

缺血性卒中成功血管再通后良好的临床预后呈时间依赖性

Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent

P. Khatri, MD
T. Abruzzo, MD
S.D. Yeatts, PhD
C. Nichols, MD
J.P. Broderick, MD
T.A. Tomsick, MD
For the IMS I and II
Investigators*

Address correspondence and reprint requests to Dr. Pooja Khatri, Department of Neurology, University of Cincinnati Academic Health Center, 260 Seton St., Ste 2308, PO Box 670525, Cincinnati, OH 45267-0525
pooja.khatri@uc.edu

摘要

背景：多项静脉重组组织纤溶蛋白酶原激活剂（rt-PA）的试验证实从缺血性卒中症状出现到开始治疗之间的时间越长，临床受益的可能性会越来越低，超过4.5小时可能没有临床益处。静脉rt-PA开始时间与血流恢复的时间之间如何相关还不清楚。有必要理解造影再灌注的时间与临床预后之间的相关性，以便为动脉治疗建立时间参数。

方法：卒中介入治疗的预试验验证了症状出现3小时内的中重度缺血性卒中患者进行联合动静脉治疗的效果。为了分析造影再灌注时间对临床预后的影响，我们分析了仅有大脑中动脉和颈内动脉远端闭塞并且在介入过程中（<7小时）成功再灌注（TICI 2-3）的患者资料。造影再灌注的时间定义为从卒中发作为操作结束的时间。良好临床预后的定义为3个月时改良Rankin评分为0-2分。

结果：在54例病例中，仅造影再灌注时间和年龄是造影再灌注后良好临床预后的独立预测因素。随着症状出现到造影再灌注之间时间的增加（未校正 $P=0.02$ ，校正后 $P=0.01$ ），良好临床预后的可能性下降，并且接近7小时内没有造影再灌注的病例。

结论：我们证明了成功的造影再灌注后良好的临床预后具有显著时间依从性。近期在未经选择的患者中造影再灌注常常与较差的危险-收益比有关。

NEUROLOGY 2009;73:1066-1072 吴晶晶译；樊文辉校

词汇表

CI=置信区间；IA=动脉内的；ICA=颈内动脉；IMS=卒中介入治疗；mRS=改良Rankin评分；NIHSS=NIH卒中量表评分；rt-PA=重组组织纤溶蛋白酶原激活剂；sICH=症状性颅内出血；TCD=经颅多普勒超声；TICI=脑梗死的血栓溶解。

国立神经疾病和卒中研究院静脉注射重组组织纤溶蛋白酶原激活剂（rt-PA）的最终试验以及许多静脉注射rt-PA的大型随机卒中试验已经明确表明，从缺血性卒中发作为开始静脉使用rt-PA溶栓的时间越长，良好临床预后的可能性越低^[1-3]。最近期的在3-4.5小时静脉注射rt-PA的ECASSIII随机试验、以及SITS-MOST登记的从卒中发作为卒中后6小时内进行静脉rt-PA治疗，结果都进一步证实了治疗越晚，绝对效益越低^[4,5]。然而，开始静脉注射rt-PA的时间与实际血流再通的时间如何相关仍不清楚。

了解从症状发生到实际造影再灌注的时间间隔怎样影响临床预后，对于临床决定实施动脉血运重建治疗是十分关键的。新近研究的动脉途径重建颅内血运的方法，包括导管导引的血栓移除或者使用裂解剂分解，提供了一种比静脉溶栓更快更有效的重新恢复血流的方法，而后者是美国食品药品监督管理局唯一认证的急性缺血性卒中的治疗方法^[6-10]。不过，对于已经发生不可逆损伤的大脑重新恢复血流，可能会出现出血及手术并发症的风险，而收效甚微^[11-14]。最近的动脉血运重建术装置的非随机化实验为延长开始血管内治疗的时间窗开创了先例，即

*The IMS I and II Investigators are listed in the appendix.

From the University of Cincinnati (P.K., T.A., C.N., J.P.B., T.A.T.), OH; and Medical University of South Carolina (S.D.Y.), Charleston.

Supported by NIH K23 NS059843 (P.K.) and NIH/NINDS R01NS39160 (J.P.B.). The IMS I and II trials, the source of the data, were funded by the NIH/NINDS (IMS I); EKOS Corporation in partnership with NIH R44HL64434 (IMS II); and Genentech, which supplied study drug, and Johnson and Johnson, which supplied study catheters (IMS I and II).

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

可以延长至症状发生后 8 小时内, 而完成造影再灌注的时间为经典操作开始 1 至 2 个小时, 这与美国食品药品监督管理局批准血块移除术尤其相关^[9,15-17]。

因此, 在卒中介入治疗 (IMS) I 期和 II 期试验中, 我们试图明确从卒中开始到技术上成功造影再灌注的时间是如何影响临床预后的。

方法

IMS I 期和 II 期试验是 NIH/ 国立神经病和卒中研究院资助的开放性单组试验性研究, 目的是评价联合动脉治疗的安全性, 包括卒中症状出现 3 小时内开始静脉低剂量注射 rt-PA (0.6 mg/kg), 对于大面积缺血性卒中的患者 (NIH 卒中量表评分 [NIHSS] ≥ 10 分), 在上述操作的基础上再通过微导管动脉内给予 rt-PA (累积剂量为 22 mg) 直至症状发生后 7 小时。在 IMS II 期试验中, 必要时可在低能量超声的指导下, 通过 EKOS MicroLysis 导管动脉灌注 rt-PA。为了限制变异性并从而突出技术成功的造影再灌注时间的作用, 我们选择基线期血管造影显示大脑中动脉 (M1 和 M2 段) 或颈内动脉远端 (ICA-T) 闭塞的患者亚群。特别是因为病变部位影响临床预后, 我们需要分析一个病变部位具有相当同质性的患者群; 这样可以更加精确地检验我们的假说。在这次分析中, 我们预先排除了 7 例持续介入操作超过 7 小时 (违反了试验设计) 的病例, 不仅因为这个时间点仅有较少的数据, 而且因为预后可能被其他不可测的导致了违反试验方案的因素所混淆。

技术成功的造影再灌注被定义为在介入的过程中, 闭塞动脉血管床的血流部分或完全的恢复, 即脑梗死溶栓分级 2-3 级的血管再灌注 (表 1)^[18]。造影再灌注时间被定义为卒中发作到操作结束的时间 (分钟)。由于鼓励连续 15 分钟动脉 rt-PA 输注后进行血管造影评估, 并推荐在达到 TIC13 级血流的基础上结束血管造影过程, 因此这将是一个合理的定义。我们选择检查造影再灌注 (闭塞动脉以及它所有可见的远端动脉分支成功的血流恢复), 而不是 TCD 研究中可见的血管再通 (仅在闭塞部位血流恢复) 作为血运重建的终点, 是因为远端管系统的血流恢复可能对神经功能完全恢复有更大的影响^[19]。

良好的临床预后被定义为改良 Rankin 评分 (mRS) 在 3 个月时为 0-2 分, 即已确立用于测量功能残疾的缺血性卒中试验初级临床终点^[5,20]。

分级	描述
0	没有造影再灌注
1	造影再灌注超过原始闭塞部位, 但是有限的远端分支仅有少量或缓慢的远端灌注
2a/2b	闭塞动脉的动脉分布区域部分造影再灌注
3	完全造影再灌注, 充填所有的远端分支

我们系统收集了这部分评分, 作为前瞻性 IMS I 期和 II 期试验的一部分。

我们预先设定以下的变量作为可能的临床预后预测因子, 以考虑进行校正: 年龄 (岁), 基线 NIHSS 评分, 性别及基线血糖值^[21,26]。使用 logistic 回归进行多变量模型分析, 使用逐步回归方法选择变量。通过 Homer 和 Lemeshow 检验评估拟合优度。

另外的探索性分析包括检测症状性颅内出血 (sICH) 是否与较晚的造影再灌注相关, 并检测技术成功的造影再灌注时间是否与 CT 梗死容积相关。24 小时 CT 扫描的梗死容积采用 Cheshire4.4.8 影像分析软件进行数字测量。

结果

IMS I 期和 II 期试验共入选了 161 名病例, 有 117 名受试者接受了动脉治疗。其中 98 名患者为颈内动脉远端或大脑中动脉 (M1 或 M2 段) 闭塞, 正如方法中讨论的排除了 7 名再灌注超过 7 小时的患者。在剩下的 91 名 ICA-T 或 MCA 闭塞的受试者中, 在造影过程开始时, 54 例 (59.3%) 患者为技术成功的造影再灌注 (TICI 2-3), 包括 6 例完全再灌注 (TICI 3) 病例。这 54 例病例包括 8 例 ICA-T 闭塞和 46 例 MCA (30 例 M1 和 16 例 M2) 闭塞。6 例病例达到 TICI 3 级造影再灌注。计算到造影过程结束为止, 造影再灌注时间范围为 208 到 395 分钟。这 54 例病例基线 NIHSS 评分中位数为 18 分 (范围为 10-28 分), 而没有造影再灌注的 38 例病例 (TICI 0-1; $P=0.15$) 中位数为 21 分 (范围为 10-27)。54 例病例的中位年龄为 65 岁 (范围为 20-80 岁), 而没有造影再灌注的病例中位年龄为 63 岁 (范围为 36-78 岁)。这 54 例造影再灌注患者中, 有 29 例 (53.7%) 临床预后良好 (mRS 0-2), 而 37 例没有再灌注的病例中, 临床预后良好的只有 8 例 (21.6%)。

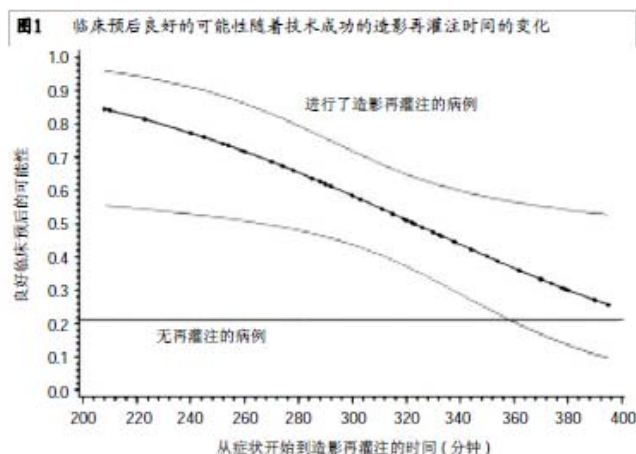


图1 临床预后良好的可能性随着技术成功的造影再灌注时间的变化

上图显示了良好临床预后的可能性随着造影再灌注时间的变化(95% CI)。正如未经校正的 logistic 回归所检验的结果($P=0.02$)。除此之外,我们将水平线作为基准,描述了所有造影 ICA-T 和 MCA 闭塞而未显示显著造影再灌注病例的良好临床预后的比例

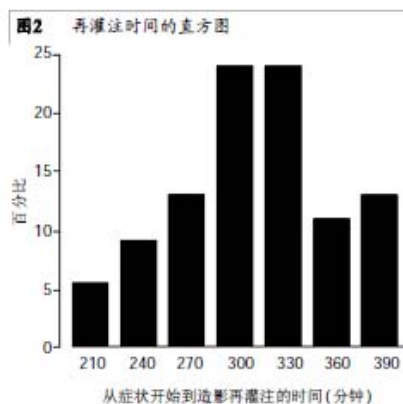


图2 再灌注时间的直方图

在单变量分析中,随着造影再灌注的时间(用分钟表示)增加,临床预后良好的可能性下降(OR 为 0.986, 95% 置信区间 [CI] 为 0.973-0.998),如图 1 所示。采用 30 分钟时间间隔(而不是分钟)时,OR 的强度为 0.641(95% CI 0.423-0.922)。同样,在单变量分析中,随着年龄(用岁表示)增加,临床预后良好的趋向性可能会减低(OR 0.958, 95% CI 0.918-1.001)。表 2 为完整的单变量分析。采用逐步回归模型,考虑到每个可能的协同变异,随着技术成功的造影再灌注时间(OR 0.982, 95% CI 0.969-0.996)和年龄(OR 0.945, 95% CI 0.899-0.993)的增加,在最终的多变量模型中临床预后良好的可能性显著减低。拟合优度被正式的试验所证实。因此,不论是未经校正的($P=0.024$)还是经过校正的($P=0.012$)分析都显示了良好临床预后的可能

表2 单变量分析:与良好临床预后相关的因子 ($P<0.10$)

	OR	95%置信区间	P值
$\Delta T_{\text{造影再灌注}}$, 分钟	0.985	0.973, 0.998	0.02
年龄, 年	0.958	0.918, 1.001	0.05
性别, 女比男	0.488	0.160, 1.481	0.21
基线NIH卒中量表评分	0.939	0.836, 1.054	0.28
血糖, mg/dL	0.997	0.987, 1.008	0.59

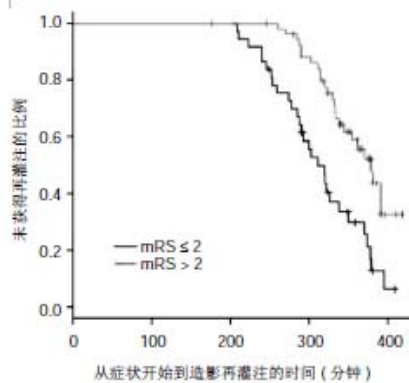
性随着造影再灌注时间的增加而降低。

获得初步分析结果后,我们进一步探索了造影再灌注的时间同临床预后的关系。我们考虑改变临床预后良好的定义,采用 mRS 0-1(而不是 0-2),这显示了一定的相关性(OR 0.98; 95% CI 0.968-0.995; $P=0.008$)。除此之外,为了验证我们的发现,我们还采用了生存方法将成功再灌注及没有成功再灌注的受试者队列结合起来,如图 2 所示。未获得技术成功的造影再灌注的受试者(TICI 2-3)操作结束时被删除。相应的时序检验表明,预后良好(mRS 0-2)的受试者和预后不良(mRS>2)的受试者在再灌注时间分布上存在着显著性差异($P=0.0002$;图 3)。值得注意的是,不能进行完全再灌注(TICI 3)病例的分层分析,因为这些病例的样本量太小($n=6$)。

在单变量分析中,造影再灌注的时间与 24 小时 CT 梗死扫描的卒中容积无显著相关性($P=0.59$),并且与年龄,基线血糖水平以及基线 NIHSS 评分也未显示潜在的协同变异($P>0.15$)。然而,采用 Wilcoxon 两样本检验时,临床预后不良(mRS>2)的受试者,其 CT 梗死容积显著大于临床预后良好(mRS 0-2)的受试者的 CT 梗死容积(中位数 82.3 比 18.3 mL; $P=0.003$)。

在 54 例成功造影再灌注的 ICA-T 或 MCA 病例中,有 7 名患者出现 sICH,临床预后全部不良。中位造影再灌注时间在 sICH 病例中是 332 分钟,而在非 sICH 病例中则为 311 分钟($P=0.32$)。因此在这个样本中,造影再灌注的时间与 sICH 未发现相关性。

图3 临床预后良好与临床预后不良的病例中，无造影再灌注的受试者比例



上图显示了临床预后良好受试者(改良Rankin评分mRS 0-2)及临床预后不良的受试者(mRS 3-6)估计的生存曲线(即没有再灌注的比例)。刻度线显示,到造影过程结束为止没有获得技术成功的造影再灌注的受试者,在分析中被去除了

讨论

我们提供了临床试验的证据,证明良好的临床预后与技术成功的造影再灌注之间呈时间依从性。例如,310分钟完成再灌注,与280分钟完成再灌注相比,预后良好的可能性相应的降低10.6%。其强度与正在进行的IMS III期试验所预计的效果大小相一致,后者比较了标准的静脉rt-PA和动静脉结合的方法。临床预后良好的概率随着距离卒中症状发作时间的延长呈进行性下降,接近联合治疗组中7小时内无造影再灌注的临床预后良好的概率。

静脉rt-PA卒中试验可靠地显示了从事件开始到静脉治疗的时间影响临床预后。有可能建立广泛认可的时间窗,开始治疗的时间超过了这个时间窗则被认为是无益的,或甚至是有害的。然而,对于这个时间与实际血流再通的时间如何相关,我们还没有完全了解。动脉治疗承担着更为直接的清除血凝块的任务,很难将静脉时间窗直接转变为等价的动脉治疗时间窗。我们的发现表明在较晚的时间进行动脉治疗可能获益有限并带来手术风险。

先前的人体试验只是有限地确定了血管是否通畅。静脉溶栓的经颅多普勒(TCD)检查是测量单一点血管再通的经典方法,它

表明那些再通的患者比没有再通的患者临床预后更好,支持了成功血管再通的重要性^[27,30]。卒中发作6小时内两个时点的研究未显示出更早时间的血管再通与更好的预后相关,但是它可能缺乏统计效能,也未能评价远端血管的情况^[27,28]。一项TCD研究在静脉tPA后6小时内持续评估了血管再通的情况,但是为了分析,将在观察期内没有再通的病例认作为在6小时再通,因而没有突显时间作用(个人通讯,A. Alexandrov, 2007)^[29]。

对于这一问题的造影研究受到了研究设计及样本量的限制^[6,30,32]。尤其是PROACT II期试验,仅记录了要求的两小时r-尿激酶原输注后造影再灌注的情况。分析没有显示随机时间($P=0.94$)或动脉治疗时间($P=0.49$)对临床预后的作用,但本研究纳入了较多治疗较迟的患者。在PROACT II期试验中,开始动脉内治疗的中位时间为5.3小时,只有一个受试者造影再灌注治疗开始于3小时内^[6,33]。

我们的发现与动物实验结论一致,表明在不可逆的神经损伤前有6小时的时间窗。在我们的分析中,技术成功的造影再灌注后临床预后良好的概率,其95%置信区间范围的下限,符合350分钟没有造影再灌注病例的临床预后良好的概率。不过,尽管这个发现激动人心,它应该被谨慎解释。不能进行正式地比较的原因在于技术成功的造影再灌注时间即兴预测因子,对于没有造影再灌注的病例是无效的,因为后者没有可比较的时间成分。我们不能准确鉴别出“不可逆转的时间点”。

由于将技术成功的造影再灌注(TICI 2-3)时间定义为动脉操作的结束,这项分析可能实际上低估了时间的作用。一些受试者可能已经自发的或者由于静脉rt-PA桥接治疗而达到TICI 2级造影再灌注,并接受继续的动脉治疗以获取更好的结果。我们的数据代表了TICI 2-3级造影再灌注可能出现的最迟时间,良好的临床预后可能拥有的有效造影再灌注时间比这项研究所提示的更早。

我们将造影再灌注的时间与CT梗死容积是否相关作了二次分析,发现没有显著的相关性。我们预期CT梗死容积在机制上与早期造影再灌注及良好临床预后相关,并且附加的分析确实显示预后不良的受试者有更

大的梗死容积。我们推测造影再灌注的时间对CT梗死容积的作用可能更难验证,因为特定部位的个体梗死大小怎样影响临床预后存在实际差异性。可能需要更大的样本量来显示这种差异。

值得进一步思考的是,我们的发现特别适用于动静脉rt-PA造影再灌注的联合治疗方法。没有证据表明其他血管内介入方法,例如机械血运重建术或动脉内裂解剂的单独使用,其出血率或手术风险会有不同,这样的发现需要在其他队列中进行经验性检验。这次分析不能排除rt-PA神经毒作用的可能性。然而在其他队列的分析中(样本量常很小),必须牢记一句统计格言,没有显示相关性不等于说没有相关性,尤其在小样本试验中。病例组应具有在特定时间点的相对同质性,这在装置试验中是有问题的,其中患者不适合行rt-PA,并且有其他合并症,病例组包含了治疗时间在3小时内的患者。通过考虑相似的卒中病灶和对临床预后的重要混淆因素如血糖、年龄、NIHSS评分等进行校正以限制变异性。最后,尤其是在动脉介入试验,由于进入、血运重建及介入者技术的时间变异性,治疗的开始时间可能与造影再灌注时间不一致。

总之,这项研究可能的局限性包括没有概括其他治疗方法,可能低估时间的作用,以及不能鉴别出无益再灌注的准确时间。此外,这是一个探索性的发现,它需要得到关于血运重建情况的大规模的队列研究数据的证实。

尽管如此,我们的发现仍然再次确认了急性卒中治疗必须强调速度的概念。造影再灌注策略更加迅速恢复血流的造影,例如机械介入或联合静脉rt-PA和GPIIb/IIIa抑制剂,必须作为最有希望的优先治疗方法^[10,35]。将快速易行和广泛可行的治疗融为一体的治疗方法更为适宜,正如静脉和动脉治疗的联合方法^[20]。最后,卒中护理系统,包括静脉rt-PA给药及转移至神经介入单元,必须有效率。如缺少有效的转移,转移至造影单元所增加的时间可能抵消动脉治疗造影再灌注率所带来的益处,正如已知的心肌梗死的造影再灌注治疗病例中出现的情况^[36]。

根据DEFUSE和EPITHET试验得出的数据^[37-39],建立在MRI和CT弥散灌注评估

生理学时间和其他参数的基础上,进一步进行危险分层,对于在将来延长时间窗可能有一定作用。

参考文献

1. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
2. Mazler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649-1655.
3. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al, ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al, for the SITS-MOST Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* Epub 2008.
6. 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.
7. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-911.
8. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
9. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al, MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
10. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.
11. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78-86.
12. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator: The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:3-13.
13. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early angiographic reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002;33:1551-1556.
14. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. ICH associated with revascularization therapies. *Stroke* 2007;38:431-440.

15. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1177-1182.
16. Jahan R. Hyperacute therapy of acute ischemic stroke: intraarterial thrombolysis and mechanical revascularization strategies. *Tech Vasc Interv Radiol* 2005;8:87-91.
17. McDougall C, Clark W, Mayer T, et al. The Penumbra Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in acute ischemic stroke. Presented at the International Stroke Conference, New Orleans, LA, 2008.
18. Higashida R, Furlan A, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S493-S494.
19. Khatri P, Neff J, Broderick JP, Khoury JC, Carrozzella J, Tomsick T, IMS-I Investigators. Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus angiographic reperfusion in IMS-I. *Stroke* 2005;36:2400-2403.
20. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al, for the IMS III Investigators. Methodology of the Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial. *Int J Stroke* 2008;3:130-137.
21. Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, Haley EC Jr. Predicting outcome in ischemic stroke: external validation of predictive risk models. *Stroke* 2003;34:200-202.
22. Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995;26:392-398.
23. Wechsler LR, Roberts R, Furlan AJ, et al, PROACT II Investigators. Factors influencing outcome and treatment effect in PROACT II. *Stroke* 2003;34:1224-1229.
24. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, et al. Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Investigators: predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke* 2008;39:1821-1826.
25. Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, et al. Clinical prediction of functional outcome after ischemic stroke: the surprising importance of periventricular white matter disease and race. *Stroke* 2009;40:530-536.
26. Savitz SI, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke* 2005;36:1447-1451.
27. Ribo M, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue angiographic reperfusion techniques. *Stroke* 2006;37:1000-1004.
28. Wunderlich MT, Goertler M, Postert T, et al, Duplex Sonography in Acute Stroke (DIAS) Study Group, Competence Network Stroke. Recanalization after intravenous thrombolysis: does a recanalization time window exist? *Neurology* 2007;68:1364-1368.
29. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke* 2001;32:2821-2827.
30. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1812-1816.
31. Bendszus M, Urbach H, Ries F, Solymosi L. Outcome after local intra-arterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT. *Neuroradiol* 1998;40:54-58.
32. Zaidat OO, Suarez JJ, Sunshine JL, et al. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke: correlation of angiographic recanalization with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:880-884.
33. Wechsler LR, Roberts R, Furlan AJ, et al. Factors influencing outcome and treatment effect in PROACT II. *Stroke* 2003;34:1224-1229.
34. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology* 1998;50:599-603.
35. Pancioli AM, Brott TG. Therapeutic potential of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in acute ischemic stroke: scientific rationale and available evidence. *CNS Drugs* 2004;18:981-988.
36. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007;357:1631-1638.
37. Neumann-Haefelin T, Steinmetz H. Time is brain: is MRI the clock? *Curr Opin Neurol* 2007;20:410-416.
38. Albers CW, Thijs VN, Wechsler L, et al, DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early angiographic reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
39. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al, EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.