesi ja dysartria ilman näyttöä valtimotukoksesta. Toiseksi yleisimmät syyt olivat jonkin uuden antikoagulaatiolääkityksen käyttö edellisen kahden vuorokauden sisällä, tai korkea INR käytännössä varfariinilääkitykseen liittyen.

Taulukko 7. Liuotushoidon indikaatiot täyttävien* potilaiden (n=37) vasta-aiheet (n=46).

Vasta-aihe	n
Oireisiin liittyvä vasta-aihe	
Lievät neurologiset oireet**	11 (29,7 %)
Nopeasti korjaantuvat oireet**	4 (10,8 %)
Kouristeluoireet kohtauksen alussa**	1 (2,7 %)
Konetutkimuksiin liittyvä vasta-aihe	
INR > 1.7	7 (18,9 %)
Laaja infarkti	4 (10,8 %)
Potilaaseen liittyvät vasta-aiheet	
Aiempi spontaani ICH tai SAV	1 (2,7 %)
Aivoinfarkti 3kk:n sisällä	1 (2,7 %)
Vaarallinen vuoto tai suuri leikkaus 1kk:n sisällä	5 (13,5 %)
Vaikea mikroangiopatia	1 (2,7 %)
NOAC:n käyttö 48 tunnin sisällä	8 (21,6 %)
Lyhyt elinajanodote muun sairauden vuoksi	1 (2,7 %)
Korkea verenpaine***	1 (2,7 %)
Elvytykseen liittyvä korkea vuototaipumus****	1 (2,7 %)

* Oireiston alusta < 4,5 tuntia, kliinisesti iskeeminen AVH, sekä potilas ennestään omatoiminen ja edellytykset mielekkääseen toipumiseen

** Ilman merkittävää tukosta natiivi-TT -tutkimuksessa

*** Verenpaineen lasku < 185/85 mmHg ei ole onnistunut aikaikkunan sisällä, jolloin liuotushoitoa ei ole voitu aloittaa,

**** Potilastekstin perustelu

Aikaikkunan ylittäneiden potilaiden keskimääräinen viive on esitetty taulukossa 8. Oulun alueella asuvien viiveen mediaani oli muihin ryhmiin verrattuna pidempi, ollen vuorokauden kestoinen. Lähialueiden viiveiden mediaanit olivat samaa luokkaa, ja lyhin viive oli kauimpaa kuljetetuilla. Aika-arvio laskettiin potilaskertomukseen kirjatun alkuajan ja kuvantamistutkimusten kellonajan erotuksesta, mikäli aikaikkunan ylittymistä ei ollut

erikseen kertomukseen laskettu. Pisin viive oli useassa potilasryhmässä 336 tuntia, eli arvio kahden viikon viipeen todellisesta kestosta.

Taulukko 8. Aikaikkunan ylittäneiden potilaiden aikaviive oireiden alusta (n=88)

Kuljetusmatka	Viive (tuntia)*	Potilaiden lkm (n)
Suur-Oulun alue	24,0 (5,0-336,0)	41 (46,6 %)
< 1 tunti	14,0 (5-336,0)	28 (31,8 %)
1-2 tuntia	16,0 (4,5-96,0)	15 (17,0 %)
> 2 tuntia	7,75 (5,0-48,0)	4 (4,5 %)
Kaikki ryhmät	18,0 (4,5-336)	88 (100 %)

*Mediaani (lyhin viive-pisin viive)

6. TULOSTEN POHDINTA

Tutkimuksessamme oli mukana 204 perättäistä OYS:n neurologian päivystyksen potilasta, joita hoidettiin iskeemisen aivotapahtuman vuoksi. Potilaista 84,3 %:lla oli yksi tai useampi liuotushoidon vasta-aihe ja nämä potilaat jaettiin tutkimuksessa kahteen ryhmään, sillä perusteella, täyttyivätkö heidän kohdallaan liuotushoidon kolme kriteeriä: 1) Oireiston alusta < 4,5 tuntia; 2) oireokuva kliinisesti iskeeminen AVH; sekä 3) potilas on ennestään omatoiminen, jolla on edellytykset mielekkääseen toipumiseen, eli ts. olivatko he liuotushoitokandidaatteja. Yleisin liuotushoidon vasta-aihe oli aikaikkunan ylittyminen (65,2 % potilaista) potilailla, joilla liuotushoidon kriteerit eivät täytyneet. Lievä neurologinen oireisto oli yleisin (29,7 %) vasta-aihe niillä potilailla, jotka olivat liuotushoitokandidaatteja. Lisäksi suoran antikoagulaatiohoidon käyttö tai korkea INR-arvo olivat vasta-aiheena yleisempiä potilailla, joilla liuotushoidon kriteerit muuten täyttyivät. Laaja infarktialue oli molemmissa potilasryhmissä vasta-aiheena noin kymmenesosalla.

Reiff & Michel havaitsivat tutkimuksessaan (2017), että aikaikkunaan liittyvät syyt kattoivat 66,3 % potilaiden liuotushoidon vasta-aiheista. Tuntematon alkuajankohta oli 33 %:lla. Tulokset vastaavat omaa tutkimustamme, jossa tunnettu aikaikkunan ylitys kattoi 65 % potilaista. Lisäksi tuntematon alkuajankohta sisältäen wake-up stroket oli vasta-aiheena 25 %:lla potilaista. Lievä neurologinen oireisto oli tutkimuksessamme yleisin (29,7 % potilaista), vasta-aihe liuotushoidon piirissä olevilla, sekä toiseksi yleisin (50,4 % potilaista) vasta-aihe liuotushoidon indikaatiot täyttämättömillä potilailla. Vastaavasti Reiff & Michel tutkimuksessa lievän oireiston osuus vasta-aiheista oli koko aineistossa 45,8% ja Liu *et al.* aineistossa (2014), jossa tutkittiin aikaikkunan sisällä olevia potilaita, osuus oli 36,2 % ollen näin yleisin vasta-aihe liuotushoidolle.

Aikaikkunassa olevien potilaiden merkittävä vasta-aihe oli antikoagulaatiohoidon käyttö. Tutkimuksessamme liuotushoidon indikaatiot täyttävillä kohonnut INR oli 18,9 %:lla potilaista vasta-aiheena ja NOAC:n käyttö 21,6 %:lla potilaista. Indikaatiot täyttämättömillä vastaavat luvut olivat 6,7 % (kohonnut INR) ja 3,7 % (NOAC). Shuler *et al.* aineistossa (2018) korkea INR oli vain 4,7 %:lla potilaista, jotka olivat liuotushoitokandidaatteja. Reiff & Michel aineistossa (2017) korkea INR oli 8,6 %:lla, eli koko potilasryhmän huomioiden tutkimustamme vastaava tulos. Uusien antikoagulanttien osuutta ei näissä edellä mainituissa tutkimuksissa erikseen tutkittu. Laaja-alainen infarkti oli aineistossamme poikkeuksellisen

yleinen vasta-aihe muihin tutkimuksiin verrattuna. Liuotushoidon indikaatiot täyttävillä potilailla laaja-alainen infarkti oli 10,8 %:lla, kun Liu *et al* (2014) vastaava luku oli 1.1 %. Potilailla, joilla indikaatiot eivät täytyneet, laaja-alainen infarkti oli aineistossamme 7,4 %:lla, kun se Reiff & Michel aineistossa oli 1,6 %.

Tutkimuksessamme tutkittiin potilaiden kuljetukseen liittyviä tekijöitä. Potilaiden saamat akuuttihoitomuodot olivat yhtä yleisiä potilaan kuljetusmatkan kestosta riippumatta. Suhteessa potilasmäärään eniten akuuttihoitomuotoja saivat potilaat, joiden kuljetusmatka oli 1-2 tunnin välillä. Pisin viive hoitoon hakeutumisessa oireiston alkamisesta oli Oulun alueella asuvilla potilailla, joilla mediaani oli 24 tuntia. Muissa ryhmissä vastaava viive oli 8-16 tuntia. Kyseisen ero voi olla merkittävä jatkossa, kun trombektomian aikaikkunaa nostetaan kattamaan potilasryhmiä, joiden viive oireiston alusta on jopa 16-24 tuntia. Tosin kyseisillä potilailla suurimmalla osalla oireisto on todennäköisesti ollut niin lievä, ettei trombektomia tulisi muuten kyseeseen.

Tutkimuksemme oli retrospektiivinen. Aineistoon päätyivät potilaat, joiden sairauskertomukseen oli kirjattu I63 -alkuinen diagnoosikoodi ja heillä oli aiheeseen liittyvä päivystyskäynti tarkastellulla aikavälillä. On mahdollista, että todellisuudessa kaikki aivoinfarktin ajanjaksolla sairastaneet potilaat eivät ole tulleet poimituksi aineistoon, mikäli esimerkiksi diagnoosikoodia ei ole merkitty oikein. Tutkimuksessamme tarkasteltavia erilaisia vasta-aiheita oli 24 kappaletta, joista kaikkia ei ollut kirjattu kysytyksi potilasteksteissä. Siten täysin varmoiksi voidaan arvioida vain ne kontraindikaatiot, jotka oli kirjattu. Lisäksi aikaikkunan ylityksen arvioinnissa yli vuorokauden viipeen muuntaminen tunneiksi ei tuota eksakteja arvoja, ja siten keskimääräinen mediaani voi olla epäluotettavan korkea tai matala. Tutkimuksen 3,5 kuukauden havaintojakson aikana löysimme 13 trombektomiapotilasta, mikä on vähemmän kuin radiologian toimenpiderekisterin 38 potilasta 4 kuukauden aikana. Ainakin osittain lukumääräero selittyy niillä potilailla, jotka oli liuotettu erityisvastuualueen keskussairaaloissa ja lähetetty OYS: aan trombektomiaa varten. Näitä potilaita ei otettu tutkimusaineistoon, eikä niitä potilaita, jotka saivat tutkimusaikavälillä uusintainfarktin. Tutkimuksemme vahvuutena on kuitenkin se, että OYS on alueen ainoa sairaala, jossa on neurologian päivystys, joten voidaan olettaa, että aineiston potilasryhmä on kohtuullisen valikoitumaton ja epidemiologisesti kattava.

7. YHTEENVETO

Aikaikkunan ylittyminen on liuotuksen vasta-aiheista edelleen selvästi yleisin. Suurimmalla osalla tutkimuksemme potilaista oireiston alkuaikajankohta oli tiedossa. On mahdollista, että jopa 2/3 osaa inkluusiokriteerit täyttämättömistä potilaista olisi voinut olla liuotushoitokandidaatti, mikäli oireisto olisi tuonut potilaan lääkäriin aikaisemmin. Potilaiden viive hoitoon pääsyssä ei liittynyt niinkään kuljetuksen ajalliseen keston, vaan oiretiedostukseen. Näin voidaan päätellä, että valtakunnallisesti potilaiden informaation lisäämisellä ja oiretiedostuksen parantamisella voidaan vaikuttaa suotuisasti hoitofrekvenssiin. Liuotushoidon frekvenssi oli kuitenkin maantieteellisesti haasteellisesta sijainnista riippumatta tutkimuksessamme suhteellisen korkea. Merkittäväällä osalla aikaikkunassa olevilla potilailla oli aivotapahtuma antikoagulaatiolääkityksestä huolimatta, eli sekundaaripreventiossa tulee kiinnittää kaikilla potilailla huomio myös kardioembolisen etiologian lisäksi suurten ja pienten suonten taudin päätetapahtumien ehkäisyyn.

LÄHDELUETTELO

- Aivoinfarkti ja TIA: Käypä hoito -suositus, 2016. Aivoinfarkti ja TIA: Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 31 05 2017) Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
- Alberts MJ. (1999) Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke. *The American Journal of Medicine* 106: 211-221.
- Bhogal P, Andersson T, Maus V, Mpotsaris A & Yeo L. (2018) Mechanical Thrombectomy—A Brief Review of a Revolutionary new Treatment for Thromboembolic Stroke. *Clin Neuroradiol* 28(3): 313-326.
- Deb P, Sharma S & Hassan KM. (2010) Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 17(3): 197-218.
- Desai SM, Rocha M, Molyneaux BJ, Starr M, Kenmuir CL, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG & Jadhav AP. (2018) Thrombectomy 6-24 hours after stroke in trial ineligible patients. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 0: 1-6.
- García-Moncó JC, Pinedo A, Escalza I, Ferreira E, Foncea N, Gómez-Beldarrain M, Ruiz-Ojeda J, Mateo I, Mediavilla J & Basterretxea JM. (2007) Analysis of the reasons for exclusion from tPA therapy after early arrival in acute stroke patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 109(1): 50-53.
- Heikkilä I, Kuusisto H, Holmberg M & Palomäki A. (2018) Fast Protocol for Treating Acute Ischemic Stroke by Emergency Physicians. *Annals of Emergency Medicine* .
- Hlavica M, Diepers M, Garcia-Esperon C, Ineichen BV, Nedeltchev K, Kahles T & Remonda L. (2015) Pharmacological recanalization therapy in acute ischemic stroke – Evolution, current state and perspectives of intravenous and intra-arterial thrombolysis. *Journal of Neuroradiology* 42(1): 30-46.
- Hoffmeister L, Lavados PM, Mar J, Comas M, Arrospide A & Castells X. (2015) Minimum intravenous thrombolysis utilization rates in acute ischemic stroke to achieve population effects on disability: A discrete-event simulation model. *Journal of the Neurological Sciences* 365: 59-64.
- Jamieson DG. (2009) Diagnosis of Ischemic Stroke. *American Journal of Medicine, The* 122(4): S20.
- Jennifer E. Fugate & Alejandro A. Rabinstein. (2015) Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist* 5(3) 110-121.
- Kilic İD, Hakeem A, Marmagkiolis K, Paixao A, Grunwald I, Mutlu D, Sherif SA, Gundogdu B, Kulaksizoglu S, Ates I, Wholey M, Goktekin O & Cilingiroglu M. (2018)

Endovascular therapy for acute ischemic stroke: A comprehensive review of current status. *Cardiovascular Revascularization Medicine* .

- Kirshner HS. (2009) Differentiating ischemic stroke subtypes: Risk factors and secondary prevention. *Journal of the Neurological Sciences* 279(1): 1-8.
- Łabuz-Roszak B, Starostka-Tatar A, Lasek-Bal A, Gierlotka M, Gašior M & Skrzypek M. (2018) Diagnostics, treatment and secondary prevention of ischemic stroke in the Silesian Province, Poland between 2009 and 2015. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 52(2): 235-242.
- Liu Y, Zhao H, Zhou J, Wang Q, Chen Z & Luo N. (2014) Mild Stroke and Advanced Age Are the Major Reasons for Exclusion from Thrombolysis in Stroke Patients Admitted within 4.5 Hours. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23(6): 1571-1576.
- Luengo-Fernandez R, Gray AM & Rothwell PM. (2009) Costs of Stroke Using Patient-Level Data: A Critical Review of the Literature. *Stroke* 40(2): e23.
- Meretoja A. (2012) Aivohalvaus - kallis kansansairautemme. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 128(2): 139-46.
- Meretoja A, Kaste M, Roine RO, Juntunen M, Linna M, Hillbom M, Marttila R, Erilä T, Rissanen A, Sivenius J & Häkkinen U. (2011) Trends in treatment and outcome of stroke patients in Finland from 1999 to 2007. PERFECT Stroke, a nationwide register study. *Annals of Medicine* 43(S1): S30.
- Meretoja A, Roine RO, Kaste M, Linna M, Juntunen M, Erilä T, Hillbom M, Marttila R, Rissanen A, Sivenius J & Häkkinen U. (2010) Stroke monitoring on a national level: PERFECT Stroke, a comprehensive, registry-linkage stroke database in Finland. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 41(10): 2239-2246.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener H, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X & Yusuf S. (2010) Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 376(9735): 112-123.
- Onwuekwe I & Ezeala-Adikaibe B. (2012) Ischemic stroke and neuroprotection. *Annals of medical and health sciences research* 2(2): 186.
- Rabinstein AA. (2017) Treatment of Acute Ischemic Stroke. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 23: 62-81.
- Radua RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA & Tiu C. (2017) Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *159: 93-106.*
- Raj, Bendel, Reinikainen, Hoppu, Laitio, Ala-Kokko, Curtze & Skrifvars MB. (2018) Costs, outcome and cost-effectiveness of neurocritical care: a multi-center observational study. *Stroke* 22(225): 58-64.

- Reiff & Michel. (2017) Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Emergency Medicine Journal* 34(4): 219-226.
- Shuler R. Polk, Clay Stafford, Alyssa Adkins, Jessica Efird, Michael Colello & Thomas I. Nathaniel. (2018) Contraindications with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in acute ischemic stroke population. *Neurology, psychiatry and brain research* 27: 6-11.
- Tari Capone F, Cavallari M, Casolla B & Orzi F. (2012) Current Indications and Results of Thrombolysis by Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 15(1): 10-18.
- Tomas Peisker, Boris Kozna, Ivana Stetkarova & Petr Widimsky. (2017) Acute stroke therapy: A review. *Trends in Cardiovascular Medicine* 27: 59-66.
- Vilelaa P & Rowley HA. (2017) Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. 96: 162-172.