

Skal pasienter med akutt hjerneslag rutinemessig ha ekstra oksygentilførsel?

KLINIKK OG FORSKNING

OLE MORTEN RØNNING

Email: omro@online.no

NEVROLOGISK AVDELING

Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen
og
Stiftelse for helsetjenesteforskning
Sentralsykehuset i Akershus

BJØRN GULDVOG

Stiftelse for helsetjenesteforskning
Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen

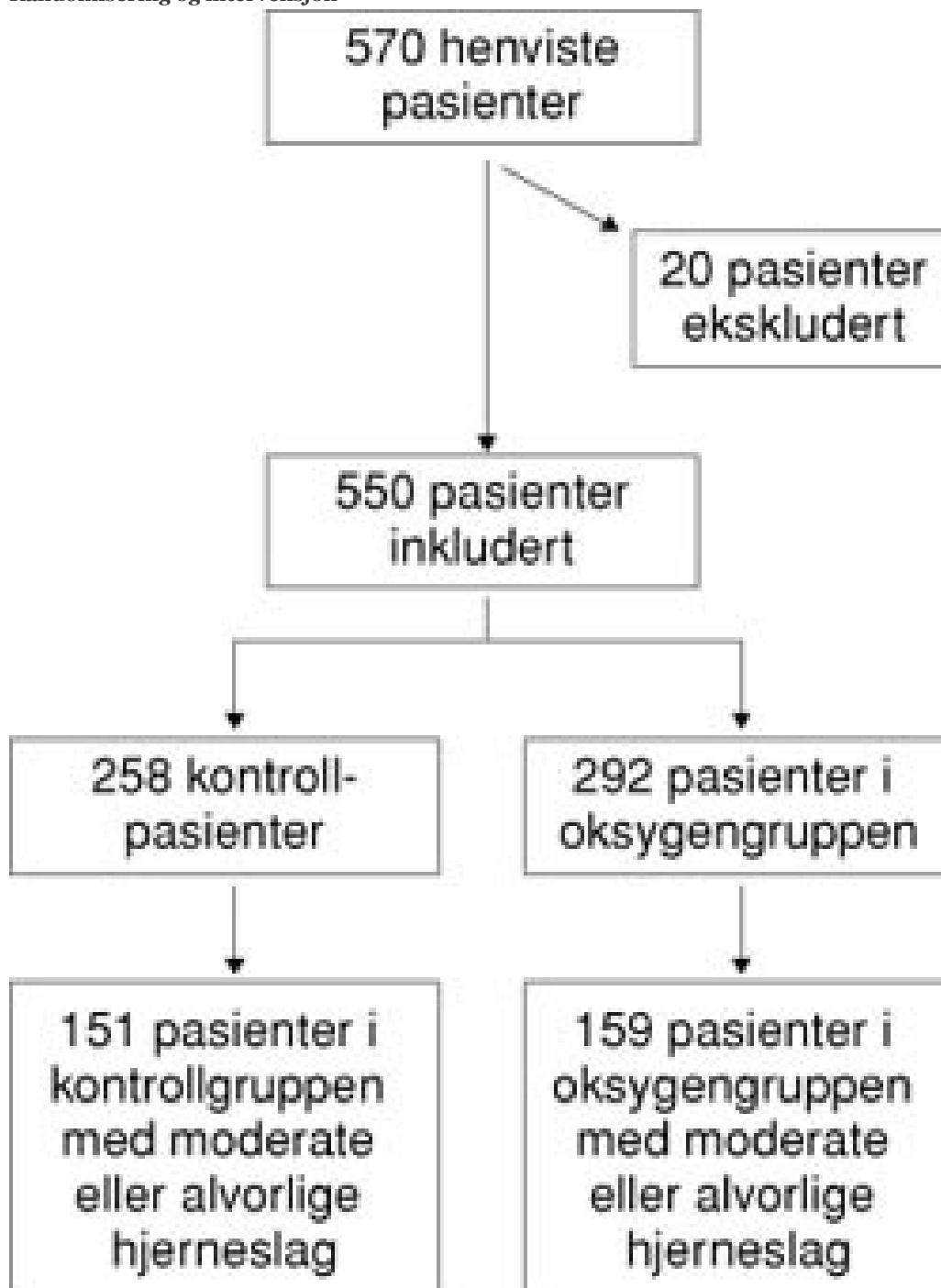
Ekstra oksygentilførsel gis ofte rutinemessig til pasienter med akutt hjerneslag. Det foreligger ikke dokumentasjon for at normobar oksygenbehandling til ikke-hypoksiske hjerneslagpasienter gir et bedre behandlingsresultat. I denne studien undersøkes det om tilførsel av 100 % oksygen de første 24 timene etter akutt hjerneslag påvirker ettårsoverlevelse, nevrologiske utfall målt ved Scandinavian Stroke Scale (SSS) og funksjonssvikt målt med Barthels indeks. Pasienter ≥ 60 år med symptomdebut av hjerneslag mindre enn 24 timer før innleggelse i sykehus ble inkludert ($n = 550$). Pasientene ble allokert til en gruppe som fikk ekstra oksygen (100 % oksygen ved 1 atmosfæres trykk, 3 l/min) i 24 timer ($n = 292$) eller til en kontrollgruppe ($n = 258$). Ettårsoverlevelsen var 69 % i oksygengruppen og 73 % i kontrollgruppen (OR 0,82, 95 % KI 0,57 – 1,19, $p = 0,30$). Graden av nevrologiske utfall og funksjonssvikt sju måneder etter hjerneslaget var lik i de to gruppene. Blant pasientene med SSS ≥ 40 var andelen i live etter ett år 82 % i oksygengruppen og 91 % i kontrollgruppen (OR 0,45, 95 % KI 0,23 – 0,90, $p = 0,023$). Blant pasientene med SSS < 40 var andelen i live etter ett år 53 % i oksygengruppen og 48 % i kontrollgruppen (OR 1,26, 95 % KI 0,76 – 2,09, $p = 0,54$). Funnene gir sterke holdepunkter for at det ikke bør gis ekstra oksygen rutinemessig til alle hjerneslagpasienter. Spesielt bør man unngå å gi pasienter med lette eller moderate hjerneslag o

ksygenbehandling så lenge det ikke er dokumentert at slik behandling har effekt.

Basert på en undersøkelse publisert i *Stroke* 1999 (1)

Materiale og metode

Pasienter ≥ 60 år henvist til Sentralsykehuset i Akershus innen 24 timer etter symptomdebut av et hjerneslag ble prospektivt inkludert i studien. Inklusjonen av pasienter startet i mars 1994 og ble avsluttet i desember 1995. Studien inngikk i et større forskningsprosjekt der man evaluerte ulike sider av behandling og rehabilitering ved akutt hjerneslag (15). Hjerneslag ble definert i henhold til retningslinjer gitt av WHO (16). Pasienter med intracerebral blødning ble også inkludert, men ikke pasienter med subduralt hematoma, subaraknoidalblødning eller transitorisk iskemisk attack (TIA). Av 570 pasienter henvist med akutt hjerneslag i studieperioden oppfylte 550 inklusjonskriteriene. Gjennomsnittsalderen var 74,6 år og andelen kvinner var 47 %.



Figur 1 Pasientflyt for pasienter med akutt hjerneslag gitt ekstra oksygen og for kontrollpasienter

Pasientene ble fordelt til de to behandlingsgruppene i henhold til en kvasirandomisert design. De to første tallene i fødselsnummeret avgjorde hvilken behandling pasienten skulle få. Pasienter med fødselsdato som startet med oddetall (1, 3, 5 . . . 27, 29, 31) ble allokert til kontrollgruppen, og pasienter med fødselsdato som startet med partall (2, 4, etc.) ble allokert til behandlingsgruppen. Pasientflyt vises i fig 1. Hjerneslagpasienter i behandlingsgruppen fikk 100 % oksygen ved 1 atmosfæres trykk, 3 l/min gjennom et nesekateter i 24 timer etter innleggelsen. Ingen pasienter ble ekskludert fra studien fordi de trakk seg eller pga. lungesykdom eller andre sykdommer som kunne ha betydning for om de skulle ha oksygenbehandling. Studieprotokollen gav ikke anledning til å ekskludere pasienter med akutt hjerneslag fra studien. Dersom pasienten var hypoksisk eller led av en alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom, skulle vakthavende lege behandle pasienten med oksygen eller uten oksygen slik som han/hun fant det medisinsk korrekt å gjøre, uavhengig av hvilken behandlingsgruppe pasienten ble randomisert til. På denne måten unngikk vi å innføre en systematisk skjevhet ved at man f.eks. lot være å inkludere pasienter til en bestemt gruppe når man så hvilken behandling pasienten ble randomisert til. Studien ble analysert på basis av prinsippet om behandlingsintensjon (intention to treat). Informert samtykke ble gitt av alle pasientene eller deres pårørende. Studieprotokollen inneholdt en diskusjon om hvorvidt det var etisk riktig å utføre studien. Vi konkluderte med at det ikke forelå dokumentasjon for at oksygenbehandling var til nytte for hjerneslagpasienter uten hypoksi og at studien derfor kunne g

jennomføres. Alle pasientene eller deres pårørende som ble spurt, ønsket å delta i studien. Studien ble godkjent av regional komite for medisinsk forskningsetikk, tidligere helseregion 2 (godkjenning nr. S-93231) og av en referansegruppe ved sykehuset.

Datainnsamling

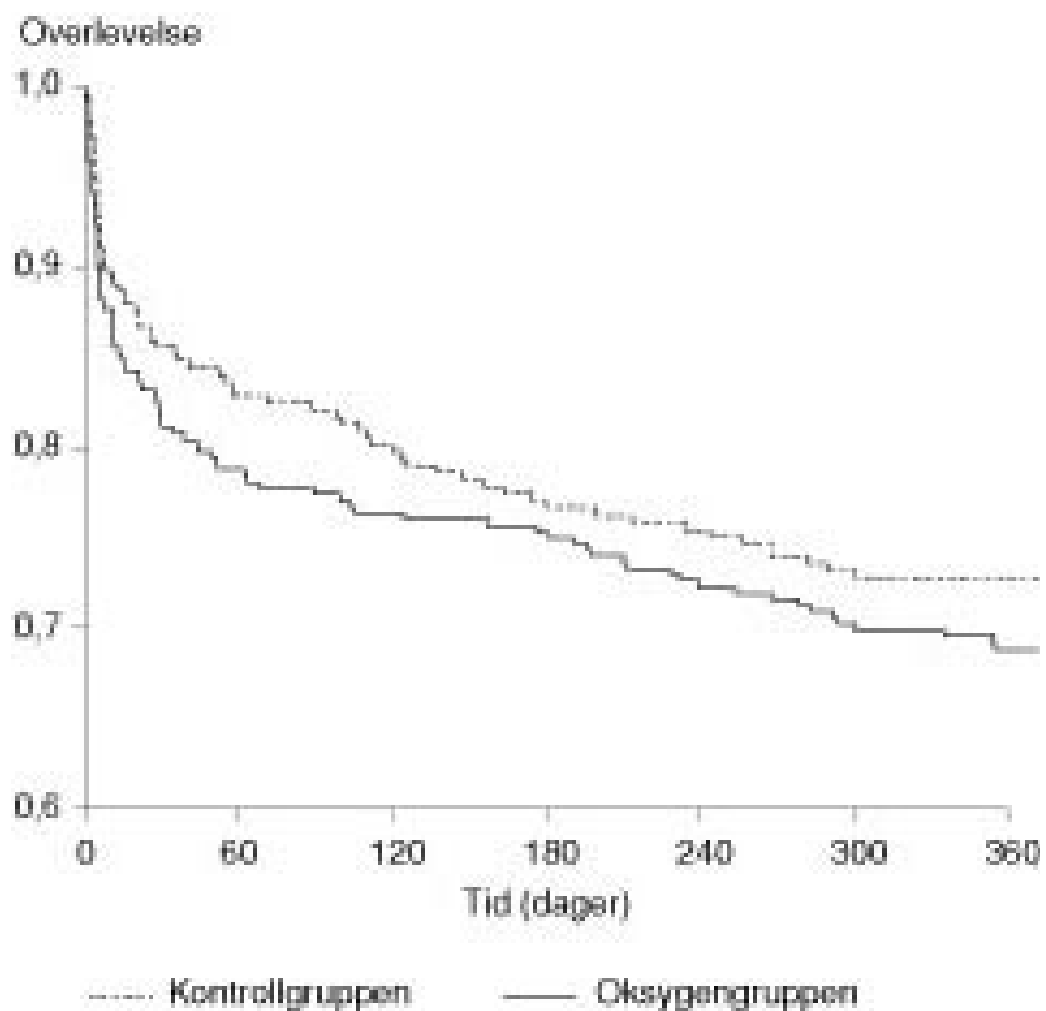
Data om død ble samlet fra folkeregisteret frem til mars 1997. Grad av nevrologiske utfall ble målt med Scandinavian Stroke Scale (SSS) (17) ved innleggelsen og etter sju måneder. Grad av funksjonstap ble målt med Barthels indeks (BI) (18) dagen etter innleggelsen og etter sju måneder. Registreringen av nevrologiske utfall ved innleggelsen ble utført av den legen som hadde vakt, mens det var en av forskerne (OMR) som registrerte SSS og BI sju måneder etter hjerneslaget. Skåringen ved sju måneder ble gjort uten at man kjente til hvilken behandlingsgruppe pasienten tilhørte. Vi utførte en subgruppeanalyse på pasienter med $SSS \geq 40$ ved innleggelse i henhold til vår hypotese om at spesielt pasienter med lette og moderate hjerneslag ikke hadde nytte av ekstra oksygenbehandling. 33 pasienter i behandlingsgruppen fikk ikke oksygenbehandling i henhold til studieprotokollen. De ble enten ikke gitt slik behandling eller de fikk ekstra oksygen i betydelig kortere tid enn 24 timer. Vanligvis skjedde dette fordi vakthavende lege ikke rekvirerte oksygenbehandling eller fordi behandlingen ikke ble fulgt opp i avdelingen. Åtte av pasientene i kontrollgruppen hadde nedsatt respirasjon og ble gitt ekstra oksygen.

Statistikk

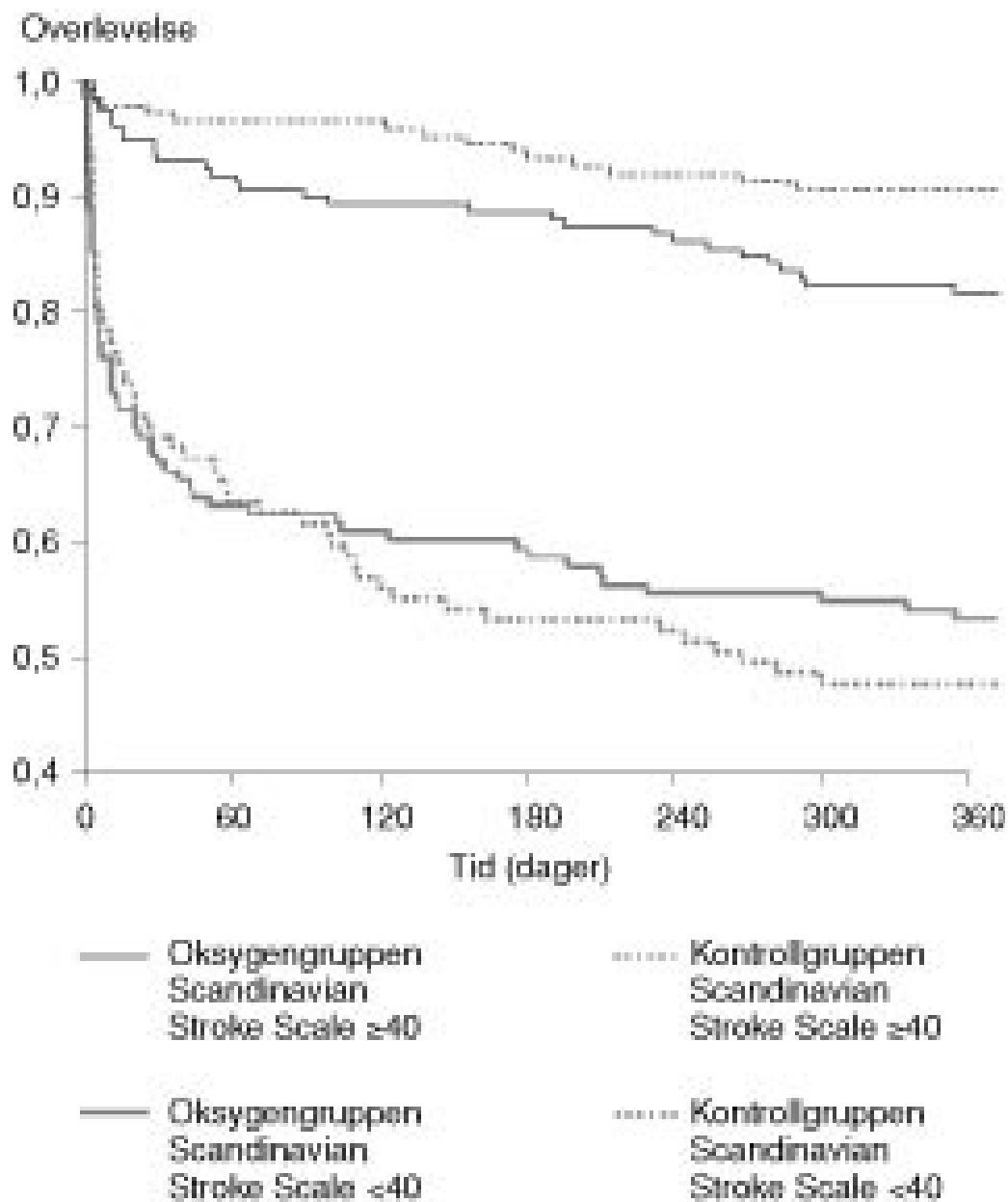
T-test ble brukt for sammenlikning mellom behandlingsgruppene der hvor variablene var normalfordelte og kontinuerlige. Khikvadrattest ble brukt for å sammenlikne behandlingsgruppene der variablene var kategoriske. Overlevelseskurver ble fremstilt ved hjelp av Kaplan-Meiers metode. Logranktest ble benyttet i overlevelsesanalysene. Nevrologiske utfall og funksjonssvikt ble analysert ved hjelp av Mann-Whitneys test.

Resultater

Behandlingsgruppene var like vedrørende demografi og sykelighet (tab 1). Bakgrunnsdata for pasienter med lette og moderate slag var også sammenliknbare (tab 1). Tabell 2 viser resultatene for alle pasientene i studien. Ettårsoverlevelsen var høyere i kontrollgruppen enn i behandlingsgruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,30$). Etter sju måneder var det ingen forskjell i nevrologiske utfall målt med SSS eller funksjonssvikt målt med BI. Tabell 3 viser resultatene for gruppene av pasienter med $SSS < 40$ og $SSS \geq 40$ hver for seg. Ettårsoverlevelsen var høyere i behandlingsgruppen (53 %) enn i kontrollgruppen (48 %) for pasienter med $SSS < 40$, men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,6$). For pasienter med $SSS \geq 40$ var det en differanse i ettårsoverlevelse på 9 % (82 % og 91 %) i favør av kontrollgruppen ($p = 0,02$). Figur 2 viser overlevelseskurver for de to behandlingsgruppene. Figur 3 viser overlevelseskurver for de to behandlingsgruppene med separate linjer for pasienter med lette eller moderate hjerneslag og pasienter med alvorlige hjerneslag.



Figur 2 Kaplan-Meier-estimert overlevelsestid for pasienter med akutt hjerneslag gitt ekstra oksygen (n = 292) og for kontrollpasienter (n = 258)



Figur 3 Kaplan-Meier-estimert overlevelsestid for pasienter med akutt hjerneslag gitt ekstra oksygen (n = 292) og for kontrollpasienter (n = 258). Separate linjer for pasienter med Scandinavian Stroke Scale-skåre ≥ 40 og Scandinavian Stroke Scale-skåre < 40 ved innleggelsen

Tabell 1

Karakteristika ved innkomst for pasienter i gruppen randomisert til oksygenbehandling og til kontrollgruppen. Kontinuerlige data presenteres som gjennomsnitt og standardavvik ($\pm$ SD). Kategoriske data presenteres som antall pasienter med et bestemt karakteristikum og i prosenter

	Alle med akutt hjerneslag			Pasienter med moderate eller lette hjerneslag (SSS ¹ ≥ 40)		
Karakteristika	Oksynggruppen (n = 292)	Kontrollgruppen (n = 258)	p	Oksynggruppen (n = 159)	Kontrollgruppen (n = 151)	p
Alder, år (SD)	76,7 (7)	76,1 (8)	0,60	75,5(7)	75,0(7)	0,51
Menn (%)	166(57)	126(49)	0,06	94(59)	82(54)	0,39
Hjerneblødning (%)	37(13)	29(13)	0,60	12 (8)	10 (7)	0,75
Tid fra symptomdebut, timer (%)						
0 – 3	49(19)	57(20)	0,96	20(13)	23(15)	0,50
3 – 6	72(28)	73(25)	0,70	39(25)	39(26)	0,79
6 – 12	38(15)	49(17)	0,73	29(18)	25(17)	0,70

12 – 24	50(19)	52(17)	0,86	34(21)	38(25)	0,43
< 24 (f.eks. natt, sovende)	49(19)	61(21)	0,42	37(23)	26(17)	0,13
Barthels indeks-skåre (kvartilbredde) ²	45(0 – 79)	50(15 – 85)	0,04	70(50 – 90)	80(50 – 95)	0,16
Scandinavian Stroke Scale-skåre (kvartilbredde) ²	42(23 – 49)	43(26 – 51)	0,14	48(44 – 53)	50(45 – 53)	0,26
Behandlet i slagenhet (%)	135(46)	136(53)	0,13	76(50)	70(44)	0,27
Liggetid i sykehus, dager (SD)	8,6 (6)	8,7 (7)	0,80	7,0 (5)	7,2 (6)	0,78
Morbiditet før hjerneslaget						
Tidligere hjerneslag (%)	66(23)	63(24)	0,24	27(17)	39(26)	0,06
Hjerteinfarkt (%)	48(16)	44(17)	0,99	26(16)	24(16)	0,99
Atrieflimmer (%)	46(16)	48(19)	0,80	18(11)	21(14)	0,79
Hypertensjon (%)	127(44)	107(42)	0,25	76(48)	63(42)	0,35
Diabetes (%)	38(13)	44(17)	0,11	20(13)	23(15)	0,50
Cancer (%)	26 (9)	25(10)	0,85	14 (9)	11 (7)	0,62
¹ Scandinavian Stroke Scale ² Median verdi og interkvartil bredde						

Tabell 2

Ettårsoverlevelse, nevrologiske utfall og funksjonssvikt sju måneder etter hjerneslaget for oksygengruppen og for kontrollgruppen

	Oksygengruppen(n = 292)	Kontrollgruppen (n = 258)	P	Oddsratio	(95 % KI)
Overlevelse	201(68,8 %)	188(72,9 %)	0,300	0,82	(0,57 – 1,19)
Scandinavian Stroke Scale-skåre (kvartilbredde) ¹	54(48 – 58)	55(48 – 58)	0,674	–	–
Barthels indeks-skåre (kvartilbredde) ¹	95(70 – 100)	100(80 – 100)	0,070	–	–
¹ Median verdi og interkvartilbredde					

Tabell 3

Ettårsoverlevelse, nevrologiske utfall og funksjonssvikt sju måneder etter hjerneslaget for pasienter med moderate og lette hjerneslag (SSS 1 ved innleggelse ≥ 40) eller alvorlige hjerneslag (SSS ved innleggelse

Variabel	Oksygengruppen (n = 159)	Kontroll gruppen (n = 151)	P	Odds ratio	95 % KI	Oksygengruppen (n = 133)	Kontrollgruppen (n = 107)	P	Oddsratio	95 % KI
Overlevelse	130(81,8 %)	137(90,7 %)	0,02	0,45	0,23 – 0,90	71(53,4 %)	51(47,7 %)	0,60	1,26	0,76 – 2,09
Scandinavian Stroke Scale-skåre (kvartilbredde) ¹	57(54 – 58)	57(52 – 58)	0,96	–	–	47(28 – 54)	47(40 – 52)	0,67	–	–
Barthels indeks-skåre (kvartilbredde) ²	100(95 – 100)	100(95 – 100)	0,40	–	–	70(32 – 90)	80(47 – 95)	0,07	–	–
¹ Scandinavian Stroke Scale ² Median verdi og interkvartilbredde										

Diskusjon

Denne studien viste at rutinemessig ekstra oksygentilførsel til pasienter med akutt hjerneslag ikke hadde gunstige effekter. Oksygenbehandling av pasienter med lette eller moderate hjerneslag syntes tvertimot å føre til et fall i ettårsoverlevelse. Studien reiser hypotesen om at oksygenbehandling av ikke-hypoksiske hjerneslagpasienter med lette eller moderate hjerneslag kan være skadelig. Dette er den første studien som evaluerer effekten av oksygenbehandling gitt rutinemessig til pasienter med akutt hjerneslag, og den er også den første studien som viser at slik behandling gitt til en uselektert gruppe av hjerneslagpasienter ikke har noen sikker positiv effekt. Studien bekreftet vår arbeidshypotese. For å videreutvikle god akutt behandling av hjerneslag er det nødvendig å evaluere

og dokumentere de enkelte behandlingstiltak. Oksygen gjennom nesekateter 3 l/min kan synes som et beskjedent og ufarlig terapeutisk tiltak. Imidlertid vil det, dersom det ikke direkte påvirker resultatet, kanskje hindre gjennomføringen av tidlig mobilisering og rehabilitering og indirekte ha en negativ effekt. Vi mener at så lenge det ikke er dokumentert at ekstra oksygen ved 1 atmosfæres trykk har effekt, bør det ikke være retningslinjer om at dette skal gis som rutinebehandling, slik som det nå er gjort (5). Hvorfor skulle oksygenbehandling kunne bidra til å forverre resultatet? Vi kan ikke si noe sikkert om årsaken selv om andre studier indikerer en negativ effekt av oksygenbehandling.

Denne studien gir tilstrekkelig dokumentasjon for at det ikke bør anbefales å gi ekstra oksygen rutinemessig til pasienter med lette og moderate hjerneslag. Vi kan ikke konkludere ut fra resultatene i denne studien om pasienter med alvorlige hjerneslag skal ha oksygenbehandling rutinemessig. Det var en tendens blant disse pasientene i retning av en gunstig effekt av ekstra oksygentilførsel, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Studien gir ikke holdepunkter for hva som skulle være grenseverdien for skadelig mengde ekstra oksygen.

En liten, kontrollert studie viser ingen effekt av hyperbar oksygenbehandling av hjerneslagpasienter (19), mens en annen studie viser at denne typen behandling ser ut til å forverre resultatet (20). En dyrestudie støtter hypotesen om at ekstra oksygen ved en atmosfæres trykk gitt ved kortvarig fokal cerebral iskemi kan være skadelig (12). Det er ikke blitt utført kontrollerte kliniske studier på mennesker hvor effekten av denne behandlingen er blitt evaluert. Flere faktorer kan bidra til en skadelig effekt av ekstra oksygentilførsel. Frie oksygenradikaler og xantin oksidase er blant produkter som dannes ved reperfusjon av det iskemisk hjernevev (6 – 8, 21). Økt oksygentilførsel kan resultere i en økt mengde reaktive oksygenmolekyler, som kan bidra til en ytterligere vevsskade (22). Hva kan grunnen være til at oksygenbehandling til pasienter med alvorligere hjerneslag ikke reduserte ettårsoverlevelse? Sannsynligvis hadde flere pasienter med svært alvorlige hjerneslag hemmet respirasjon, og disse pasientene hadde behov for ekstra oksygen. Forutsetningen for å få en forverret vevsskade av reoksygenering er at det skjer en reperfusjon. Pasienter med store hjerneslag hadde antakelig sjeldnere reperfusjon av det iskemiske hjerneområdet enn pasienter med klinisk bedømt lettere hjerneslag. Siden dette er den første studien i sitt slag, bør man tolke resultatene med varsomhet. Men det kan også være at effekten av oksygenbehandling er mer uttalt enn hva vi har greid å vise, siden noen av pasientene (n = 33, 11 %) som ble randomisert til oksygenbehandling, ikke fikk dette. I tillegg var det noen pasienter i kontrollgruppen (n = 66, 26 %) som fikk oksygenbehandling før innleggelsen

i sykehus. Hvilke begrensninger er det i denne studien? Antall pasienter i de to behandlingsgruppene var forskjellig. Det er grunn til å tro at denne skjevfordelingen skjedde ved en tilfeldighet. De lokale retningslinjene for behandling av hjerneslag i sykehusets opptaksområde er at alle pasienter med akutt hjerneslag skal henvises til sykehus som øyeblikkelig hjelp. Ingen av legene som henviste pasienter med hjerneslag, kjente til randomiseringsmetoden for denne studien, og alle pasienter med akutt hjerneslag ble inkludert. Allokering av pasienter til ulike behandlinger basert på fødselsdato åpner for en mulig skjevhet fordi man vet hvilken behandling pasienten vil få. Vi vil mene at denne metoden i dette tilfellet var likeverdig med en randomisering fordi det ikke var anledning til å ekskludere en pasient fra studien dersom vedkommende ble innlagt med og hadde akutt hjerneslag. Det var samsvar mellom diagnosene stilt ved innleggelse og ved utskriving for 550 av 570 pasienter. Det betyr at det ikke var noen vesentlig feildiagnostisering som kunne ha bidratt til en skjevfordeling til de to gruppene.

Konklusjon

Pasienter med klinisk bedømt lette eller moderate akutte hjerneslag bør ikke rutinemessig få ekstra oksygentilførsel. Pasienter med alvorlige hjerneslag kan få ekstra oksygen men denne behandlingen bør styres av påvist hypoksi og blodgassverdier. Det er videre behov for kliniske randomiserte studier som kan evaluere effekten av oksygen gitt til pasienter med alvorlige hjerneslag uten hypoksi.

Det har vært uavklart om ekstra oksygentilførsel til pasienter med akutt hjerneslag er nyttig (2). Både norske og internasjonale retningslinjer for behandling av hjerneslag har pekt på at det er usikkerhet omkring oksygentilførsel, selv om denne behandlingen anbefales for pasienter med hypoksi (3, 4). I norsk indeks for medisinsk nødhjelp anbefales ekstra oksygentilførsel til alle hjerneslagpasienter i akuttfasen (5). Ambulansepersonnel og personnell i akuttmottaket gir rutinemessig de fleste hjerneslagpasienter oksygen gjennom nesekateter. Behandlingen fortsetter ofte på sengepostene, uavhengig av om pasienten er hypoksisk eller ikke. Ingen kliniske studier har evaluert effekten av slik behandling, og det finnes ikke empirisk belegg for at denne praksisen er nyttig. Hyperoksi øker dannelsen av frie oksygenradikaler (6 – 9) og kan indusere cerebral vasokonstriksjon, som videre kan medføre redusert cerebral blodgjennomstrømning (10). Betydningen av cerebral skade på grunn av effekten av frie oksygenradikaler og lipidperoksidering etter cerebral iskemi er ikke avklart. To dyrestudier viser høyere dødelighet blant dyr eksponert for oksygenbehandling etter cerebral iskemi (11, 12). Hyperbar oksygenbehandling av pasienter med akutt hjerneslag har vist en mulig gunstig effekt hos halvparten av pasientene som har fått slik behandling, men dette er data fra små studier uten kontrollgrupper (2). Den kliniske nytten av organisert behandling av hjerneslag er overbevisende dokumentert (13). Det er imidlertid fortsatt usikkerhet knyttet til hvilke spesifikke behandlingstiltak i slagenheter som bidrar til dette. Slagenhetsforskere påpeker den tidlige igangsatte mobiliseringen som et av hovedkjennetegnene på en god slagenhet og som et av de tiltak som muligens har størst effekt (14, 15). Av denne grunn er det naturlig å redusere behandlingstiltak som ikke har dokumentert effekt og som hindrer en tidlig igangsatt mobilisering. I denne studien satte vi opp som arbeidshypoteser at tilførsel av ekstra oksygen til pasienter med akutt hjerneslag verken øker ettårsoverlevelsen eller reduserer graden av nevrologiske utfall eller funksjonssvikt. Som tilleggshypotese satte vi opp at spesielt pasienter med mindre alvorlige hjerneslag ikke hadde nytte av ekstra oksygen, fordi disse personene sjelden har hemmet respirasjon. Vi gjennomførte en studie hvor vi sammenliknet effekten av ekstra oksygentilførsel med ingen oksygenbehandling for pasienter med akutt hjerneslag av forskjellig alvorlighetsgrad, og hvor endepunktene var ettårsoverlevelse, nevrologiske utfall og funksjonssvikt.

LITTERATUR

1. Rønning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? *Stroke* 1999; 30: 2033 – 7.
2. Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. *J Neurol Sci* 1997; 150: 27 – 31.
3. Behandling av slagpasienter Konsensusrapport nr. 8. Oslo: Norges forskningsråd, 1995.
4. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason C et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 1901 – 14.
5. Norsk indeks for medisinsk nødhjelp, 2. utg. Oslo: Den norske lægeforening, 1999.
6. Hallenbeck J, Dutka A. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol* 1990; 47: 1245 – 54.
7. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159 – 63.
8. Yasu T. H₂O₂ generation in rat brain in vivo correlates with oxygen pressure. *Masui* 1986; 35: 1077 – 82.
9. Yasu T, Crapo JD, Freeman BA. Hyperoxia enhances lung and liver nuclear peroxide generation. *Biochim Biophys Acta* 1984; 798: 167 – 74.
10. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1984; 27: 484 – 92.
11. Mink R, Dutka A. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits does not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med* 1995; 23: 1398 – 404.
12. Mickel HS, Vaishnav YN, Kempinski O, von Lubitz D, Weiss JF, Feuerstein G. Breathing 100 % oxygen after global brain ischemia in mongolian gerbils results in increased lipid peroxidation and increased mortality. *Stroke* 1987; 18: 426 – 30.
13. Langhorne P, Dennis M, red. *Stroke units: an evidence based approach*. London: BMJ Publishing group, 1998.
14. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 1991; 22: 1026 – 31.
15. Rønning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, II: neurological deficits and ADL: a quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1998; 29: 586 – 90.
16. WHO Special Report. *Stroke – 1989: recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy*. *Stroke* 1989; 20: 1407 – 31.
17. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke. Background and study protocol. *Stroke* 1985; 16: 885 – 90.
18. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965; 14: 61 – 5.
19. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 1991; 22: 1137 – 42.
20. Nighoghossian N, Trouillas P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995; 26: 1369 – 72.
21. Kinuta Y, Kimura M, Itokawa Y, Ishikawa M, Kikuchi H. Changes in xanthine oxidase in ischemic rat brain. *J Neurosurg* 1989; 71: 417 – 20.
22. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984; 1: 1396 – 7.

Publisert: 30. august 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. januar 2026.