

# Wewnątrznaczyniowe leczenie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu – aktualny stan wiedzy i zagadnienia organizacyjne

Adam Kobayashi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum Interwencyjnego Leczenia Udarów Mózgu, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Postępy Kardiol Inter 2012; 8, 3 (29): 220–224

DOI: 10.5114/pwki.2012.30401

## Streszczenie

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn zgonu i najczęstszą przyczyną niesprawności u osób dorosłych. Do swoistych metod terapeutycznych o udowodnionej skuteczności należą tromboliza dożylna, kwas acetylosalicylowy i leczenie na pododdziale udarowym. Ich stosowanie łączy się z redukcją śmiertelności i zwiększeniem liczby pacjentów sprawnych po udarze. Leczenie endowaskularne jest nową, rozwijającą się metodą terapii udaru mózgu. Pozwala ono uzyskać większy odsetek pacjentów z udrożnionymi tętnicami wewnątrzczaszkowymi. W kilku niewielkich badaniach wykazano, że tromboliza dotętnicza z prourokinazą jest skuteczna w leczeniu udaru z niedrożnością dużych pni tętniczych, została ona jednak wycofana z użycia. Obecnie w leczeniu trombolitycznym najczęściej stosowany jest rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rt-PA). Mechaniczna trombektomia to obiecująca nowa metoda, charakteryzująca się wysokim odsetkiem rekanalizacji, jednak jej skuteczność nie została udowodniona w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją. Obecnie kilka badań jest w toku. Na rynku dostępnych jest kilka systemów, które już zostały dopuszczone do stosowania przez odpowiednie organy. Do najpowszechniej stosowanych należą system MERCI, Penumbra oraz Solitaire FR. Procedury te muszą być wykonywane podczas hospitalizacji na pododdziale udarowym. Konieczne jest wprowadzenie odpowiedniego systemu szkolenia w interwencjach neuroendowaskularnych w Europie na wzór systemu amerykańskiego, aby zapewnić jak najlepszą opiekę pacjentom. Istnieje również potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją, które potwierdzą skuteczność endowaskularnych metod leczenia udaru niedokrwiennego.

**Słowa kluczowe:** udar mózgu, tromboliza dotętnicza, mechaniczna rekanalizacja

## Wprowadzenie

Udar mózgu występuje u 183–349 osób na 100 000 rocznie [1]. Z tego powodu każdego roku w Polsce hospitalizuje się około 70 000 osób. Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn zgonu w populacji ogólnej oraz głównym czynnikiem powodującym trwałą niesprawność u osób dorosłych. Należy się spodziewać, że ze względu na starzenie się populacji europejskiej znaczenie udaru mózgu będzie wzrastać.

Dzięki dokonaniom ostatnich lat możliwe jest skuteczne, oparte na dowodach leczenie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Kwas acetylosalicylowy, tromboliza dożylna i opieka na oddziałach udarowych są dostępne dla prawie każdego chorego w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce [2–5]. Wymienione powyżej sposoby postępowania wiążą się z poprawą rokowania pacjentów (zmniejsze-

nem śmiertelności lub niesprawności, lub obu tych punktów końcowych ocenianych łącznie). U bardzo ograniczonej liczby pacjentów ze złośliwym zespołem tętnicy środkowej mózgu (*middle cerebral artery* – MCA) udowodniono korzystny wpływ hemikraniektomii odbarczającej, wyrażający się poprawą wskaźników przeżywalności i ograniczeniem niesprawności [6]. Mimo istotnej poprawy rokowania obecnie stosowane sposoby leczenia mogą nie być osiągalne dla każdego pacjenta. O ile opieka na oddziałach udarowych powinna być zapewniona dla prawie każdego pacjenta w krajach rozwiniętych, a kwas acetylosalicylowy jest powszechnie dostępny, o tyle tromboliza jest ograniczona przez ścisłe okno czasowe i wciąż niewystarczająco często stosowana. Poza tym, mimo wykazanych statystycznie korzystnych efektów tej metody, nie sposób za jej pomocą wyleczyć każdego pacjenta. Liczba pacjentów, któ-

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Adam Kobayashi, Centrum Interwencyjnego Leczenia Udarów Mózgu, II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Polska, tel.: +48 668 864 140, faks: +48 22 842 93 22, e-mail: akobayas@ipin.edu.pl

Praca wpłynęła: 10.09.2012, przyjęta do druku: 11.09.2012.

rych trzeba leczyć, aby uzyskać efekt u jednego (*number needed to treat*), wynosi 7 dla trombolizy podanej w ciągu 3 godzin i zwiększa się do 14 dla trombolizy podanej w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia udaru mózgu [4, 5].

### Leczenie wewnątrznaczyniowe

Niedrożność lub ciasne zwężenie tętnic mózgowych stwierdza się nawet w 70–80% przypadków udaru niedokrwiennego mózgu [7, 8]. Ponieważ brak drożności tętnicy ściśle wiąże się z gorszym rokowaniem klinicznym, istotne znaczenie ma jej udrożnienie w okresie nadostrym udaru mózgu. W ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u 24% pacjentów dochodzi do samoistnego udrożnienia tętnicy, a odsetek ten zwiększa się do 53% powyżej tego okresu. Następuje to jednak zazwyczaj za późno i z tego powodu nie obserwuje się korzyści klinicznych lub są one niewielkie. Odsetek udrożeń zwiększa się do 43% po podaniu dożylnym rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA) i do 63% po zastosowaniu trombolizy dotętnicznej. Połączenie obu dróg podania leku zwiększa skuteczność do 68%. Szansa udrożnienia tętnicy po zastosowaniu urządzeń mechanicznych może wynosić nawet 84% [9].

#### Tromboliza dotętnicza

Koncepcja trombolizy dotętnicznej została zapoczątkowana wraz z zastosowaniem prourokinazy w czasie 6 godzin od wystąpienia udaru mózgu. W badaniu PROACT (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*) wykazano istotny wzrost odsetka udrożeń (58% vs 14%,  $p = 0,02$ ) z jednoczesną tendencją do braku niesprawności (zmodyfikowana skala Rankina – mRS 0–1) w 90. dniu obserwacji (31% vs 21%,  $p = 0,72$ ) [10]. Wyniki te stanowiły punkt wyjścia do przeprowadzenia drugiego badania – PROACT II [11]. Obserwowano w nim jeszcze większe różnice odsetka udrożeń między pacjentami poddawanymi leczeniu a grupą kontrolną (66% vs 18%,  $p < 0,01$ ), czemu towarzyszył istotnie lepszy wynik kliniczny (40% vs 25%,  $p = 0,04$ ). Należy wspomnieć, że nie odnotowano różnic dotyczących ryzyka wystąpienia objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego (*symptomatic intracranial haemorrhage* – sICH) między obiema grupami. Mimo to prourokinaza nie jest już dostępna na rynku i w związku z tym stosuje się inne leki fibrynolityczne.

W niektórych krajach urokinazę stosowano rutynowo do dotętniczego leczenia trombolitycznego udaru mózgu. W badaniu MELT (*Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial*) wykazano, że dotętnicze podanie leku w udarze z MCA wiązało się z 42-procentową szansą osiągnięcia 0–1 pkt w mRS w porównaniu z 23% w grupie kontrolnej ( $p = 0,05$ ) [12].

Najczęściej stosowanym lekiem trombolitycznym podawanym dotętniczo jest rt-PA ze względu na jego dostępność oraz skuteczność udokumentowaną w badaniach nad trombolizą dożylną. Zakończono jednak tylko dwa bada-

nia z dotętniczo stosowanym rt-PA, w których lek ten podawano w ramach pojedynczej próby: IMS (*Interventional Management of Stroke*) i IMS II. Badania te miały na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności skojarzonego leczenia dożylnego dawką wstępną 0,6 mg/kg m.c. rt-PA z następczą trombolizą dotętniczną w porównaniu z samym leczeniem dożylnym rt-PA w pełnej dawce – 0,9 mg/kg m.c. [13, 14]. Grupa leczona tylko dożylnie stanowiła historyczną grupę kontrolną z badania z rt-PA – NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*). Wykazano jedynie nieznaczną tendencję do niższej śmiertelności bez istotności statystycznej. Hipoteza ta wciąż oczekuje na potwierdzenie w klinicznym badaniu z randomizacją (IMS III – wyniki są oczekiwane).

Pomimo ograniczonych dowodów tromboliza dotętnicza jest wciąż powszechnie stosowana. Ostatnio wypiera ją jednak udrożnienie mechaniczne, ale wciąż wykorzystuje się ją jako dodatek do leczenia interwencyjnego w przypadku wystąpienia *no-reflow* lub w przypadkach dystalnej niedrożności tętnicznej.

#### Rewaskularyzacja mechaniczna

Pierwszym urządzeniem przetestowanym w ramach badania z pojedynczą próbą było urządzenie MERCI [15]. Jest to narzędzie przypominające korkociąg, które musi być umieszczone dystalnie do skrzepliny. W momencie retrakcji urządzenia jego spirale wiążą skrzeplinę i umożliwiają jej sprowadzenie do cewnika balonowego. W przypadku zastosowania w ciągu pierwszych 8 godzin od początku udaru wykazano 48-procentową skuteczność udrożeń. Śmiertelność 90-dniowa wyniosła 44%, a szansa na odzyskanie samodzielności w wykonywaniu codziennych czynności – 28%. Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u 8% pacjentów. W kolejnym badaniu – Multi-MERCI, do którego włączano również pacjentów po nieskutecznej trombolizie dożylniej i w którym stosowano urządzenie nowszej generacji, wykazano większą – 57-procentową skuteczność udrożeń, która zwiększyła się do 70% po dodatkowym podaniu trombolizy dotętnicznej [16]. Śmiertelność wyniosła 34%, a szansa na odzyskanie samodzielności – 36%, co stanowiło korzystną tendencję w stosunku do pierwszego badania, mimo nieznacznego wzrostu częstości występowania sICH (10%). W obu badaniach udrożnienie było silnie związane z korzystnym wynikiem klinicznym w trakcie obserwacji. Urządzenie MERCI jako pierwsze otrzymało aprobatę Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) do stosowania w ostrym niedokrwinnym udarze mózgu.

System Penumbra, który również został już zatwierdzony przez FDA, opiera się na innych założeniach [17]. Cewnik aspiracyjny umieszcza się poniżej skrzepliny, a do jej wnętrza wprowadza się separator. Po podłączeniu ssania separator rozkawałkuje skrzeplinę, która ulega następnie aspiracji. Skuteczne udrożnienie osiągnięto aż

w 81% przypadków, mimo to śmiertelność wyniosła 33%, a szansa na samodzielne funkcjonowanie po upływie 3 miesięcy – 25%.

Stenty wewnątrzczaszkowe są stosowane od kilku lat w leczeniu wewnątrznaczyniowym tętniaków wewnątrzczaszkowych z szeroką szypułką oraz tętniaków wrzecionowatych. Ich przydatność w rewaskularyzacji mechanicznej wykazano przypadkiem podczas leczenia ostrej zakrzepicy naczyń, do której doszło w trakcie embolizacji koilem. Okazało się, że retrakcja stentu po jego częściowym rozprężeniu powyżej skrzepliny bez całkowitego uwolnienia stanowi skuteczny sposób udrażniania tętnicy. Pierwszym stentem użytym w tym celu oraz jedynym mającym aprobatę FDA do leczenia udaru niedokrwiennego mózgu jest stent Solitaire FR. Ostatnio opublikowano wyniki wieloośrodkowego badania z użyciem urządzenia Solitaire, w którym wykazano 85-procentową skuteczność udrożeń oraz zaskakująco wysoki odsetek powrotu do samodzielności po udarze (55%) [18].

W ślad za tym wprowadzono na rynek wiele nowych urządzeń, a inne znajdują się obecnie w trakcie opracowywania. Urządzenie Solitaire dało początek nowej generacji systemów do trombektomii, określanych jako *stentriever*s. Kolejną korzyścią z zastosowania tych urządzeń jest możliwość ich implantacji do naczynia, gdy tętnica ponownie zamknie się po usunięciu skrzepliny. W tym wypadku wymagane jest oczywiście włączenie podwójnego leczenia przeciwplatekowego.

Użycie wielu innych nowych urządzeń o różnych mechanizmach działania było i wciąż jest proponowane w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu.

W badaniu klinicznym z pojedynczą próbą oceniono także angioplastykę z zastosowaniem stentu wykorzystywanego do zmian miażdżycowych w naczyniach mózgowych – Wingspan [19]. Częstość skutecznych udrożeń sięga 100%, co jest zrozumiałe, gdyż pozostawienie rozprężonego stentu w tętnicy powinno zapobiec ponownemu zamknięciu naczynia po zabiegu. Po raz kolejny efekt radiologiczny nie przekłada się jednak na korzystny wynik kliniczny. Szansa uzyskania 1 lub mniejszej liczby punktów w mRS wyniosła bowiem 45%.

Dlaczego mimo skutecznego udrożnienia tętnicy efekt kliniczny nie zawsze pokrywa się oczekiwaniami? Po pierwsze, martwica mózgu następuje już na bardzo wczesnym etapie udaru, a więc mimo skutecznej reperfuzji tkanka nie może być uratowana. Im dłuższy jest czas do udrożnienia, tym mniejsza szansa na korzystny wynik kliniczny. Podczas samej procedury fragmenty skrzepliny mogą się przemieszczać do tętnic perforujących, powodując niedokrwienie struktur głębokich lub też zatorowość dystalną, co może prowadzić do wystąpienia mniejszych udarów korowych.

Urządzenia mechaniczne służące do udrożeń bywają stosowane do 8. godziny od wystąpienia udaru w przypadku krążenia przedniego i nawet do 15. godziny w przy-

padku krążenia tylnego. Mimo to należy pamiętać, że podobnie jak w trombolizie dożylną największe korzyści obserwuje się, jeśli zabieg był wykonany jak najwcześniej.

Liczba przeprowadzanych zabiegów gwałtownie się zwiększa, należy jednak pamiętać, że dotychczas nie ma twardych dowodów z badań klinicznych, które uzasadniałyby takie postępowanie. Mimo to wielu świadczeniodawców opieki zdrowotnej zdecydowało się zwracać koszt zabiegów. Z tego powodu potrzebne są kliniczne badania z randomizacją porównujące ogólnie trombektomię mechaniczną z grupą kontrolną, a tym bardziej poszczególne urządzenia między sobą w celu ustalenia najlepszej formy terapii dla danego pacjenta. W trwającym badaniu SYNTHESIS porównywane jest leczenie mechaniczne z trombolizą dożylną. W badaniu BASICS wszyscy pacjenci otrzymują trombolizę dożylną, a w przypadku braku rekanalizacji tętnicy są oni poddawani randomizacji do grupy osób leczonych dalej wewnątrznaczyniowo lub nie. Niedawno opublikowano wyniki badania SWIFT porównującego urządzenie Solitaire FR i MERCI [20]. Stosowanie tego pierwszego było związane z większym odsetkiem udrożeń (69% vs 30%), więcej pacjentów osiągało mRS 0–2 (58% vs 33%), obserwowano także niższą śmiertelność 3-miesięczną (17% vs 38%). Wszystkie powyższe porównania były istotne statystycznie i przemawiały na rzecz systemu Solitaire FR.

Należy pamiętać, że z powodu braku danych z kontrolowanych badań klinicznych wdrażanie rekanalizacji mechanicznej powinno się odbywać z zachowaniem należytej ostrożności i określonych ograniczeń. Na obecnym etapie technika ta nie stanowi alternatywy dla metod opartych na dowodach (tj. trombolizy dożylną, oddziałów udarowych) i nie może ich zastąpić. Może być stosowana w przypadku niedrożności dużej tętnicy oraz przeciwskazań do trombolizy dożylną, takich jak okno czasowe przekraczające 4,5 godziny, zaburzenia krzepnięcia (w tym skuteczne leczenie heparyną lub antagonistą witaminy K z INR > 1,7), niedawno przeżyta operacja lub uraz itp. Leczenie wewnątrznaczyniowe może być także zastosowane u chorych leczonych trombolitycznie, u których nie doszło do udrożnienia tętnicy.

## Zagadnienia organizacyjne

W przeciwieństwie do leczenia farmakologicznego użycie systemów wewnątrznaczyniowych wymaga dodatkowych działań. Do wykonywania tych zabiegów konieczne jest przekształcenie typowego oddziału udarowego w tzw. wielospecjalistyczny oddział udarowy. Poza opieką specjalistyczną i możliwością neuroobrazowania w systemie 24/7 [przynajmniej tomografia komputerowa (*computed tomography* – CT)] wymagany jest także stały dostęp do neuroradiologii interwencyjnej (*interventional neuroradiology* – INR), neurochirurgii oraz rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI). Tylko w takich warunkach pacjent może zostać odpowiednio zakwalifi-

kowany do leczenia oraz otrzymać najlepszą opiekę przed- i pozabiegową.

Odpowiednia opieka na oddziale udarowym może być zapewniona przez lekarzy wyspecjalizowanych w leczeniu udarów (w Polsce – neurologów udarowych). Uwzględniając stan kliniczny chorego i neuroobrazowanie, są oni w stanie zakwalifikować pacjenta do trombolizy dotętnicznej lub udrożnienia mechanicznego.

W procesie kwalifikacji pacjentów do leczenia wewnątrznaczyniowego wymagane są badania nieinwazyjne. Powinny one obejmować angiografię tomografii komputerowej (*computed tomography angiography* – CTA) lub angiografię rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance angiography* – MRA). Za pomocą jednej z tych metod należy udokumentować niedrożność tętnicy, aby można było wykonać inwazyjną cyfrową angiografię subtrakcyjną (*digital subtractive angiography* – DSA) w celu dotętnicznego podania leku trombolitycznego lub przeprowadzenia udrożnienia mechanicznego.

W celu zabezpieczenia leczenia wewnątrznaczyniowego udarów wymagany jest dostęp na miejscu do oddziału neurochirurgii, ponieważ u pacjentów z niedrożnością dużej tętnicy występuje wysokie ryzyko rozwoju złośliwego zespołu MCA lub dużego zawału dołu tylnego, co wymaga operacji odbarczającej lub ewentualnie drenażu śródkomorowego.

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest rozstrzygnięcie, kto powinien wykonywać takie zabiegi. Naturalnie mogliby się tym zajmować neuroradiolodzy interwencyjni, ale liczba takich specjalistów jest zbyt mała, aby zapewnić opiekę w systemie 24/7. Opcjonalnie mogliby to być neurologi lub neurochirurdzy, ponieważ to oni zwykle opiekują się pacjentami z chorobami naczyń mózgowych. Wytyczne *American Accreditation Council for Graduate Medical Education* (ACGME) określają, że aby samodzielnie wykonywać pełny zakres neurologicznych zabiegów wewnątrznaczyniowych (obejmujących poza leczeniem udarów także embolizację tętniaków i malformacji tętniczo-żylnych, stentowanie tętnic szyjnych itp.) wymagane jest 2-letnie szkolenie specjalisty w dziedzinie neurologii, neurochirurgii lub radiologii [21]. Program szkolenia zależy od posiadanej specjalizacji, tzn. jest bardziej praktyczny dla neurologów i oparty bardziej na podstawach neurologii dla radiologów. W zeszłym roku *European Union of Medical Specialists* (UEMS) zaproponowała podobne wytyczne, umożliwiając także specjalistom z innych dziedzin medycyny odbycie szkolenia z neurologicznych zabiegów wewnątrznaczyniowych. Wytyczne nie są bardzo szczegółowe. Od tego czasu w prawie żadnym z krajów europejskich nie uruchomiono takiego specyficznego szkolenia. Należy mieć nadzieję, że brak takich specjalistów skłoni osoby decyzyjne do zainicjowania tego typu szkoleń w ciągu najbliższych kilku lat.

Tromboliza dotętnicza oraz trombektomia mechaniczna są wciąż rzadko stosowane nie tylko w Polsce, lecz tak-

że w większości krajów europejskich. W Polsce w ciągu 3 lat (2009–2011) przeprowadzono 126 zabiegów, co oznacza, że zaledwie 0,06% wszystkich udarów mózgu leczonych jest w ten sposób. Wobec braku danych nie jest możliwe określenie, czy to dużo czy mało. Niemniej oznacza to, że wciąż nie nabyliśmy odpowiednich doświadczeń w stosowaniu tych metod, a także że obecnie jedynym rozwiązaniem jest stworzenie małej liczby ośrodków wykonujących dużo takich zabiegów, a nie otwieranie wielu ośrodków, które będą wykonywały mniej niż 5 zabiegów rocznie.

## Wnioski

Niedrożność lub zwężenie dużej tętnicy jest ważnym czynnikiem powodującym wystąpienie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, jednak skuteczność wewnątrznaczyniowych metod leczenia pozostaje niepewna. Trombolizę dotętniczną oraz udrożnienie mechaniczne można rozważyć u pacjentów z przeciwwskazaniem do trombolizy dożylniej lub w przypadku jej nieskuteczności. Zabiegi te powinny być wykonywane na oddziale udarowym. Potrzebne są dalsze szkolenia w celu zwiększenia liczby lekarzy wykonujących tego rodzaju procedury.

## Podziękowania

Dane dotyczące liczby przeprowadzonych zabiegów zebrano dzięki uprzejmości kolegów ze: Szpitala im. Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu, Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie, Szpitala w Sandomierzu, Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, Szpitala im. Hipolita Cegielskiego w Poznaniu.

Adam Kobayashi otrzymał granty wyjazdowe na konferencje od firmy ev3/Covidien.

## Piśmiennictwo

1. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 16-22.
2. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000; 31: 1240-1249.
3. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000197.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.



5. The 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.
6. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-222.
7. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern GM. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 835-840.
8. Bar M, Skoloudik D, Roubec M, et al. Transcranial duplex sonography and CT angiography in acute stroke patients. *J Neuroimaging* 2010; 20: 240-245.
9. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome. *Stroke* 2007; 38: 967-973.
10. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998; 29: 4-11.
11. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
12. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. The MELT Japan Study Group: randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2007; 38: 2633-2639.
13. IMS II Trial Investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38: 2127-2135.
14. IMS Study Investigators: combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904-911.
15. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432-1438.
16. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205-1212.
17. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial. *Stroke* 2009; 40: 2761-2768.
18. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, et al. Retrospective multicenter study of solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2012 [e-pub ahead of print].
19. Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, et al. First food and drug administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke. *Stroke* 2009; 40: 3552-3556.
20. 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 [e-pub ahead of print].
21. Flodmark O, Grisold W, Richling B, et al. Training of Future Interventional Neuroradiologists. *Stroke* 2012 [e-pub ahead of print].