

TRATTAMENTO DELLO STROKE CON IMAGING PRECOCE E RIVASCOLARIZZAZIONE. QUANDO ESSERE AGGRESSIVI?

D. Toni, A. Pieroni

**Unità di Trattamento Neurovascolare, Policlinico Umberto I, Roma.
Dipartimento di Neurologia e Psichiatria,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma.**

Le neuroimmagini rappresentano uno step indispensabile nel trattamento dell'ictus acuto, a partire dalla determinazione della natura ischemica o emorragica dello stesso. Nel caso dell'ictus ischemico, il riscontro di segni precoci alla Tomografia Computerizzata (TC) encefalo (spianamento dei solchi cerebrali, ipodensità del parenchima superiore ai 2/3 dell'emisfero interessato, iperdensità dell'arteria cerebrale media omolaterale) può essere espressione di gravità ed estensione del danno, correlata al rischio di trasformazione emorragica in seguito a trattamento trombolitico. Un tentativo di quantificare l'entità dei segni precoci alla TC encefalo basale è stato ottenuto con il punteggio ASPECTS (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score), nel quale ad un punteggio totale di 10, viene sottratto un punto per ciascun segno di ischemia precoce rilevato nel territorio dell'arteria cerebrale media. Pertanto, a punteggi più bassi è associato un maggior rischio emorragico legato al trattamento trombolitico^{1,2}. La determinazione dell'area ischemica e/o dell'area di ipoperfusione, eventualmente associata allo studio dei vasi intracranici, rende la Risonanza Magnetica (RM) uno strumento di diagnosi indispensabile nei casi dubbi e nei casi di ictus al risveglio, dove l'epoca di esordio dei sintomi non è determinabile. L'importanza delle neuroimmagini avanzate nel trattamento dell'ictus ischemico in fase acuta ha tuttavia la sua maggiore espressione nella scelta del trattamento più idoneo da applicare, in particolare per quanto riguarda i trattamenti endovascolari. Pazienti con controindicazioni al trattamento trombolitico endovenoso (trombolisi endovenosa, TL EV) o nei quali questa si sia rivelata inefficace, possono giovare di un trattamento endovascolare qualora le neuroimmagini documentino la stenosi o l'occlusione di rami arteriosi aggredibili mediante le moderne tecniche di trombectomia meccanica o trombolisi intra-arteriosa. L'esecuzione precoce di un imaging in grado di determinare la sede e l'entità non solo del danno ischemico, ma anche delle arterie implicate e dei circoli collaterali, risulta indispensabile in quei pazienti che possono accedere ai trattamenti endovascolari.

Utilizzo delle neuroimmagini avanzate

Tecniche di neuroimaging avanzato possono potenziare l'efficacia e la sicurezza della TL IV, in primis estendendone la finestra terapeutica e, quindi, garantendo una più accurata selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento. Studi di coorte sull'utilizzo della RM multimodale, che comprende almeno sequenze in diffusione e perfusione (Diffusion Weighted Imaging, DWI e Perfusion Weighted Imaging, PWI) e studio angiografico (angioRM), o di TC multimodale, che comprende studio di perfusione (pTC) e studio angiografico (angioTC), ne hanno evidenziato la fattibilità e sicurezza nonché il significativo contributo nel definire la presenza e l'estensione di un'eventuale area di penombra ischemica. La necessità di identificare precocemente aree di sofferenza ischemica che possano beneficiare di una precoce rivascolarizzazione, ha il suo razionale nella gestione dei pazienti che arrivano al trattamento con intervalli di tempo dall'esordio dei sintomi (Onset to Treatment Time, OTT) superiori al cut-off delle 4.5 ore stabilito per il trattamento endovenoso³ o quando non siano disponibili sufficienti notizie anamnestiche, come nel caso di ictus al risveglio. Un tessuto cerebrale potenzialmente "salvabile" è presente in più dell'80% di pazienti con ictus acuto tra le 3 e le 6 ore dall'esordio e l'efficacia della ricanalizzazione può essere fortemente influenzata dalla rapidità di intervento^{4,6}. Tuttavia, la mancanza di una standardizzazione dei criteri di acquisizione delle immagini e di definizione di "penombra ischemica" rappresenta il principale limite delle metodiche diagnostiche descritte⁷⁻¹⁰.

Lo studio DEFUSE (Diffusion and perfusion imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution) ha mostrato come le informazioni ottenibili dalla RM basale consentano una suddivisione dei pazienti in sottogruppi che possono beneficiare della TL EV fino a 6 ore dall'esordio dei sintomi, utilizzando come criteri l'estensione dell'area di restrizione della diffusione ed il profilo del mismatch DWI/PWI⁸. Nel trial EPITHET (EchoPlanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial), nel quale 101 pazienti sono stati randomizzati a trattamento con rt-PA o placebo nella finestra 3-6 ore dall'esordio dei sintomi, è emerso come, in presenza di mismatch DWI/PWI, il trattamento con rt-PA correlasse con una maggiore incidenza di riperfusione dell'area ischemica, tuttavia non risultando associato ad una minor crescita di volume della lesione finale⁷. Lo stesso studio ha dimostrato come il sito dell'occlusione arteriosa sia un forte predittore di outcome dopo TL EV. L'ostruzione di carotide interna, infatti, correlava ad una prognosi infausta, diversamente dal buon outcome mostrato dai pazienti con ostruzione di arteria cerebrale media¹¹. Una successiva analisi combinata di entrambi gli studi citati, ha messo in evidenza, infine, come nei pazienti con occlusione arteriosa pre-trattamento, la crescita di volume dell'area ischemica risultasse minore in seguito a TL EV versus placebo¹².

Neuroimaging e trattamenti endovascolari

L'importanza dell'utilizzo di neuroimaging avanzato in fase acuta, come ricordato, ha la sua massima espressione nella scelta di indirizzare il paziente ad un trattamento di tipo endovascolare. Mentre evidenze di letteratura hanno chiarito la non superiorità del trattamento endoarterioso farmacologico dell'ic-

tus acuto sulla TL EV¹³, il trattamento endovascolare meccanico, eseguito dopo trattamento endovenoso secondo i diversi approcci esistenti, ha mostrato di garantire elevati tassi di ricanalizzazione. I dati dei primi trials non hanno dimostrato una superiorità in termini di efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare primario rispetto a quello endovenoso¹³⁻¹⁵, mentre risultati di studi più recenti hanno dimostrato una netta efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare secondario, in pazienti con occlusione di Arteria Carotide Interna (ACI) intra-cranica, Arteria Cerebrale Media (ACM) o Arteria Cerebrale Anteriore (ACA)¹⁶⁻²⁰.

Pertanto, documentare con indagini di angioTC, angioRM o doppler transcranico i pazienti con eventuale occlusione nelle sedi descritte, con o senza concomitante occlusione di ACI extra-cranica, rappresenta uno step indispensabile per stabilire quali tra questi possano beneficiare del trattamento endoarterioso secondario entro 6 ore dall'esordio dell'ictus. In questi pazienti, e verosimilmente anche in quelli con occlusione di Arteria Vertebrale (AV), Basilare (AB) o Cerebrale Posteriore (ACP), l'infusione endovenosa di rt-PA deve essere portata a termine e gli stessi devono essere sottoposti quanto prima a trattamento endovascolare.

Diversi sistemi di asportazione meccanica del trombo nelle occlusioni dei grossi rami arteriosi intracerebrali, sono stati studiati entro le 8 ore in pazienti non eleggibili alla TL EV o in quelli che non ne avevano tratto beneficio, e diverse metodiche di selezione dei pazienti con imaging avanzato sono state utilizzate nei diversi trials.

Tra gli studi in aperto, non randomizzati, quelli che utilizzavano i sistemi MERCI²¹, MultiMERCi²² e PENUMBRA²³ hanno riportato alti tassi di ricanalizzazione (dal 46%²¹ all'82%²³), significativamente correlati all'esito clinico favorevole. La frequenza di complicazioni intra-procedurali e di emorragie secondarie con queste tecniche, si è assestata tra il 6%²² ed il 13%²³, con una mortalità compresa tra il 34%²² ed il 37%²³. Due trial non randomizzati hanno posto a confronto diversi devices per la trombectomia meccanica. Il trial SWIFT ha riportato un tasso di ricanalizzazione maggiore per lo stent retriever SOLITAIRE rispetto al device MERCI (61% vs 24%), correlato ad una percentuale più elevata di esito clinico favorevole (58% vs 33%)²⁴. Il trial TREVO ha confrontato i sistemi MERCI e TREVO, evidenziando tassi di ricanalizzazione maggiori per il secondo device (60% vs 86%) e, ancora una volta, maggiori percentuali di outcome favorevole correlate ai tassi di ricanalizzazione (40% con TREVO vs 22% con MERCI)²⁵.

Ma i primi studi randomizzati controllati di efficacia e sicurezza del trattamento meccanico vs il gold standard della TL EV vengono pubblicati nel 2013. Nel trial SYNTHESIS Expansion sono stati randomizzati 362 pazienti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi a trattamento endoarterioso (farmacologico con t-PA, meccanico o una combinazione dei due approcci) o TL EV con rt-PA. Il disegno dello studio non prevedeva una stratificazione dei pazienti nei due bracci, essendo il solo criterio di inclusione radiologico la TC senza MDC che potesse escludere emorragie, ipodensità precoce o stroke mimics²⁶. Lo studio non ha mostrato differenze significative per esito clinico favorevole a 3 mesi, che è stato ottenuto nel 30.4% dei pazienti sottoposti a trattamento endoarterioso e nel 34.8% di quelli trattati con IVT (O.R. aggiustato per età, sesso, gravità dell'ictus, presenza di fibrillazione

atriale all'ingresso di 0.71, IC 95% 0.44 - 1.14 $p=0.16$). Anche i tassi di emorragia intracranica sintomatica (symptomatic IntraCranial Haemorrhage, sICH) a 7 giorni, fatale o non fatale, sono risultati simili nei due gruppi di trattamento (6%)¹³.

Il trial IMS III, interrotto prematuramente al raggiungimento di 656 pazienti arruolati, ha randomizzato i pazienti a trattamento di tipo bridging (passaggio al trattamento endoarterioso in pazienti che avevano iniziato la TL EV con t-PA entro 3 ore dall'esordio dei sintomi) o al solo trattamento endovenoso (rapporto 2:1). Anche in questo caso, i criteri di inclusione radiologici si basavano sull'assenza alla TC senza MDC, di una chiara ipodensità precoce e/o di un punteggio ASPECTS inferiore o uguale a 4, nonché di segni di sanguinamento²⁷. L'analisi intermedia ha mostrato un outcome favorevole a 3 mesi nel 40.8% dei pazienti nel braccio bridging e nel 38.7% di quelli nel braccio TL EV. Differenze significative di esito clinico, mortalità a 3 mesi o tasso di incidenza di sICH non sono emerse neanche analizzando sottogruppi di pazienti per punteggio NIHSS basale (8-19 o ≥ 20)¹⁴.

Il trial MR RESCUE ha randomizzato 118 pazienti con ictus ischemico ed occlusione di una grossa arteria del circolo anteriore, a trattamento standard o embolectomia meccanica con device MERCI o PENUMBRA, entro 8 ore dall'esordio dei sintomi. In questo caso, la randomizzazione è stata stratificata grazie alla TC o alla RM eseguita prima del trattamento, in base alla presenza di un quadro di "penombra ischemica favorevole" (piccolo core infartuale e sostanziale quantità di tessuto cerebrale salvabile; 58% dei pazienti), o "sfavorevole" (core infartuale esteso o penombra piccola o assente; 42% dei pazienti). Questi ultimi hanno presentato l'esito clinico peggiore in entrambi i bracci di trattamento. Fra i pazienti con penombra non vi sono state differenze nei due bracci di trattamento per esito clinico favorevole (Embolectomy 14% vs Standard Care 23%), mortalità a 3 mesi (18% vs 21%) ed incidenza di sICH (9% vs 6%) e nessuna interazione fra il pattern di neuroimmagini pre-trattamento ed il trattamento ricevuto è stata dimostrata analizzando la mRS a 3 mesi ($p=0.14$)¹⁵.

Pertanto, pur dimostrando la sicurezza del trattamento endoarterioso, i trial descritti non hanno permesso di affermare la superiorità sul trattamento fibrinolitico sistemico. Tra i limiti degli studi descritti, uno dei più significativi è stato certamente l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e ricanalizzazione, mediamente troppo lungo. Almeno il 50% delle ricanalizzazioni ottenute è risultato "inutile", non portando perciò ad un esito clinico favorevole²⁸. Inoltre, come emerso dal trial MR RESCUE appena commentato, la selezione dei pazienti in base ad un pattern di penombra ischemica favorevole o sfavorevole alle neuroimmagini, non è risultata efficace né per trattamento endovenoso né endovascolare.

La recente pubblicazione di 5 nuovi trial sulla sicurezza ed efficacia del trattamento intra-arterioso ha invece portato ad una maggiore chiarezza sull'argomento. Nel trial MR CLEAN sono stati inclusi 500 pazienti con ictus ischemico, randomizzati a trattamento endovascolare (233) o a trattamento standard (267), 445 dopo un iniziale trattamento endovenoso, 55 non trattati con TL EV per controindicazioni a questa o perché giunti oltre il termine delle 4.5 ore. Tra i principali criteri di inclusione, oltre all'assenza di sanguinamenti alle neuroimmagini basali (TC o RM), la possibilità di iniziare il tratta-

mento intra-arterioso entro 6 ore dall'esordio dei sintomi ed un punteggio alla scala NIHSS ≥ 2 , c'era la presenza di occlusione di un grosso vaso arterioso del circolo anteriore (ACI distale, ACM nel tratto M1 o M2, o ACA nel tratto A1 o A2) documentata con angio-TC, angio-RM o angiografia digitale. La presenza di una concomitante occlusione o dissecazione dell'ACI nel tratto extracranico, veniva considerata come criterio di inclusione in base al giudizio dello sperimentatore. Il trial ha dimostrato un esito clinico a 3 mesi più favorevole nei pazienti sottoposti a trattamento intra-arterioso (all'analisi ordinale, O.R. aggiustato 1.67; CI 95% 1.21-2.30; alla dicotomizzazione mRS 0-2, 32.6% vs 19.1%, O.R. aggiustato 2.16; CI 95% 1.39 - 3.38), efficacia confermata anche alle analisi di sottogruppi di pazienti più anziani e più gravi. L'incidenza di sICH è stata sovrapponibile nei due gruppi (6% nel gruppo trattamento e 5.2% nel gruppo controllo). Tra i limiti dello studio va segnalato che 37 dei 233 pazienti randomizzati a trattamento endoarterioso non sono stati trattati, perlopiù a causa di miglioramento clinico o per l'assenza di un trombo visibile all'angiografia digitale¹⁶.

Il secondo studio, l'ESCAPE, interrotto anticipatamente a seguito di un'analisi intermedia risultata positiva, ha randomizzato a trattamento standard, o a trattamento standard più trattamento endovascolare, 316 pazienti. Il trattamento, perlopiù con stent-retrievers di nuova generazione, è stato eseguito entro 12 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione intracranica prossimale della ACM con o senza occlusione dell'ACI, un punteggio NIHSS basale >5 , la presenza di un circolo collaterale di grado moderato/buono (definito come la presenza del riempimento di almeno il 50% del circolo piale nel territorio dell'ACM, diagnosticato mediante angioTC) ed un punteggio ASPECT >5 . I partecipanti allo studio sono stati selezionati mediante esame TC ed angioTC, possibilmente multifase nella quale, alla prima scansione convenzionale (dall'arco aortico al vertice), ne seguono rapidamente altre due, più brevi (dal basicranio al vertice), che esplorano la fase venosa intermedia e tardiva. La TC multifase risulta meno sensibile ai movimenti del paziente, richiede dosi inferiori di mezzo di contrasto rispetto alla TC perfusionale convenzionale e consente una rapida determinazione del grado di collateralizzazione nel territorio ipoperfuso²⁹. L'utilizzo della RM è stato invece scoraggiato. La TL EV con rt-PA è stata eseguita entro 4.5 ore dall'esordio, prima della randomizzazione, nel 79% dei controlli e nel 73% dei pazienti sottoposti a trombectomia. Il trattamento endovascolare precoce si è dimostrato efficace nel determinare un outcome favorevole a 3 mesi (53.0% del gruppo trattamento, 29.3% del gruppo controllo; O.R. aggiustato 1.7, CI 95% 1.2-2.2) e nella riduzione della mortalità (10.4% contro 19.0% nel gruppo controllo, $p = 0.04$). La trasformazione emorragica sintomatica è stata descritta nel 3.6% dei pazienti del gruppo intervento, contro il 2.7% del gruppo controllo (O.R. aggiustato 1.2, CI 95% 0.3-4.6). Tali risultati sono stati confermati anche all'analisi di sottogruppi basate su età, sesso, punteggio basale NIHSS, sede dell'occlusione, punteggio basale ASPECT e precedente trattamento con IVT¹⁷.

Il trial EXTEND-IA, interrotto anticipatamente al raggiungimento di 70 randomizzazioni, ha arruolato pazienti con ictus entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed occlusione di carotide interna intracranica o tratto prossimale di ACM all'angioTC, a completare il trattamento endovenoso con rt-PA o effettuare trombectomia meccanica secondaria. In aggiunta, la pTC è stata utilizza-

ta per evidenziare la presenza di tessuto cerebrale potenzialmente salvabile, identificando i pazienti con “core” ischemico limitato e significativo mismatch perfusionale (utilizzando il software RAPID®^{30,31}). Il trattamento endovascolare con lo stent-retriever SOLITAIRE FR è stato iniziato entro 6 ore e completato entro 8 ore (35 pazienti, solo 27 trattati). Lo studio ha mostrato, nella totalità dei casi trattati, una riperfusione precoce del tessuto ischemico a 24 ore (O.R. aggiustato 4.7, CI 95% 2.5-9.0; $p < 0.001$), ed una riduzione del punteggio NIHSS ≥ 8 punti o punteggio NIHSS 0-1 a 3 giorni nell’80% dei casi trattati contro il 37% dei controlli (O.R. aggiustato 6.0, CI 95% 2.0-18; $p < 0.002$). Un outcome favorevole a 3 mesi è stato raggiunto dal 71% dei pazienti trombectomizzati e dal 40% dei controlli (O.R. aggiustato 4.2; CI 95% 1.4-12, $p < 0.01$), con una mortalità del 9% e 20% rispettivamente (O.R. aggiustato 0.45, CI 95% 0.1-2.1). In entrambi i gruppi, l’incidenza di sICH è stata del 6%¹⁸.

Nel trial SWIFT PRIME i pazienti sono stati randomizzati dopo o durante TL EV, a trombectomia meccanica con stent-retriever entro 6 ore dall’esordio dell’ictus o trattamento standard. Il criterio radiologico, mediante CT con sequenze angiografiche o MR con angioMR, prevedeva un’occlusione intracranica prossimale di circolo anteriore e punteggio ASPECT > 6 , mentre il criterio clinico prevedeva un punteggio NIHSS basale ≥ 8 e < 30 . L’iniziale 30% di pazienti è stato randomizzato con una strategia “target mismatch” utilizzando CT o MR multimodale, definendo la presenza di un core ischemico limitato con significativo mismatch (anche in questo caso utilizzando il software RAPID®)³². Interrotto prematuramente a seguito dell’analisi intermedia su 196 pazienti, il trial ha dimostrato una netta riduzione della disabilità a 90 giorni nell’intero range di punteggi della scala mRS ($p < 0.001$) nei pazienti trattati. Un outcome favorevole a 3 mesi è stato raggiunto dal 60% dei pazienti trattati contro il 35% dei pazienti controllo (O.R. 1.70; CI 95% 1.23-2.33, $p < 0.001$) senza differenze significative né in termini di mortalità né di incidenza di sICH, risultati confermati anche dell’analisi dei sottogruppi per età, sesso, punteggio basale NIHSS e sede dell’occlusione¹⁹.

Infine, il REVASCAT ha randomizzato 206 pazienti con occlusione intracranica prossimale di circolo anteriore (ACI distale o T carotideo e/o ACM tratto M1), punteggio NIHSS basale ≥ 6 e punteggio ASPECT ≥ 7 alla TC multimodale o ≥ 6 alla DW MR, a ricevere terapia medica e terapia endovascolare o solo terapia medica. La presenza di occlusione omolaterale di ACI extracranica non era considerata anche in questo caso fattore di esclusione dal trial. In tutti i pazienti il t-PA e.v. non aveva portato ad una rivascolarizzazione o era controindicato. Anche questo trial è stato interrotto prematuramente alla luce di una riduzione della gravità della disabilità in tutto il range di punteggi della scala mRS (O.R. aggiustato per miglioramento di 1 punto: 1.7; 95% CI 1.05-2.8) nel gruppo trattamento. A 3 mesi, il punteggio mRS 0-2 è stato riportato nel 43.7% dei trattati e nel 28.2% dei pazienti controllo (O.R. 2.1, 95% CI 1.1-4.0). Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative per gli outcome mortalità e sICH²⁰.

Pertanto, nel complesso, emerge da questi studi una consistente efficacia e sicurezza della trombectomia meccanica, perlopiù effettuata dopo aver completato il trattamento endovenoso, secondo il modello RESCUE. In particolare, nei trial ESCAPE¹⁷ ed EXTEND-IA¹⁸ e parzialmente nel trial SWIFT PRIME¹⁹, sono state adottate procedure diagnostiche avanzate per escludere dalla rando-

mizzazione pazienti con estesi core ischemici. Infine, è stata randomizzata solo un'esigua ed ultraselezionata percentuale dei pazienti ricoverati per ictus acuto presso i centri di trattamento, rendendo i risultati dei trials non applicabili alla popolazione generale. La limitata disponibilità ed applicabilità delle metodiche utilizzate e la non standardizzazione del campione studiato, non permette di consigliare l'adozione sistematica di tali procedure, prima di avere effettuato ulteriori e più convincenti analisi.

Conclusioni

Nonostante in base alle evidenze emerse dai trial descritti non sia da raccomandare l'uso routinario di RM o TC multimodale per la selezione di pazienti da sottoporre a TL EV entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, si comprende come le neuroimmagini avanzate siano di ausilio nella fase acuta per selezionare pazienti che possano giovare del trattamento endovenoso dopo le 4.5 ore, o di trattamenti endoarteriosi anche dopo le 6 ore, e naturalmente, nel contesto dei trials^{33,34}.

La selezione dei pazienti da sottoporre ad indagini per la ricerca di eventuali occlusioni arteriose può essere guidata dalla gravità clinica, utilizzando come cut-off un punteggio alla scala NIHSS ≥ 9 se entro 3 ore dall'esordio dei sintomi^{35,36} e ≥ 7 se fra le 3 e le 6 ore dall'esordio dell'ictus³⁵. Il trattamento endovascolare come modalità rescue dopo la TL EV, è quindi indicato nei casi in cui le neuroimmagini documentino l'occlusione di un'arteria intracranica (in particolare, occlusione prossimale di circolo anteriore ma anche ACP tratto P1, arteria basilare ed arteria vertebrale dominante), con o senza la concomitante occlusione del tratto arterioso extracranico (ACI o arteria vertebrale, documentate da indagini EcoDoppler o AngioTC o AngioRM). L'opzione endoarteriosa primaria rimane invece indicata in presenza di criteri di esclusione dalla TL EV, in particolare l'esordio dei sintomi oltre le 4.5 ore, che ne rappresenta una delle condizioni più frequenti. In questi casi, l'opzione endoarteriosa andrebbe realizzata preferibilmente entro un massimo di 6 ore, potendo tuttavia, la presenza di mismatch alla RM DWI-PWI o alla pTC guidare la scelta terapeutica qualora si preveda che i tempi d'inizio della procedura siano superiori alle 5 ore dall'esordio dei sintomi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet Lond Engl* 2000 May 13; 355(9216):1670-74
- 2) Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke* 2009 Oct; 4(5):354-364
- 3) Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke J Cereb Circ* 2003 Feb; 34(2):575-583

- 4) *Röther J, Schellinger PD, Gass A, et al.* Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke J Cereb Circ* 2002 Oct; 33(10):2438-45
- 5) *Schellinger PD, Fiebich JB, Jansen O, et al.* Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001 Apr; 49(4):460-469
- 6) *Parsons MW, Barber PA, Chalk J, et al.* Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002 Jan; 51(1):28-37
- 7) *Davis SM, Donnann GA, Parsons MW, et al.* Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008 Apr; 7(4):299-309
- 8) *Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al.* Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006 Nov; 60(5):508-517
- 9) *Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J.* Maps of Time to Maximum and Time to Peak for Mismatch Definition in Clinical Stroke Studies Validated With Positron Emission Tomography. *Stroke* 2010 Dec 1; 41(12):2817-21
- 10) *Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, et al.* Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ* 2012 Oct; 43(10):2648-53
- 11) *De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, et al.* The Benefits of Intravenous Thrombolysis Relate to the Site of Baseline Arterial Occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke* 2010 Feb 1; 41(2):295-299
- 12) *De Silva DA, Churilov L, Olivot J-M, et al.* Greater effect of stroke thrombolysis in the presence of arterial obstruction. *Ann Neurol* 2011 Oct; 70(4):601-605
- 13) *Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al.* Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013 Mar 7; 368(10):904-913
- 14) *Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al.* Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 2013 Mar 7; 368(10):893-903
- 15) *Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al.* A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013 Mar 7; 368(10):914-923
- 16) *Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al.* A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015 Jan; 372(1):11-20
- 17) *Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.* Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015 Mar 12; 372(11):1019-30
- 18) *Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al.* Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12; 372(11):1009-18
- 19) *Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al.* Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015 Jun 11; 372(24):2285-95
- 20) *Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015 Jun 11; 372(24):2296-2306
- 21) *Smith WS, Sung G, Starkman S, et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke J Cereb Circ* 2005 Jul; 36(7):1432-38
- 22) *Smith WS, Sung G, Saver J, et al.* Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* 2008 Apr 1; 39(4):1205-12
- 23) *The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators.* The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for

- Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke* 2009 Aug 1; 40(8):2761-68
- 24) *Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Oct; 380(9849):1241-49
 - 25) *Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012 Oct; 380(9849):1231-40
 - 26) *Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, on behalf of the SYNTHESIS Expansion investigators.* SYNTHESIS Expansion: design of a nonprofit, pragmatic, randomized, controlled trial on the best fast-track endovascular treatment vs. standard intravenous alteplase for acute ischemic stroke: Protocols. *Int J Stroke* 2011 Jun; 6(3):259-265
 - 27) *Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al.* Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke* 2008 May; 3(2):130-137
 - 28) *Molina CA.* Futile Recanalization in Mechanical Embolectomy Trials: A Call to Improve Selection of Patients for Revascularization. *Stroke* 2010 May 1; 41(5):842-843
 - 29) *Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, et al.* Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology* 2015 May; 275(2):510-520
 - 30) *Campbell BCV, Yassi N, Ma H, et al.* Imaging selection in ischemic stroke: feasibility of automated CT-perfusion analysis: Research. *Int J Stroke* 2015 Jan; 10(1):51-54
 - 31) *Straka M, Albers GW, Bammer R.* Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging* 2010 Nov; 32(5):1024-37
 - 32) *Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al.* Solitaire TM with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV t. *Int J Stroke* 2015 Apr; 10(3):439-448
 - 33) *Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al.* A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012 Jan; 7(1):74-80
 - 34) *European Cooperative Acute Stroke Study-4 (ECASS IV).* Available from: <http://www.gla.ac.uk/researchinstitutes/icams/strokeresearch/strokecognitionandelderlycare/strokeresearchnetwork/ecass-4extend/>
 - 35) *Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al.* National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013 Apr 1; 44(4):1153-57
 - 36) *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 Aug; 10(6):822-829