



# İzole Orta Serebral Arter Oklüzyonlarında İntravenöz Trombolitik Tedavinin Yeri: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi Çalışması

## *Efficiency of Intravenous Thrombolytic Therapy in Isolated Middle Cerebral Artery Occlusions: A Computed Tomography Angiography Study*

© Ezgi Sezer Eryıldız, © Atilla Özcan Özdemir

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** İntravenöz rekombinant doku-plazminojen aktivatörü (IV rt-PA) uygulanan akut iskemik inme hastalarında izole orta serebral arter (OSA) oklüzyonu olan ve herhangi bir büyük damar oklüzyonu olmayan iki grubun tedavi yanıtlarını ve sonlanımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** İnme merkezimizde Mart 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde IV rt-PA uygulanan hastaların verileri, izole OSA oklüzyonu olanlar ve herhangi bir büyük damar oklüzyonu olmayanlar olarak ikiye ayrılarak retrospektif olarak analiz edildi. Büyük damar oklüzyonu; IV rt-PA öncesi yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile saptandı. Bunun yanında hastaların demografik ve klinik verileri değerlendirildi. Hastaların klinik sonlanımları ise tedavinin 3. ayında hesaplanan 'the modified Rankin Scale' (mRS) skorları ile belirlendi.

**Bulgular:** Toplam 69 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, bunların 28'inde (%40,6) izole OSA oklüzyonu saptandı. İzole OSA oklüzyonu olan grupta çok iyi sonlanım (mRS 0-1) oranı %46,4 bulunurken, kötü sonlanım (mRS 3-6) oranı %42,9 olarak bulundu. Herhangi bir büyük damar oklüzyonu olmayan grupta ise çok iyi sonlanım oranı %65,9 bulunurken, kötü sonlanım oranı %26,8 olarak bulundu.

**Sonuç:** Akut iskemik inmede izole OSA oklüzyonu varlığında, IV rt-PA; sağladığı iyi sonlanım oranları ile endovasküler tedavi seçeneklerinin uygulanamadığı durumlarda en iyi tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir ve uygun hastalarda klinisyen tarafından vakit kaybetmeksizin uygulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut inme, orta serebral arter, oklüzyon, intravenöz rekombinant doku-plazminojen aktivatörü, sonlanım

### Abstract

**Objective:** We aimed to evaluate the outcomes of two groups of patients with acute ischemic stroke who were treated with intravenous recombinant tissue-plasminogen activator (IV rt-PA); those with isolated middle cerebral artery (MCA) occlusion and those without any large vessel occlusion.

**Materials and Methods:** Data of patients treated with IV rt-PA within 4.5 hours of symptom onset between March 2015 and January 2017 were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups; those with isolated MCA occlusion and those with no large vessel occlusion. Large vessel occlusion was detected with contrast-enhanced computed tomography angiography performed before IV rt-PA. Additionally, demographic and clinical data of the patients were analyzed. The clinical outcomes of the patients were determined using the modified Rankin Scale (mRS) score at 3 months after treatment.

**Results:** A total of 69 patients were included in the study. Isolated MCA occlusion was observed in 28 (40.6%) patients. The rate of very good outcome (mRS 0-1) was 46.4%, whereas the rate of poor outcome (mRS 3-6) was 42.9% in the group with isolated MCA occlusion. Moreover, in the other group, the rate of very good outcome and poor outcome were 65.9% and 26.8%, respectively.

**Conclusion:** In acute ischemic stroke with isolated MCA occlusion, due to the favorable outcomes of the patients, IV rt-PA continues to be the best treatment option in cases where endovascular treatment options cannot be performed and it should be applied by physicians in appropriate cases without delay.

**Keywords:** Acute stroke, middle cerebral artery, occlusion, intravenous recombinant tissue-plasminogen activator, outcome

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ezgi Sezer Eryıldız, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
Tel.: +90 505 795 45 35 E-posta: ex-gi@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9653-3009

**Geliş Tarihi/Received:** 27.04.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.08.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği  
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

İntravenöz rekombinant doku-plazminojen aktivatörü (IV rt-PA) akut iskemik inme için faydası kanıtlanmış ve onaylanmış önemli tedavilerden biri olmayı sürdürmektedir (1,2). Dünya genelinde iskemik inmelerin %80'i arteriyel oklüzyona, neredeyse yarısı ise büyük arterlerin oklüzyonuna bağlıdır (3,4,5). Ancak IV rt-PA'nın oklüzyon alanlarına göre etkinliğine dair çalışmalar yeterli olmayıp, büyük damar oklüzyonuna bağlı daha büyük pıhtı yükü ve daha proksimal oklüzyon, daha düşük bir IV rt-PA etkinliği ve daha kötü bir sonlanım ile ilişkilendirilmektedir (6,7,8,9).

Güncel kanıtlar, etkilenen vasküler bölgenin rekanalizasyon ve reperfüzyonuna ulaşılmasının daha iyi sonuçlar ile bağlantılı olduğunu göstermekte olup, amacımız rekanalizasyon tedavileri için daha fazla hastaya ulaşım, daha fazla rekanalizasyon oranları sağlamaktadır (10). Bu yüzden büyük damar oklüzyonunda IV rt-PA'ya yanıtın öngörülebilmesi, mekanik trombektomi ile endovasküler tedavi için aday olan hastaların seçimi için de önemlidir (11).

Biz de kendi inme merkezimizde tek başına IV rt-PA tedavisi uygulanan, izole orta serebral arter (OSA) oklüzyonu olan ve herhangi bir büyük damar oklüzyonu olmayan iki hasta grubunun tedavi yanıtlarını ve sonlanımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada Mart 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında, semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde akut iskemik inme tanısı ile IV rt-PA uygulanan hastalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. IV rt-PA 'European Stroke Organization' Avrupa İnme Organizasyonu rehberine göre 0,9 mg/kg (maksimum doz 90 mg) standart dozdan uygulanmıştır. IV rt-PA öncesi tüm hastalara beyin bilgisayarlı tomografi (BT) yanında kontrastlı BT anjiyografi (BTA) görüntülemesi yapılmıştır. BTA'da oklüzyon alanının distalindeki tam sinyal kaybı damar oklüzyonu olarak tanımlanmıştır. Büyük damar oklüzyonu ise IV rt-PA öncesi BTA'da saptanan internal karotis arter (İKA), OSA ilk (O1) segmenti ya da ikinci (O2) segmentinin proksimali, anterior serebral arter ilk (A1) segmenti, posterior serebral arter ilk (P1) segmenti, baziller arter (BA) ya da vertebral arter son (V4) segmentinden herhangi birinin oklüzyonu olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Anjiyografik veriler iki uzman nörolog tarafından değerlendirilmiştir. OSA dışında büyük damar oklüzyonu olan, tandem İKA ve OSA oklüzyonu olan, BTA görüntülemesi yapılmayan ve IV rt-PA'yı takiben endovasküler müdahale uygulanan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 24 saat sonra hesaplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası 'National Institutes of Health Stroke Scale' (NIHSS) skorları, demografik bilgileri, geçmiş tıbbi bilgileri ve semptom-tedavi arasında geçen süreleri değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, tedavi sonrası 3. ayda hastaların 'the modified Rankin Scale' (mRS) skorları hesaplanmış, mRS 0-1 'çok iyi sonlanım', mRS 0-2 'iyi sonlanım', mRS 3-6 ise 'kötü sonlanım' olarak belirlenmiştir.

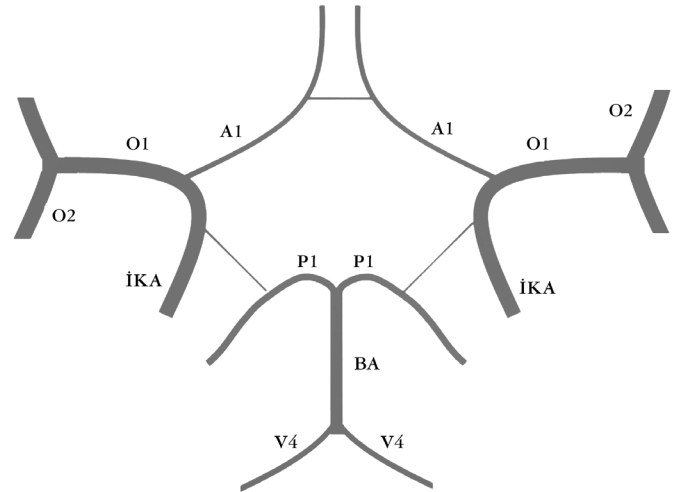
Etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol numarası: 80558721/G-267).

## İstatistiksel Analiz

İzole OSA oklüzyonu olan ve herhangi bir büyük damar oklüzyonu olmayan, IV rt-PA verilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası özellikleri analiz edilmiştir. Sürekli veriler anlamlılık ve medyan, kategorik veriler ise yüzde olarak verilmiştir. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır.

## Bulgular

Akut iskemik inme tanısı ile IV rt-PA uygulanan ve tedavi öncesi BTA görüntülemesi yapılan toplam 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 28'inde (%40,6) izole OSA oklüzyonu mevcuttu. Bunların 24'ünde oklüzyon OSA O1 segmenti, 4'ünde O2 segmentinde idi. Genel olarak 40 hastada (%58) çok iyi sonlanım, 46 hastada (%66,7) iyi sonlanım gözlenirken, 23 hastada (%33,3) kötü sonlanım gözlemlendi. Mortalite ise 6 hastada (%8,7) gözlemlendi (Tablo 1).



**Şekil 1.** Büyük damar oklüzyon alanları

İKA: Internal karotis arter, A1: Anterior serebral arter ilk segmenti, O1 ve O2: Orta serebral arter ilk ve ikinci segmenti, P1: Posterior serebral arter ilk segmenti, BA: Baziller arter, V4: Vertebral arter son segmenti

**Tablo 1.** Hastaların genel olarak intravenöz rekombinant doku-plazminojen aktivatörü öncesi ve sonrası özellikleri

Özellikler	n=69
Büyük damar oklüzyonu, n (%)	28 (40,6)
OSA O1	24 (34,8)
OSA O2	4 (5,8)
Çok iyi sonlanım (mRS 0-1), n (%)	40 (58)
İyi sonlanım (mRS 0-2), n (%)	46 (66,7)
Kötü sonlanım (mRS 3-6), n (%)	23 (33,3)
Mortalite, n (%)	6 (8,7)

OSA: Orta serebral arter, O1 ve O2: Orta serebral arter ilk ve ikinci segmenti, mRS: Modified Rankin Scale

İzole OSA oklüzyonu olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası özellikleri değerlendirildiğinde hastaların başvuru NIHSS skoru medyan değeri 12,5 iken, 24 saat sonraki NIHSS skoru medyan değeri 6 idi. Yine tedavi sonrası 24. saatte hastaların %46,4'ünde NIHSS skorunda  $\geq 4$  iyileşme gözlenirken, %25'inde  $\geq 8$  iyileşme gözlandı. Tedavinin 3. ayında hastaların %46,4'ünde çok iyi sonlanım, %57,1'inde iyi sonlanım ile karşılaşıldı, %42,9'unda ise kötü sonlanım ile karşılaşıldı. Mortalite oranı %10,7 idi. İzole OSA oklüzyonu olan hastaların diğer demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Herhangi bir büyük damar oklüzyonu olmayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların başvuru NIHSS skoru medyan değeri 9 iken, 24. saatteki NIHSS skoru medyan değeri 3 idi. Yirmi dört saat sonra NIHSS skorunda  $\geq 4$  iyileşme hastaların %73,2'sinde,  $\geq 8$  iyileşme ise %34,1'inde gözlandı. Bu hastalar arasında tedavinin 3. ayında çok iyi sonlanım oranı %65,9, iyi sonlanım oranı %73,2, kötü sonlanım oranı %26,6 ve mortalite oranı %7,3 idi. Büyük damar oklüzyonu olmayan hastaların diğer demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

## Tartışma

IV rt-PA'nın, akut iskemik inme hastalarının klinik sonuçlarını iyileştirdiği bilinmektedir (1,2). Ancak büyük damar

oklüzyonunda rekanalizasyon oranlarının daha düşük, sonlanımın daha kötü olduğu düşünülmektedir (12,13). Bu sebeple oklüzyonun ve tedavi yanıtlarının ortaya konması endovasküler tedavi seçeneklerinin tercihi açısından da önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda tek başına IV rt-PA uygulanan hasta grubunda ilk 4,5 saat içerisinde çekilen BTA'da izole OSA oklüzyonu oranı %40,6 olarak saptanmıştır. Benzer sayıda hastayı kapsayan, yine BTA kullanılarak değerlendirme yapılan başka bir çalışmada büyük damar oklüzyonu oranı %52,1 olarak bulunmuştur. Fakat bu çalışmada ilk 8 saat içerisinde başvuran hastalar büyük damar oklüzyonu açısından değerlendirilmiş olup, inmenin daha erken saatlerinde yapıldığında bu oran düşmüştür (14). Ayrıca hem bu çalışmada hem de bizim çalışmamızda en sık etkilenen damar alanı OSA O1 segmentidir. Fakat bizim çalışmamızda özellikle BA, terminal İKA ya da tandem İKA ve OSA gibi izole OSA oklüzyonu dışında oklüzyonu olan hastalar IV rt-PA sonrası ya da tek başına endovasküler tedavi uygulanması sebebi ile çalışmadan çıkarılmış ve bu da bu oranın normalden fazla çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Tedavi yanıtlarına bakıldığında önceki çalışmalarda ilk 4,5 saat içerisinde IV rt-PA alan hastalarda iyi sonlanım oranı %52,4 saptanmıştır (2). Burada iyi sonlanım olarak tanımlanan mRS skorunun 0-1 olmasıdır. Bizim çalışmamızda genel olarak sonlanımlara bakıldığında bu oran (mRS 0-1) %58 olarak bulunmuştur. Aynı ayrı izole OSA oklüzyonu olan ve herhangi

Tablo 2. İzole orta serebral arter oklüzyonu olan hastaların intravenöz rekombinant doku-plazminojen aktivatörü öncesi ve sonrası özellikleri

Özellikler	n=28
Erkek, n (%)	12 (42,9)
Yaş, anlamlılık (SD)	65,4 (12,5)
Semptom-tedaviye başlama zamanı (dakika), anlamlılık (SD)	178,1 (64,1)
Başvuru NIHSS skoru, medyan (IQR)	12,5 (6)
24. saat NIHSS skoru, medyan (IQR)	6 (13)
24 saat sonra NIHSS $\geq 4$ iyileşme, n (%)	13 (46,4)
24 saat sonra NIHSS $\geq 8$ iyileşme, n (%)	7 (25)
Vasküler risk faktörleri, n (%)	
Hipertansiyon	20 (71,4)
Diabetes mellitus	7 (25)
Hiperlipidemi	10 (35,7)
Atriyal fibrilasyon	8 (28,6)
Önceki inme	3 (10,7)
Sigara	7 (25)
Çok iyi sonlanım (mRS 0-1), n (%)	13 (46,4)
İyi sonlanım (mRS 0-2), n (%)	16 (57,1)
Kötü sonlanım (mRS 3-6), n (%)	12 (42,9)
Mortalite, n (%)	3 (10,7)

SD: Standart deviasyon, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası 'National Institutes of Health Stroke Scale, IQR: Çeyrekler arası aralık, mRS: Modifiye Rankin Scale

Tablo 3. Büyük damar oklüzyonu olmayan hastaların intravenöz rekombinant doku-plazminojen aktivatörü öncesi ve sonrası özellikleri

Özellikler	n=41
Erkek, n (%)	25 (61)
Yaş, anlamlılık (SD)	60,5 (10,9)
Semptom-tedaviye başlama zamanı (dakika), anlamlılık (SD)	163 (53,9)
Başvuru NIHSS skoru, medyan (IQR)	9 (7)
24. saat NIHSS skoru, medyan (IQR)	3 (8)
24 saat sonra NIHSS $\geq 4$ iyileşme, n (%)	30 (73,2)
24 saat sonra NIHSS $\geq 8$ iyileşme, n (%)	14 (34,1)
Vasküler risk faktörleri, n (%)	
Hipertansiyon	22 (53,7)
Diabetes mellitus	9 (22)
Hiperlipidemi	10 (24,4)
Atriyal fibrilasyon	9 (22)
Önceki inme	4 (9,8)
Sigara	16 (39)
Çok iyi sonlanım (mRS 0-1), n (%)	27 (65,9)
İyi sonlanım (mRS 0-2), n (%)	30 (73,2)
Kötü sonlanım (mRS 3-6), n (%)	11 (26,8)
Mortalite, n (%)	3 (7,3)

NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası 'National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: Modifiye Rankin Scale, SD: Standart deviasyon, IQR: Çeyrekler arası aralık

bir büyük damar oklüzyonu olmayan hastaların sonlanımlarına bakıldığında ise bu oran, izole OSA grubunda %46,4 iken, büyük damar oklüzyonu olmayan hasta grubunda %65,9'dur. Yine kötü sonlanım oranı, izole OSA grubunda diğer gruba göre daha fazladır. 'STOP Stroke' çalışmasında BTA'da saptanan büyük damar oklüzyonu kötü sonlanım için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur (15). Aynı çalışmada NIHSS skoru  $\geq 10$  olan ve ön dolaşıma ait OSA ya da İKA terminalinde oklüzyonu olan hastalarda kötü sonlanım 12 kat daha fazladır. Burada kötü sonlanımın sebebi pıhtı yükünün daha fazla olması ve oklüzyonun daha proksimalde olması gibi görünmektedir (7). Ayrıca başka bir çalışmada büyük damar oklüzyonu olan akut inme hastalarında IV rt-PA uygulandığında başarılı rekanalizasyon oranı sadece %21 olarak bulunmuştur (12). Yine de devam eden kollateral dolaşım rekanalizasyon sağlanamamasına rağmen iyi sonlanıma öncülük edebilir. Bu da çalışmamızda büyük damar oklüzyonu olan hastalarda sonlanımın bu oranlardan daha iyi olması ile ilişkili olabilir (16).

Son yıllarda büyük damar oklüzyonu olan akut inmede IV rt-PA'ya ek olarak uygulanan endovasküler tedavinin yararlı etkileri gösterilmiştir. MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA gibi çeşitli çalışmalarda kombine tedavinin daha iyi rekanalizasyon oranları ve daha iyi sonlanımlar sağladığı ortaya konmuştur (17,18,19,20). Bu yüzden endovasküler tedavi için uygun olabilecek hastaların en erken şekilde tanınıp tedavi şeklinin belirlenmesi ya da eğer imkan dahilinde ise ilgili merkeze hastanın hızlıca nakli kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte IV rt-PA şansının da elden kaçırılmaması önemlidir ki mevcut rehberlere göre klinisyen IV rt-PA uygulamasında zaman kaybını önlemek için elinden gelenin en iyisini yapmalıdır (21). Büyük damar oklüzyonunun hızlıca tespit edilmesi klinisyene bu anlamda kolaylık sağlayabilir ve bu amaçla BTA; akut inmede giderek kullanımı artan güvenilir ve hızlı uygulanabilir bir tetkik gibi görünmektedir (14,15,22). Ayrıca intrakraniyal büyük damar oklüzyonu olan akut inmede endovasküler yaklaşımları inceleyen çalışmalar büyük damar oklüzyonunu teyit eden non-invaziv görüntüleme tetkikleri ile birlikte NIHSS skorunun  $\geq 8$  olmasını dahil etme kriteri olarak kullanılmaktadırlar ki NIHSS skoru büyük damar oklüzyonunun varlığı ile güçlü bir ilişki içindedir (23,24,25,26). Bizim verilerimize göre de başvuru sırasında inme ciddiyetini gösteren NIHSS skorları büyük damar oklüzyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksektir. Tüm bunların yanında sonuçlarımıza göre, endovasküler tedavi seçeneklerinin uygulandığı merkezlerin kısıtlı olduğu da göz önünde bulundurulursa, IV rt-PA sağladığı %46,4 çok iyi sonlanım ve %57,1 iyi sonlanım oranı ile özellikle izole OSA oklüzyonu ile gelen akut inmede iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif ve non-randomize doğası en önemli kısıtlamalarındandır. Ayrıca tek merkezli olup göreceli olarak küçük bir kohortta sahiptir. Çok merkezli, daha geniş popülasyonlu, prospektif randomize çalışmalar ile daha kesin sonuçlara ulaşılabilir. Ek olarak, BA, terminal İKA ya da tandem İKA ve OSA gibi tüm büyük damar oklüzyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilirse, IV rt-PA'nın etkinliği açısından sonuçlar daha farklı çıkabilir. Yine de tüm bunlara rağmen, sonuçlarımız daha geniş çalışmaların sonuçları ile benzerdir.

## Sonuç

Her ne kadar akut iskemik inmede izole OSA oklüzyonu varlığında IV rt-PA'nın etkinliği daha düşük olsa da, sağladığı iyi sonlanım oranları ile endovasküler tedavi seçenekleri dışında en iyi tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir ve özellikle diğer seçeneklerin uygulanmadığı durumlarda uygun hastalarda klinisyen tarafından vakit kaybetmeksizin uygulanmalıdır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol numarası: 80558721/G-267).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Ö.Ö., E.S.E., Konsept: A.Ö.Ö., E.S.E., Dizayn: A.Ö.Ö., E.S.E., Veri Toplama veya İşleme: E.S.E., Analiz veya Yorumlama: E.S.E., Literatür Arama: A.Ö.Ö., E.S.E., Yazan: E.S.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
3. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neuro Sci* 1989;91:311-321.
4. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78-86.
5. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, Gonzalez G, Schaefer PW, Dillon WP, Koroshetz WJ, Furie KL. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke* 2009;40:3834-3840.
6. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV; CLOTBUST Investigators. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38:948-954.
7. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, Martin M, Symons SP, Fox AJ, Aviv RI. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:525-531.
8. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, Caplan LR, Schlaug G. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2002;33:2066-2071.
9. González RG, Lev MH, Goldmacher GV, Smith WS, Payabvash S, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Camargo EC, Dillon WP, Furie KL. Improved outcome prediction using CT angiography in addition to standard ischemic stroke assessment: results from the STOPStroke study. *PLoS One* 2012;7:e30352.



10. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.
11. Matias-Guiu JA, López-Ibor L. Endovascular treatment for acute ischemic stroke: in search of evidence. *Neurologia* 2014;29:65-67.
12. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41:2254-2258.
13. Smith WS, Tsao JW, Billings ME, Johnston SC, Hemphill JC, Bonovich DC, Dillon WP. Prognostic significance of angiographically confirmed large vessel intracranial occlusion in patients presenting with acute brain ischemia. *Neurocrit Care* 2006;4:14-17.
14. Matias-Guiu JA, Serna-Candel C, Espejo-Domínguez JM, Fernández-Matarrubia M, Simal P, Matias-Guiu J. Large artery occlusion diagnosed by computed tomography angiography in acute ischaemic stroke: frequency, predictive factors, and safety. *Neurologia* 2014;29:261-266.
15. González RG, Lev MH, Goldmacher GV, Smith WS, Payabvash S, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Camargo EC, Dillon WP, Furie KL. Improved outcome prediction using CT angiography in addition to standard ischemic stroke assessment: results from the STOPStroke study. *PLoS One* 2012;7:e30352.
16. Zhu W, Churilov L, Campbell BC, Lin M, Liu X, Davis SM, Yan B. Does large vessel occlusion affect clinical outcome in stroke with mild neurologic deficits after intravenous thrombolysis? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2888-2893.
17. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Waldervee MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
18. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
19. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
20. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
21. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-3035.
22. Verro P, Tanenbaum LN, Borden NM, Sen S, Eshkar N. CT angiography in acute ischemic stroke: preliminary results. *Stroke* 2002;33:276-278.
23. Mokin M, Masud MW, Dumont TM, Ahmad G, Kass-Hout T, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI. Outcomes in patients with acute ischemic stroke from proximal intracranial vessel occlusion and NIHSS score below 8. *J Neurointerv Surg* 2014;6:413-417.
24. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono ML, Gralla J, Jung S, El-Koussy M, Lüdi R, Yan X, Arnold M, Ozdoba C, Mordasini P, Fischer U. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:1153-1157.
25. Cooray C, Fekete K, Mikulik R, Lees KR, Wahlgren N, Ahmed N. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis. *Int J Stroke* 2015;10:822-829.
26. Vanacker P, Heldner MR, Amiguet M, Faouzi M, Cras P, Ntaios G, Arnold M, Mattle HP, Gralla J, Fischer U, Michel P. Prediction of Large Vessel Occlusions in Acute Stroke: National Institute of Health Stroke Scale Is Hard to Beat. *Crit Care Med* 2016;44:336-343.