

İnmede Endovasküler Tedavi ve Zamanlama

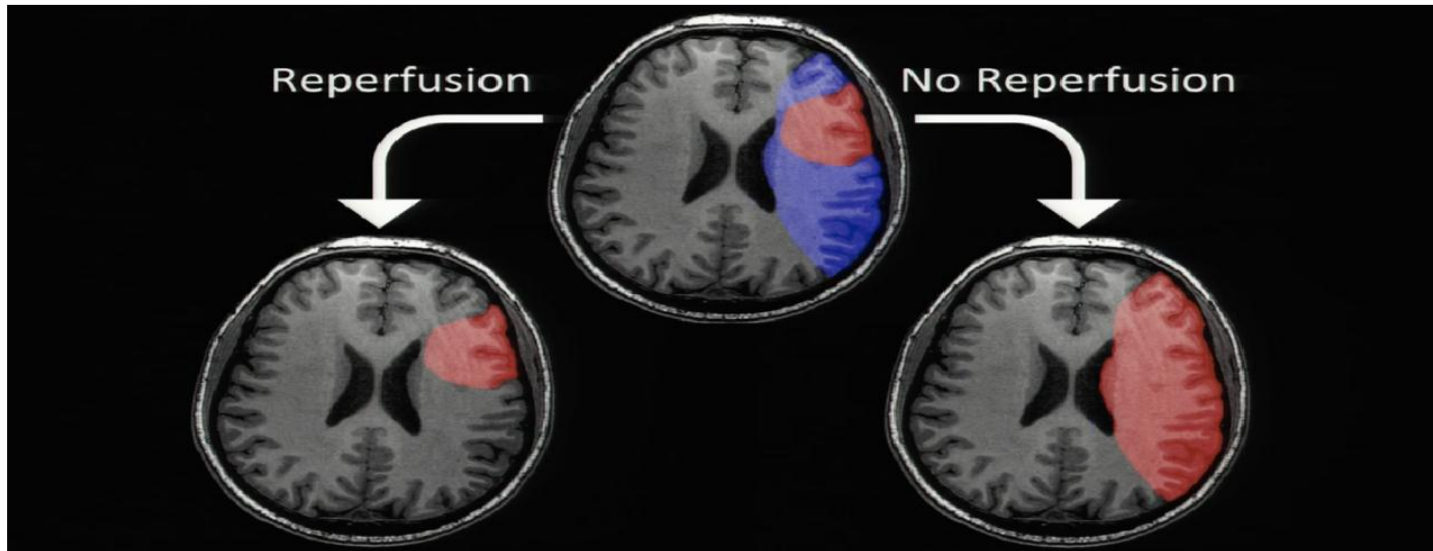
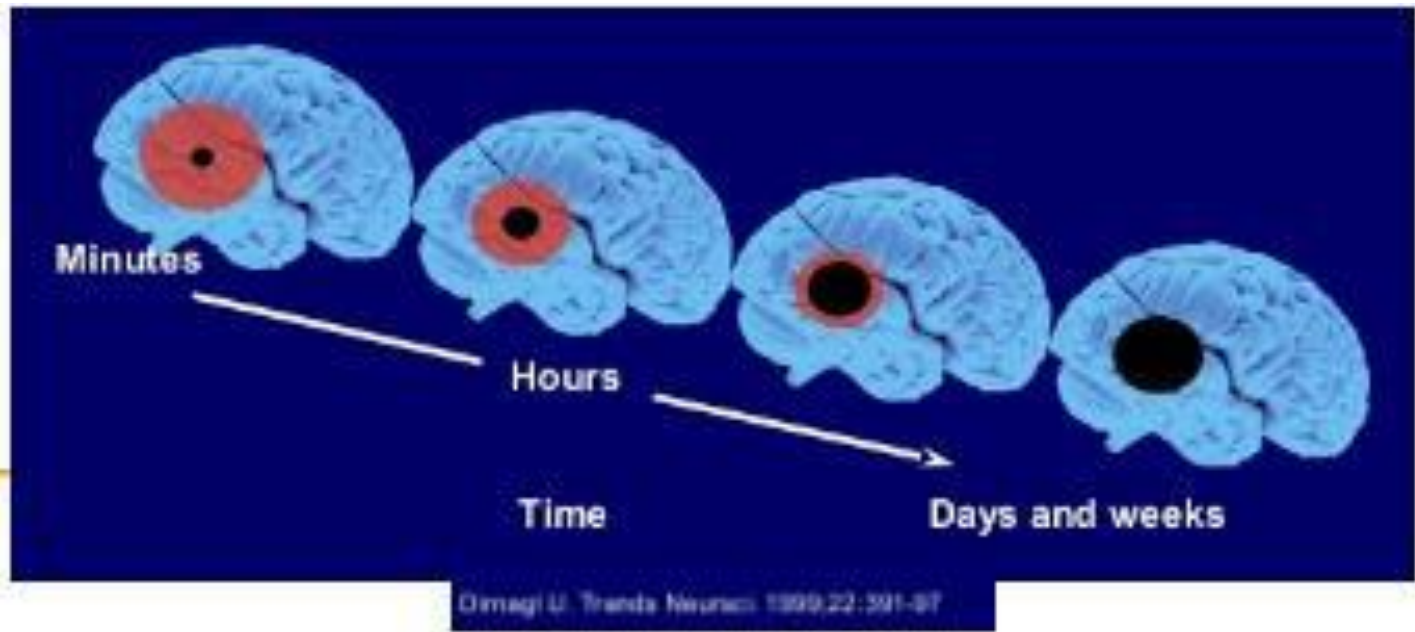
Prof.Dr. Ayhan AKÖZ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Acil Tıp AD/2020

- Akut iskemik inme tedavisinde birinci hedef: Reperfüzyonun sağlanmasıdır
- İskemik çekirdeğin kurtulma şansı olmadığından hedef;

penumbradır.



Tedavi edilmeyen hasta, dakikada yaklaşık 1.9 milyon nöron kaybeder.

Perfüzyon - Difüzyon MR / PENUMBRA!

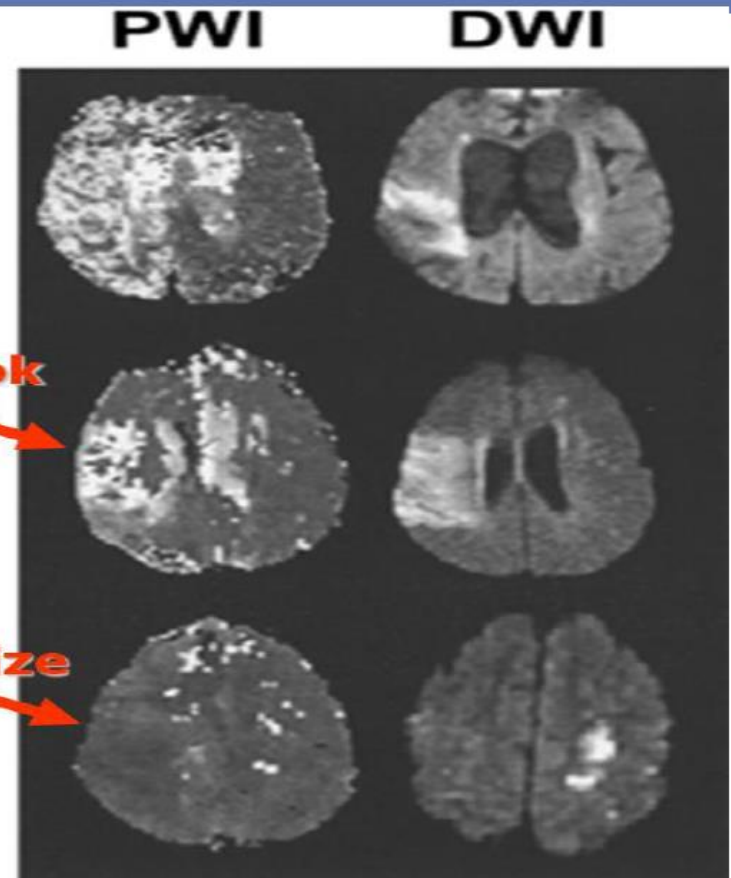
PWI lesion > DWI lesion

Risk altında doku yok

PWI lesion = DWI lesion

PWI lesion < DWI lesion

Rekanalize



Endovasküler Tedavi

- Aİİ tedavisinde intravenöz trombolizis, NINDS çalışması sonrası altın standart tedavi olmuştur.

- Ancak tedavi penceresinin dar oluşu, proksimal arterleri etkileyen büyük ve özellikle boyu 8 mmden daha uzun olan trombüsler üzerine etkisinin düşük oluşu nedeniyle daha farklı tedavilere ihtiyaç olmuştur.

- Son yıllarda yayınlanan randomize çalışmalar (MR CLEAN, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, ESCAPE, **DAWN, DEFUSE 3**) ile **proksimal arter oklüzyonu olan hastalarda endovasküler tedavinin etkinliği ortaya konmuştur.**

- Başarı için;
- Endovasküler tedaviler klinik çalışmalardan ve tedavi rehberlerinden elde edilen kriterlere uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

- İyi klinik sonuçlar için hızlı ve güvenli rekanalizasyon/reperfüzyon sağlamalıdır.
- Yapılan işlemlerin tüm aşamaları standardize edilmelidir.

Kaydı Gerekli Metrikler

- **Kapı Görüntüleme Zamanı:** Acil servise kabulden görüntülemelerin tamamlandığı ana kadar geçen süre
- **Kapı Kasık Zamanı:** Acil servis kabulünden, femoral arter ponksiyonu yapılincaya kadar geçen zaman
- **Kapı Rekanalizasyon Zamanı:** Acil servis kabulünden, rekanalizasyon sağlanana kadar geçen süre

İyi Reperfüzyon Ölçeği

- TICI derecelendirilme ölçeği 2003 yılında reperfüzyon durumunu değerlendirmek için geliştirilmiştir.
- TICI 0: reperfüzyonun sağlanamadığını
- TICI 3: tam reperfüzyon sağlandığını gösterir.

Başarılı reperfüzyon için TICI 2b, 2c veya 3 akım elde edilmelidir.

Mekanik Trombektomi

- Mekanik trombektomi trombüsün bir kateter vasıtasıyla fiziksel olarak çıkarılmasıdır.
- Vasküler anatomi nedeniyle;
 - İnternal carotid arter (ICA) ,
 - Willis Poligonu
 - Anterior (A1 ve A2),
 - Orta (M1 ve M2) ve
 - Posterior(P1 ve P2) serebral arterlerin dallarındaki trombüslere ulaşılabilinmekte

- Aİİ'de mekanik trombektomi alanında 2 klinik çalışma var.

❖ Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct (**DAWN**)

- Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., ... & Sila, C. A. (2018). Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 11-21.

❖ Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging (**DEFUSE 3**)

- Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., ... & Sarraj, A. (2018). Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New England Journal of Medicine*, 378(8), 708-718.

DAWN	DEFUSE 3
n:107 trombektomi+standart medikal tedavi n: 99 standart medikal tedavi	n:92 endovasküler tedavi+standart medikal tedavi n: 90 standart medikal tedavi
Hasta uygunluk kriterleri: ➤ ≥18 Yaş ➤ En son normal olunan durumdan itibaren 6-24 saat geçmiş ve inme öncesi mRS= 0 -1 olması, ➤ Görüntülemelerde intrakranial kanama bulgusu olmaması, ➤ MCA'nın 1/3'ünden daha fazla alanın tutulmuş olmaması, ➤ Hastaların geç başvuru sebebiyle trombolitik tedavi alamamış olması, ➤ İntrakranial internal karotid arter, MCA segment 1 veya her ikisinde de BT anjiyografi veya MR anjiyografide oklüzyon bulgusunun varlığı, ➤ Ayrıca hastaların linik defisit şiddeti ile infarkt hacmi arasında bir uyumsuzluk olması	Hasta uygunluk kriterleri ➤ 6-16 saat kadar önce iyi olduğu bilinen ➤ Internal karotid arter veya proksimal orta serebral arter oklüzyonu olan ➤ Başlangıçtaki enfarktüs hacmi<70ml ➤ p-MRG da iskemik doku hacmi/enfarktüs doku hacmi ≥1.8
Sonuçlar: ➤ Trombektomi grubunda 90 günde nörolojik bozulma oranı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış (P=0.04). ➤ 90 günde fonksiyonel olarak bağımsız olan hasta yüzdesi trombektomi grubunda daha yüksek saptanmıştır (%49'e karşılık %13,P<0.01). ➤ Erken klinik yanıt; trombektomi grubunda %48, kontrol grubunda %19 (p<0.001). ➤ 24 saat içinde revaskülarizasyon; trombektomi grubunda %77, kontrol grubunda %39 olarak saptanmış (p<0.001). ➤ 24 saat içinde infarkt volümünde azalma trombektomi grubunda daha fazla olmuş (p<0.001). ➤ Semptomatik intraserebral hemoraji ve 90 günlük mortalite açısından iki tedavi grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş.	Sonuçlar: ➤ 90. günde fonksiyonel olarak iyileşen hasta sayısı trombektomi grubunda daha fazla saptanmış(p<0.001) ➤ 24 saat içerisinde ≥%90 veya tam rekanalize olan hasta sayısı, trombektomi grubunda daha fazla saptanmıştır (p<0.001). ➤ 24 saat sonrasında infarkt alanının değişimi açısından gruplar arasında fark saptanmamış ➤ Ölüm, intrakranial hemoraji, erken nörolojik kötüleşme ve parankimal hematoma gelişimi açısından gruplar arasında fark saptanmamış.

- Nöroendovasküler tedavi grubunda üç ay sonunda iyi fonksiyonel sonlanım (mRS 0-2) oranı:
- **DAWN**; %49 iken, medikal grupta %13.
- **DEFUSE 3**; %44,6 iken medikal grupta %16,7.

- İnmenin ciddiyetini belirlemek için yaygın kullanılan skalalar
 - NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale
 - ASPECT: Alberta Stroke Program Early CT skoru
 - mRS: Modifiye Rankin Skala

NIHSS Skoru

Sorular	NIHSS skoru	(Puanlama; en İyiden -----> en Kötüye)
1 a. Bilinç Düzeyi	0,1,2,3	Değerlendirme endotrakeal tüp, dil sorunu ya da orotrakeal travma / bandaj tarafından engellense bile uygun bir puan verilmeli. Üç puan ancak ağırlı uyarana yanıt yok ise verilmeli (refleks postür yanıtı olabilir).
1 b. Bilinç Düzeyi Sorgusu	0,1,2	Hastaya ay ya da yaşı sorulur. Yanıt doğru olmalıdır, “neredeyse doğru” kabul edilmez. Hasta endotrakeal tüp, dil sorunu, orotrakeal travma / bandaj ya da afazi dışında başka bir engel nedeni ile konuşmıyor ise 1 puan verilir.
1 c. Bilinç Düzeyi Komutları	0,1,2	Hastaya ay ya da yaşı sorulur. Yanıt doğru olmalıdır, “neredeyse doğru” kabul edilmez. Hasta endotrakeal tüp, dil sorunu, orotrakeal travma / bandaj ya da afazi dışında başka bir engel nedeni ile konuşmıyor ise 1 puan verilir. İlk yanıtın doğru olarak kabul edilmesi ve doktorun hastaya ipucu vermemesi çok önemlidir.
2. En İyi Bakış	0,1,2	Yalnızca horizontal bakış değerlendirilir. İstemli ya da refleks (okülösefalik) göz hareketlerine puan verilir, kalorik test yapılmaz. Hastada bakıflı deviasyonu var ve istemli ya da refleks aktivite ile yenilebiliyorsa 1 puan verilir. izole periferik , V ya da V. sinir parezisi varsa 1 puan verilir. Tüm afazik hastalarda bakış değerlendirilebilir. Oküler travma, bandaj, daha önceden var olan körlük ya da başka bir görme kusuru varlığında hastada refleks hareketler değerlendirilir ve puan verilir.
3. Görme Alanı	0,1,2,3	Görme alanları (üst ve alt kadrantlar) karşılaştırma yöntemi ile test edilir, parmak sayma ya da tehdit etme kullanılır. Hasta eğer hareket eden tarafa uygun olarak bakıyorsa normal olarak değerlendirilebilir. Tek taraflı körlük/hasar varsa sağlam göz tek başına değerlendirilir. Net bir asimetri var ise (kadrantanopsi dahil) 1 puan verilir. Herhangi bir nedenle körlük var ise 3 puan verilir. Çift taraflı uyarı bu aşamada yapılır: söndürme varsa 1 puan verilir ve 11. soruda yanıt olarak kullanılır.
4. Fasyal Paralizi	0,1,2,3	“Dişlerinizi gösterin” “kaşlarınızı kaldırın – gözlerinizi kapatın” anlaması bozuk ya da bilinci kapalı hastada ağırlı uyarana yanıt simetrisini değerlendirin. Muayeneyi engelleyen bandaj, travma, vb varsa mümkün olduğu kadar uzaklaştırıp bakılmalıdır.

Sorular	NIHSS skoru	(Puanlama; en İyiden -----> en Kötüye)
5. En İyi Motor Kol (a = sol, b= sağ)	0,1,2,3,4	Kol-bacak: Ekstremitte uygun pozisyonda incelenir. Kollar uzatılır, eller aşağıya dönük, 90° (oturur) ya da 45° (yatar) tutulur; bacak 30° (hep yatarak test edilir) tutulur. "drift": kollar 10 sn., bacak 5 sn. tutulamaz ise işaretlenir. Afazik hastada göstererek, teşvik ederek yaptırılmaya çalışılır – ağırlı uyarın kullanılmaz. Önce sağlam taraftan başlanır her ekstremitte sırayla test edilir.
6. En İyi Motor Bacak (a = sol, b= sağ)	0,1,2,3,4	Kol-bacak: Ekstremitte uygun pozisyonda incelenir. Kollar uzatılır, eller aşağıya dönük, 90° (oturur) ya da 45° (yatar) tutulur; bacak 30° (hep yatarak test edilir) tutulur. "drift": kollar 10 sn., bacak 5 sn. tutulamaz ise işaretlenir. Afazik hastada göstererek, teşvik ederek yaptırılmaya çalışılır – ağırlı uyarın kullanılmaz. Önce sağlam taraftan başlanır her ekstremitte sırayla test edilir.
7. Ekstremitte Ataksisi	0,1,2,x	Tek taraflı serebellar lezyon bulmayı hedefler. Gözler açık test edilir. Görme alanı kaybı varsa korunmuş alanda test edilmeye dikkat edilir. Her iki tarafta parmak-burun ve diz-topuk testi yaptırılır ve ancak kas gücüne orantısız ise ataksi olarak kayıt edilir. Anlamayan ya da paretik hastada ataksi yoktur. Ampütasyon ya da eklem füzyonu varsa değerlendirmeye alınmaz.
8. Duyusal	0,1,2	İğneyle teste duysal yanıt ya da yüz buruşturma; bilinç değişikliği ya da afazisi olan hastada ağırlı uyarandan kaçma reaksiyonu değerlendirilir. Yalnızca inmeye bağlanan duyu defisiti kayıt edilir. "Ağır – tam" kayıp – 2 puan, ancak söz konusu kayıptan emin olunursa verilir. Afazik ya da bilinç değişikliği olan hastaya büyük olasılık ile 1 ya da 0 verilir. Beyin sapı lezyonu olan ve iki taraflı duyu kaybı olan hastaya 2 puan verilir. Hasta yanıt vermiyor ve kuadriplejik ise 2 puan verilir. Komadaki hastaya (soru 1a=3) doğrudan 2 puan verilir.
9. Konuşma	0,1,2,3	Baştan beri yapılan testten bilgi edinilir. Ekteki resimde olanları tarif etmesi ve nesneleri isimlendirmesi istenir, ekteki cümle serisini okuması istenir. Anlama üstte yapılan ve tüm test boyunca alınan yanıtlarla değerlendirilir. Görme testi engelliyor ise hastanın eline konan nesneleri isimlendirmesi istenir, tekrarlama ve cümle kurma yaptırılır. Entübe hastaya yazı yazdırılır. Komadaki hastaya (soru 1a=3) doğrudan 3 puan verilir. Muayeneyi yapan kişi bilinç değişikliği olan hastada bir puan seçmeli ancak 3 puan yalnızca hiç ses çıkartmayan ve tekli emirlere uymayan hastaya verilmelidir
10. Dizartri	0,1,2	Normal olduğu düşünülen hastadan ekte verilen listeden kelimeleri okuması ya da tekrarlaması istenir. Ağır afazi varsa spontan konuşmanın artikülasyon netliği değerlendirilir. Entübasyon ya da başka konuşma engeli varsa değerlendirmeye alınmaz. Hastaya neyin test edildiği söylenmez.
11. İhmal	0,1,2	Test boyunca ihmal hakkında yeterli bilgi alınabilir. Eğer hastanın görsel çift eşzamanlı uyarını engelleyen ciddi bir görsel kaybı varsa ve eğer duysal söndürme yoksa skor normaldir. Eğer hastada afazi varsa ama her iki tarafı da etkilemiş görülüyorsa, skor normaldir. Mekan ihmali ya da anozognozi de anormallik bulgusu olarak kabul edilebilir.
Toplam	0 - 42	NIHSS> 5 = <u>Majör İnme</u>

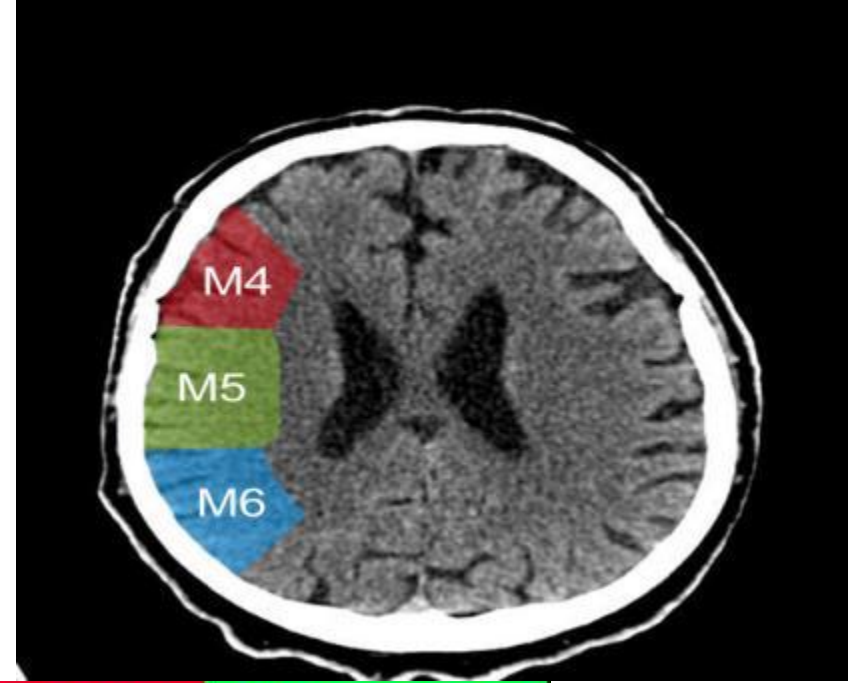
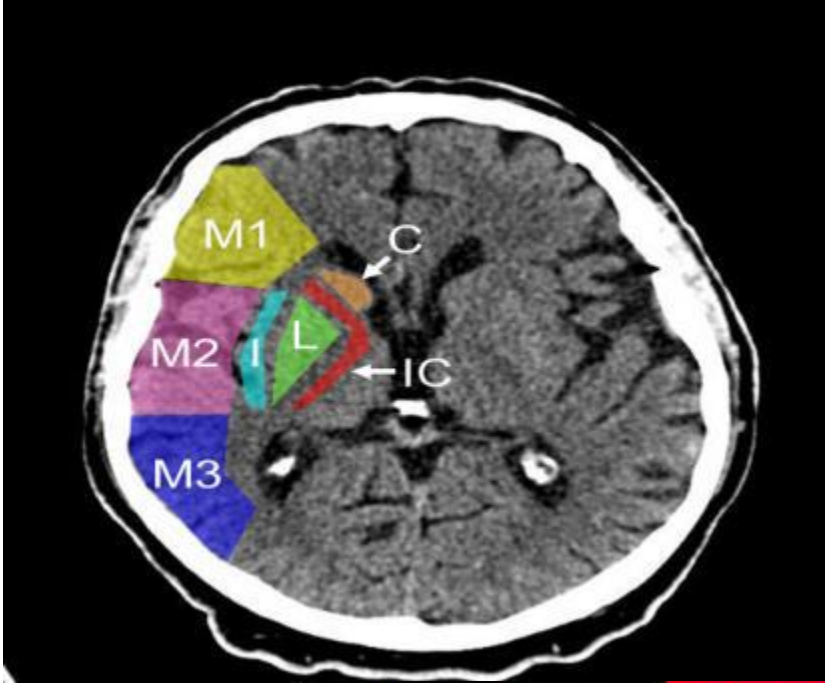
NIHSS skoru

Skor	İnme Şiddeti
• 0	• İnme semptomu yok
• 1-4	• Minör inme
• 5-15	• Orta şiddette inme
• 16-20	• Orta-şiddetli inme
• 21-42	• Şiddetli inme

Modifiye Rankin Skoru (mRS)

0	Hiçbir semptom yok
1	Semptomlara rağmen belirgin sakatlık yok, hasta olağan aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor
2	Hafif sakatlık; geçmişte yapabildiği her aktiviteyi yapamıyor ancak, yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor
3	Orta derecede sakatlık; kendi ihtiyaçları için kısmen yardıma ihtiyacı var
4	Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız kendi ihtiyaçlarını karşılayamıyor
5	Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, devamlı bakıma ve dikkate muhtaç
6	Ölüm

ASPECT skoru



8-10 small core

6-7 moderate core

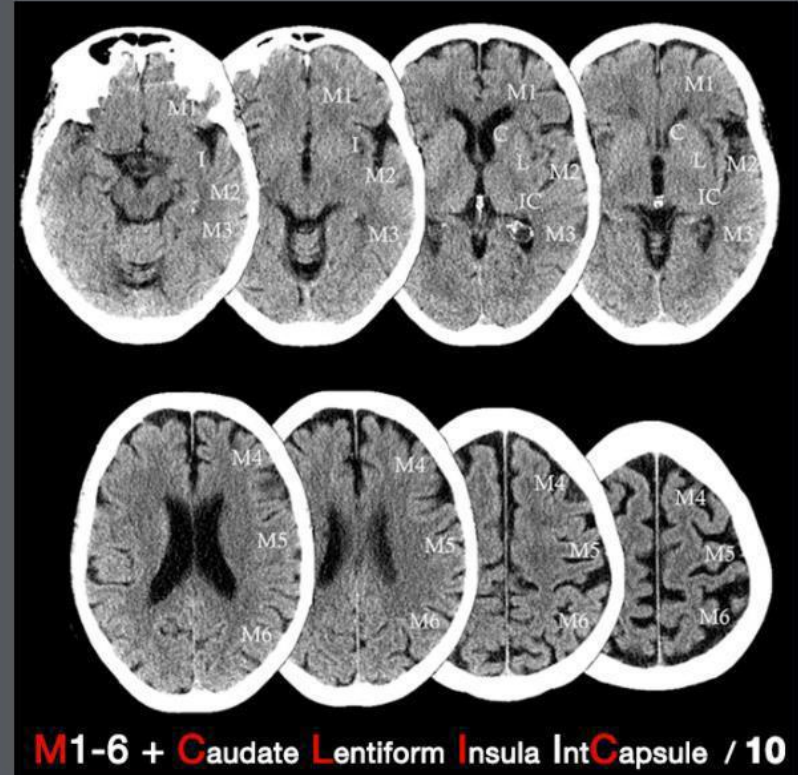
0-5 large core

- BT'de hipodansite alanları değerlendirilir
- 10 puan üzerinden değerlendirme
- Her tutulan alan için 1 puan çıkarılır

ASPECT Puanı

Akut İnme Değerlendirmesi

- Alberta İnme Programı Erken BT skoru (ASPECTS) kontrastsız BT başındaki erken iskemik değişiklikleri değerlendirmek için kullanılan 10 maddelik bir nicelik skorudur.
- ASPECTS, akut büyük damar anterior dolaşım tıkanıklığına sahip olduğundan şüphelenilen hastalarda erken iskemik değişikliklerin saptanması için başın kontrastsız BT incelemelerinde güvenilir ve tekrarlanabilir bir derecelendirme sistemi sunmayı amaçlamaktadır. Girişimsel mekanik trombektomi tedavisinde uygunluğun değerlendirilmesinin bir parçası olarak kullanılır.
- ASPECTS skoru, kontrastsız BT beyin taramalarında erken iskemik değişikliklerin saptanması için basit ve güvenilir bir araçtır.



- Skorun **0** olması, *diffüz iskemik hasar anlamına gelir.*
- Skorun **10** olması, *normal BT görüntüleme anlamına gelir.*
- ASPECT skoru **>7** olan hastalar *tedaviden en fazla yararı görmüştür.*
- ASPECT skoru **<5** olanların *iyileşme oranları düşüktür ve hemoraji riskleri anlamlı derecede yüksektir.*

Mekanik trombektomi-Endikasyonları

- **İnme semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 6 saat içinde** aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar için:
 - İnme öncesi modifiye Rankin Skorunun (mRS) 0–1
 - Tıkanıklığın internal karotid arter (ICA) veya orta serebral arter (MCA) segment 1'de (M1) olması,
 - Yaşın ≥ 18 ,
 - NIHSS skorunun ≥ 6 ve
 - ASPECTS ≥ 6 **mekanik trombektomi düşünülmelidir.**

Sınıf: I; Kanıt Düzeyi: A

(Powers WJ, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.)

Mekanik trombektomi-Endikasyonları

- Anterior dolaşımda büyük damar oklüzyonu olan ve,
- DAWN veya DEFUSE 3'ün diğer uygunluk kriterlerini karşılayan, semptom başlangıcından itibaren **6-16 saat içerisinde** olanlarda mekanik trombektomi önerilmektedir.

Sınıf: I; Kanıt Düzeyi: A

(Powers WJ, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.)

Mekanik trombektomi-Endikasyonları

- Anterior dolaşımda büyük damar oklüzyonu olan ve DAWN hasta uygunluk kriterlerini karşılayan ve semptom başlangıcından itibaren **6-24 saat içerisinde** olanlarda mekanik trombektomi yapılması makuldür.

Sınıf: IIa; Kanıt Düzeyi: B

(Powers WJ, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.)

Yeni Öneri

- Belirli bir coğrafi bölgede bir çok iv alteplaz verilebilecek merkez olması durumunda, hastanın en yakın merkezi atlayarak, mekanik trombektomi dahil, **daha yüksek düzey inme bakımı sunan merkeze nakledilmesinin faydası belirsizdir.**

Sınıf IIb, KD: B-NR

Yeni öneri

- **Mümkün olan en geniş hasta popülasyonuna ulaşabilmek için, 6 – 24 saatlik trombektomi zaman diliminde değerlendirme ve tedavi mümkün olan en hızlı şekilde gerçekleştirilmelidir.**

Sınıf I, KD : B-R

Öneriler

- Avrupa İnme Organizasyonu (ESO), **büyük damarların oklüzyonu gelişen ve IV trombolizisin kontrendike olduğu akut inme durumlarında; ilk sıra tedavisi olarak mekanik trombektomiyi** işaret etmektedir.

Yeni Öneri

- IV tromboliz için uygun olmayan ve büyük damar tıkanıklığı olasılığı yüksek olan trmbektomi için uygun hastaların mekanik trombektomi yapılabilen en yakın merkeze nakledilebilmesi için, **inme hastalarının belirlenmesine yönelik etkin hastane öncesi prosedürler geliştirilmelidir.**

Sınıf IIb, KD: C-EO

Öneriler

- ESO, ESMINT ve ESNR Kılavuzları, **ilk 6 saati içinde olan karotid proksimal oklüzyonlu** hastaların tedavisinde IV trombolizis ile kombine mekanik trombektomiği önermektedir.
- Buna göre, 4.5 saat içinde IV tromboliz başlanmalı ve **semptom başlangıcından sonraki 6 saat içinde de Mekanik trombektomi yapılmalıdır.**

Sınıf 1, KD: 1a

Öneriler

- >80 yaş, Mekanik trombektomi için bir **kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir.**
- Nöroendovasküler tedavi uygulanan ileri yaş hastalarda, yapılmayanlara göre iyi fonksiyonel sonuç ($mRS \leq 2$) elde etme olasılığı **3,5 kat** daha fazladır.

Görüntüleme-Yeni öneri

- IV fibrinoliz, mekanik trombektomi veya her ikisi için aday olabilecek hastalarda **beyin görüntülemelerinin mümkün olan en kısa sürede çalışılabilmesi amacıyla sistemler geliştirilmedir**

Sınıf I, KD: B-NR

- Çeşitli hastane düzenlerinde medyan veya ortalama kapı-görüntüleme sürelerinin 20 dk'dan daha kısa bir süreye düşürülebildiği gösterilmiş.

Mekanik Trombektomi Uygunluđu

Yeni öneri

- Geniş damar tıkanıklığı şüphesi olan, **böbrek bozukluğu öyküsü olmayan**, mekanik trombektomi için diğer kriterleri karşılayan hastalarda, serum kreatinin konsantrasyonu çalışılmadan BT anjio çalışılması uygundur

Sınıf IIa, KD: B-NR

Mekanik Trombektomi Uygunluđu

Yeni öneri

- Mekanik trombektomi için potansiyel aday olan hastalarda **intrakraniyal dolaşıma ek olarak ekstrakraniyal karotis ve vertebral arterlerin görüntülenmesi**, hasta uygunluğu hakkında yararlı bilgi sağlamak ve endovasküler prosedür planlaması açısından uygun olabilir

Sınıf IIb, KD: C-EO

Mekanik Trombektomi Uygunluđu

Yeni öneri

- En son 6 saat içerisinde kliniğinin normal olduğu bilinen, büyük damar tıkanıklığı olan ve ASPECTS ≥ 6 hastalarda, **perfüzyon çalışmaları gibi ek görüntülemelerin uygulanmasındansa, BT ve BT anjiyografi veya MR ve MR anjiyografiye dayalı mekanik trombektomi seçimi önerilmektedir.**

Sınıf I, KD: B-NR

Mekanik Trombektomi Uygunluđu

Yeni öneri

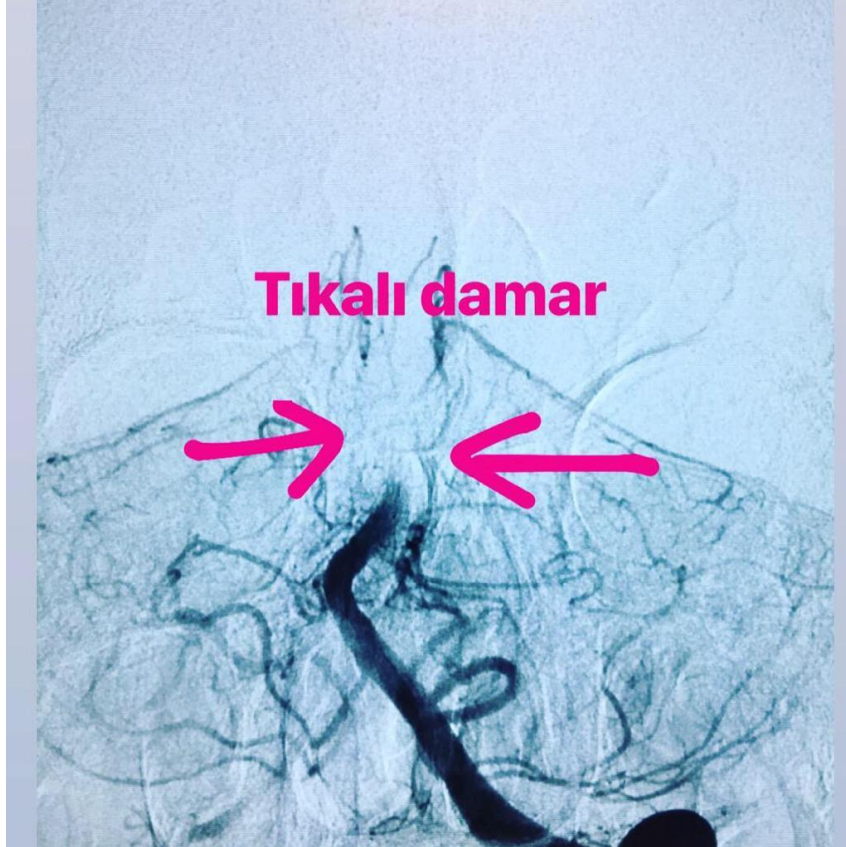
- En son 6 – 24 saat içerisinde kliniğinin normal olduğu bilinen, anterior dolaşımda büyük damar tıkanıklığı olan hastalar diğeri uygunluk kriterlerini karşılıyorlarsa, **mekanik trombektomi yapılacak hasta seçimi için perfüzyon MR, perfüzyon BT veya DW-MR önerilir**

Sınıf I, KD: A

Yeni öneri

- Endovasküler inme tedavisi süresince verilen **IV glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin güvenlik ve etkinliği belirsizdir.**

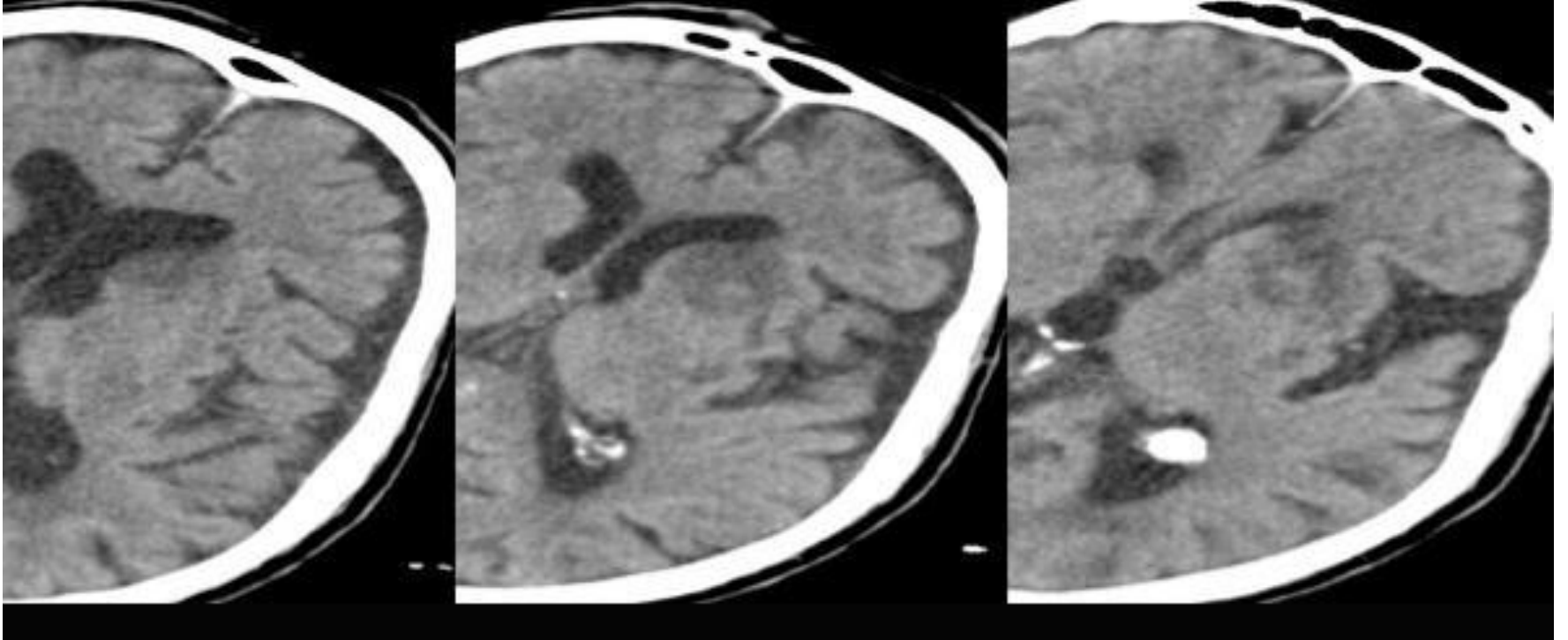
Sınıf: IIb, KD: C-LD



Çıkartılan pıhtılar



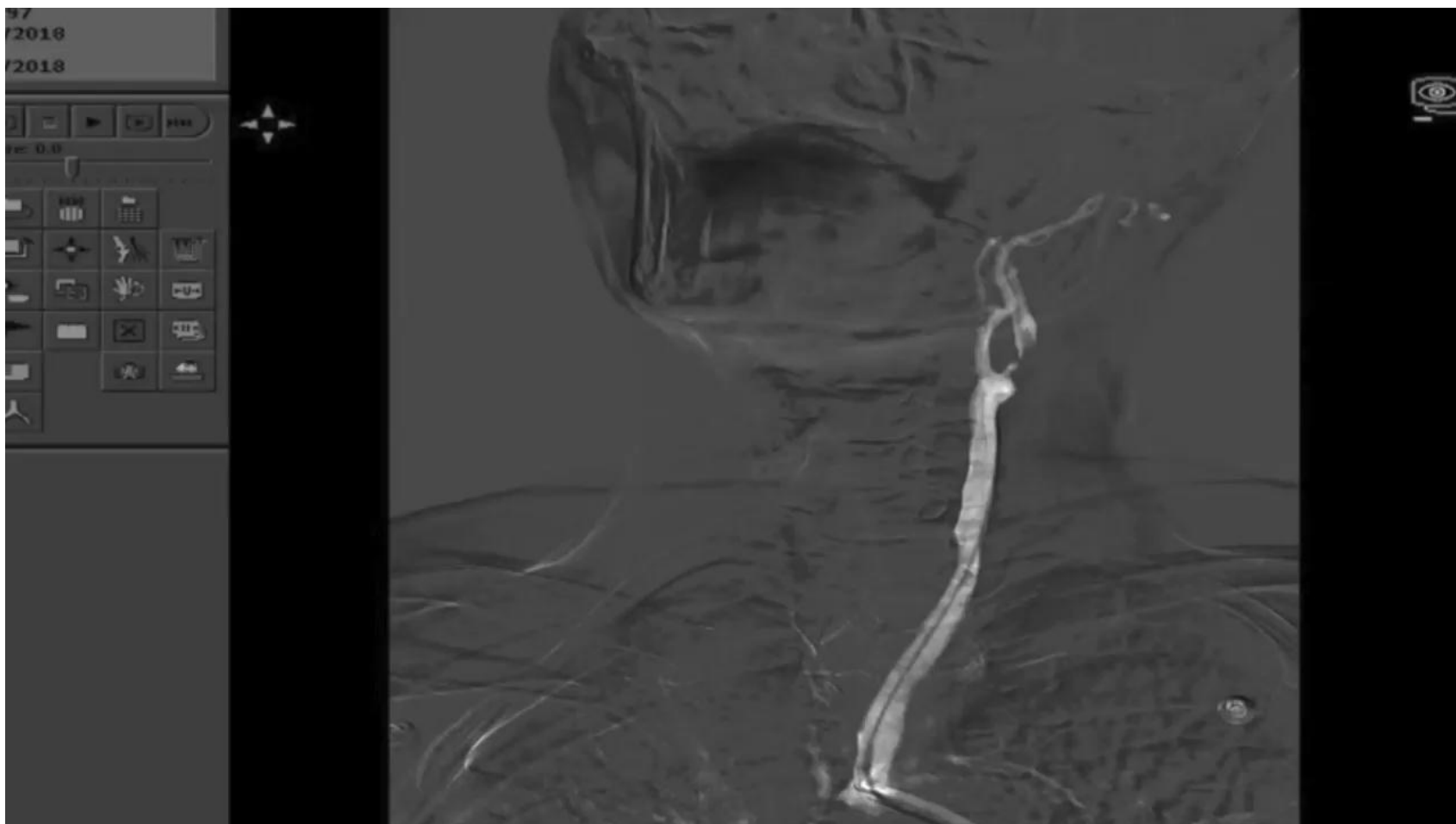
82 Yaşında erkek hasta, Geliş NIHSS: 18



Kaudat nukleus-Lentiform nukleus-İnsular korteks
hipodansite: ASPECT 7

İnternal karotis arterde preokluziv darlık, MCA total okluzyon









- Trombektomi sonrası 1. gün MCA sulama alanlarında hipodansite yok.
- Posteriopariatel düzeyde asemptomatik hiperdens SAK ile uyumlu dansite artışı

Son söz

- Mekanik trombektomi son 30 yılda tıptaki en önemli gelişmelerden birisidir.
- Bu yöntemle tedavi edilen her 3 İnme hastasından 1'i tamamen eski hayatına dönmektedir.
- ***Ciddi felçlerin tedavisi imkansızdır, hafif olanların ise zordur.***

(Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE and Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ **1980**; 58: 113–130.)