

Bölüm 5

AKUT İSKEMİK İNMEDE REPERFÜZYON TEDAVİLERİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Yunus DOĞAN¹

Adem AZ²

GİRİŞ

İnme, dünya çapında önde gelen ölüm ve sakatlık nedenidir (1). Akut iskemik inmenin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve yönetimi, inmeye bağlı ölüm ve morbiditenin azaltılması için kritik öneme sahiptir (2). Akut iskemik inmede reperfüzyon tedavisi, beynin etkilenen bölgesine kan akışını eski haline getirme işlemidir ve reperfüzyon tedavilerinin etkinliği öncelikle semptomların başlangıcından itibaren geçen süreye dayanır (3). Bununla birlikte, reperfüzyon için uygun adayların seçimi doğru nörolojik değerlendirme ve radyolojik görüntüleme çalışmalarını gerektirir (4). Reperfüzyon tedavisine yönelik mevcut yaklaşım iki ana stratejiyi içerir: intravenöz (IV) tromboliz ve endovasküler mekanik trombektomi.

IV tromboliz, beyin dokusuna kan akışını engelleyen kan pıhtısını çözmek için doku plazminojen aktivatörü (tPA)'nın IV olarak uygulanmasını içerir. IV tPA, akut inme yönetiminde Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA - *U.S. Food and Drug Administration*) tarafından onaylı cerrahi olmayan reperfüzyon tedavisidir ve iyi tasarlanmış, güçlü çalışmalar etkinliğinin zamana duyarlı olduğunu

¹ Uzm. Dr., Muş Devlet Hastanesi, Acil Servisi, yunsdogan@hotmail.com

² Uzm. Dr., İstanbul Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Acil Servisi, adem.aaz@gmail.com

göstermiştir (5, 6). Endovasküler mekanik trombektomi ise, intra-arteriyel olarak beyindeki pıhtı bölgesine yönlendirilen bir kateter kullanılarak kan pıhtısının çıkarılmasını tanımlar (7). Bu prosedür genellikle IV tromboliz ile birlikte gerçekleştirilir ve inme başlangıcından sonraki 6 saat içinde yapıldığında son derece etkilidir.

Akut inme için optimum reperfüzyon tedavisi, hastane öncesi, acil tıp, inme merkezleri, yoğun bakım servisleri, girişimsel nöroradyoloji, nöroloji ve beyin cerrahisini koordine eden bir sistem gerektirir. Bu bölümde akut iskemik inmeli hastaların yönetimi ve reperfüzyon tedavilerine yaklaşım IV tromboliz uygulaması, dozlama, izleme ve komplikasyonlar dahil olmak üzere ayrıntılı olarak güncel kılavuzlar eşliğinde incelenecektir.

İLK DEĞERLENDİRME

Akut iskemik inme kliniği ile acil servise başvuran tüm yetişkin hastalar reperfüzyon tedavisi ve daha özel olarak da IV tromboliz için hızla taranmalıdır. Acil servise başvuru itibari ile kapıdan iğneye ≤ 60 dakikalık bir süre tromboliz ile hızlı tedavi için kritik zaman ölçütüdür (8).

Akut iskemik inmede ilk 10 dakika içerisindeki klinik hedef ilk değerlendirilmenin ve nörolojik muayenenin yapılmasıdır. İlk 15 dakika içerisinde nöroloji uzmanı ile iletişime geçilmiş, ilk 25 dakika içerisinde ise görüntülemeler (kraniya bilgisayarlı tomografi [BT] ve manyetik rezonans görüntüleme [MRG]) taranmış olmalıdır. Nörogörüntüleme taramasının yorumlanması ilk 45 dakikada tamamlanmalı ve en geç 60. dakikada IV trombolitik tedavi başlanmalıdır (9). IV tromboliz birinci öncelik olsa da olası mekanik trombektomi için değerlendirme ve hazırlık tromboliz sırasında ve sonrasında devam etmelidir (7).

Reperfüzyon tedavisi düşünülmeden önce tanısız nörogörüntüleme esastır. IV trombolize başlamadan önce tüm hastalar için

zorunlu olan diğer tek test kan şekeri ölçümüdür. Akut iskemik inmeli hastalarda reperfüzyon öncesi hiperglisemi, azalmış nörolojik iyileşme, daha büyük infarktüs boyutu ve IV tromboliz tedavisinden sonraki 3 ayda daha kötü klinik sonuçla ilişkilendirilmiştir (9).

Çoğu durumda, IV trombolize devam etmek için pıhtılaşma parametreleri ve trombosit sayısı dahil olmak üzere rutin laboratuvar testlerinin sonuçları gerekli değildir. Trombolitik tedavi; bir kanama anormalliği, trombositopeni şüphesi veya antikoagülan kullanımı olmadıkça laboratuvar sonuçları beklenirken ertelenmemelidir (8).

TEDAVİYE YÖNELİK OLASI DIŞLAMALAR

IV tromboliz için dışlama kriterleri tablo 1'de listelenmiştir. Hızla düzelen inme semptomları, kalan sekeller hastanın günlük aktivitesi için engelleyici değilse IV tromboliz uygulanmamalıdır (10). Hafif, engelleyici olmayan iskemik inmeli hastalarda IV trombolizin yararlı olup olmadığı bilinmemektedir ve veriler sınırlıdır.

BELİRTİLERİN BAŞLANGICINDAN İTİBAREN ZAMANA GÖRE TEDAVİ

Akut iskemik inme yönetiminde zaman; sağlam beyin dokusudur. İnme sonrası IV tromboliz ne kadar erken başlanırsa fayda ihtimali o kadar artar. Trombolitik tedavi için uygun hastalarda, inme başlangıcından itibaren 3-4,5 saatlik zaman penceresi içinde mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır (11).

İskemik inme semptomlarının başlangıcından sonraki 4,5-6 saat içindeki hastalar rutin olarak IV tromboliz almamalıdır. Bu hastalarda zarar, faydadan fazla olabilir. Fakat 4,5-6 saat arasındaki hastalar mekanik trombektomi adayı olup olmadıklarını belirlemek için değerlendirilmelidir.

Tablo 1. Trombolitik tedavi için dışlama kriterleri

Dışlama Kriterleri

Hasta geçmişi

- Son üç ayda iskemik inme ya da ciddi kafa travması
- Önceki kafa içi kanama
- İntraaksial intrakranial neoplazm
- Gastrointestinal malignite
- Son 21 günde geçirilmiş gastrointestinal kanama
- Son 3 ayda geçirilmiş intrakranial ya da intraspinal cerrahi

Klinik

- Subaraknoid kanamayı düşündüren semptomlar
- Kalıcı kan basıncı yükselmesi (sistolik ≥ 185 mmHg veya diyastolik ≥ 110 mmHg)
- Aktif iç kanama
- Enfektif endokardit bulguları
- Aort diseksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen ya da şüphelenilen inme
- 'Hematolojik' kısımdaki durumların dahil olduğu ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere akut kanama diyatezi

Hematolojik

- Trombosit sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$
- INR $> 1,7$ veya PT > 15 saniye veya aPTT > 40 saniye ile mevcut antikoagülan kullanımı
- Son 24 saatte alınan terapötik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin dozları; bu istisna, profilaktik dozlar için geçerli değildir.
- Son 48 saatte yeni nesil oral antikoagülan kullanımı

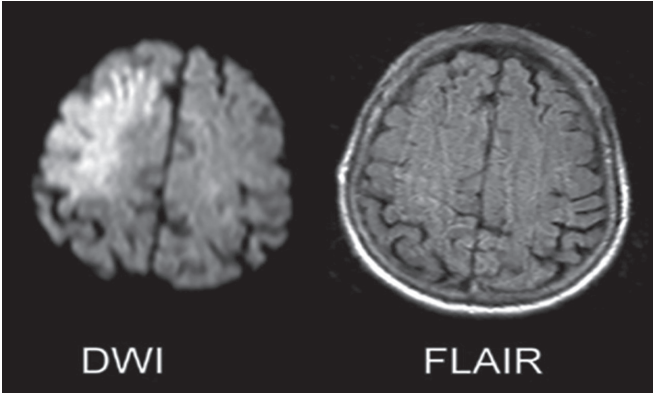
Beyin BT

- Kanama varlığı
- Geri dönüşümsüz yaralanma ile uyumlu geniş belirgin hipodens alanlar

İskemik inme semptomlarının başlangıcından itibaren 6 saati geçen hastalar trombolitik tedavi için uygun değildir. Bu hastalar mekanik trombektomi adayıdır. Semptomların başlamasından itibaren 24 saati geçen hastalar, trombolitik tedavi veya mekanik trombektomi için uygun değildir (8).

WAKE UP STROKE - UYANMA İNMESİ

Normal bir şekilde uyuyan ve uyandırma felci olarak bilinen inme semptomlarıyla uyanan hastalarda inme süresini saptamak güçtür. Tromboliz, seçilmiş vakalarda, hastanın bilinen son iyilik halinden sonra 4,5 saatten daha uzun bir süre sonra inme semptomları ile uyanan veya semptomların başlama zamanı bilinmeyen hastalarda akut iskemik beyin lezyonu saptanmışsa da faydalı olabilir. Difüzyon MRG görüntüleme akut iskemik beyin lezyonları var ancak FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) MRG görüntülemesinde karşılık gelen hiperintensite yoksa, bu görüntüleme uyumsuzluğu (Difüzyon MRG pozitif - FLAIR MRG negatif), 4,5 saat veya daha kısa bir inme başlangıç süresi ile ilişkilidir (Şekil 1) (12).



Şekil 1. Difüzyon MRG/FLAIR MRG uyumsuzluğu

Sınırlı sayıda klinik çalışma, IV trombolizin erken dönem iskemik inme veya önemli oranda kurtarılabilir beyin dokusuna (penumbra) işaret eden görüntüleme kriterlerini karşılayan seçilmiş hastalar için geleneksel zaman pencerelerine dayalı olarak nitelendirilmeler bile yararlı olduğunu göstermektedir (12).

İskemik inme bulguları ile şikayetlerinin başlangıcından 4,5 ila 9 saat arasında acil servise başvuran fakat kurtarılabilir beyin dokusuna (penumbra) sahip hastalar ile yapılan incelemede Alteplaz verilen hastalarda plaseboya kıyasla üç aylık süre içerisinde daha iyi nörolojik fonksiyonel sonuç oranı izlendi. Fakat Alteplaz grubunda semptomatik intraserebral kanama daha sıklıkla (13). Bu yaklaşım sonuçları itibari ile ümit verici görünse de inme başlangıç süresi >4,5 saat olan veya inme başlangıç süresi bilinmeyen hastalarda görüntüleme seçimi kullanılarak IV trombolizin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

REPERFÜZYON TERAPİLERİ

Akut iskemik inmede reperfüzyon tedavisinin acil ve öncelikli amacı, beynin hala canlı kalan ancak kan akışı eksikliğinden (iskemi) muzdarip olan ve etkilenen bölgesine kan akışını yeniden sağlamaktır. Bu, beyin hasarını en aza indirmeye ve hasta için sonuçları iyileştirmeye yardımcı olur. Reperfüzyon tedavisinin uzun vadeli hedefi ise inme ile ilişkili ölüm ve morbiditeyi azaltmaktır. IV tromboliz ve mekanik trombektomi, akut iskemik inme tedavisinde etkinliği kanıtlanmış iki reperfüzyon tedavi seçeneğidir.

İNTRAVENÖZ TROMBOLİZ

IV tromboliz, iskemik inme hastalarında bir trombolitik ajanın IV yolla doğrudan hastanın kan dolaşımına uygulandığı tıbbi bir tedavidir. Bu tedavinin amacı inmeden sorumlu kan pıhtısını parçalamak, beynin etkilenen bölgesine kan akışını yeniden sağlamak ve inmeden kaynaklanan hasar miktarını sınırlamaktır (5). IV tromboliz tipik olarak inme semptomlarının başlamasından sonraki 4,5 saat içinde uygulanır ve etkinliği kan pıhtısının boyutu ve yeri, hastanın yaşı ve hastanın genel sağlığı gibi bir dizi faktöre bağlı olarak değişebilir (6).

Alteplaz

Bir rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tPA) olan Alteplaz, bir trombüs (pıhtı) içindeki fibrine bağlanarak hapsolmuş plazminojeni plazmine çevirir ve lokal fibrinolizi başlatır. Buna karşılık, plazmin trombüsü parçalar (14). Alteplaz'ın faydası zamana bağlı olduğundan, hastaları olabildiğince çabuk tedavi etmek çok önemlidir. Alteplaz'lı tromboliz, iskemik inme başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde verildiğinde, fonksiyonel durumu üç ila altı ay içinde iyileştirir (3).

Alteplaz'ın önerilen tedavi dozu, 60 dakika boyunca infüze edilen 0,9 mg/kg'dır (90 mg toplam tedavi dozunu aşmamalıdır). Toplam tedavi dozunun %10'u, 1 dakikalık bir başlangıç bolusu olarak uygulanmalıdır. Kalan tedavi dozu, 60 dakika boyunca IV olarak infüze edilmelidir (15).

Less ve ark. toplam 3600 iskemik inmeli hastanın verilerini analiz ettikleri meta-analizde semptom başlangıcından itibaren zaman ilerledikçe IV Alteplaz'ın yararının azaldığını göstermiştir (14). Benzer şekilde Emberson ve ark. 6756 hastanın analiz edildiği 9 farklı randomize çalışmayı içeren meta-analizinde Alteplaz'ın, yaş ve iskeminin boyutundan bağımsız olarak, daha erken uygulanmasının iyi nörolojik sağkalım ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (16). Farklı klinik çalışmalar IV trombolizin ne kadar erken başlanırsa, yararlı olma olasılığının o kadar yüksek olduğunu ve yararın, inme başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde başlayan tedaviye kadar uzandığını doğrulamaktadır (3). İnmenin başlangıcından Alteplaz tedavisinin uygulanmasına kadar geçen süre arttıkça, olumlu sonuç elde etme olasılığı azalır. Ek olarak 4,5 saati geçen hastalarda olası zarar olası faydadan fazla olabilir.

Sonucu Etkileyen Değişkenler

Akut inmenin başlangıcından 24 saat sonrasına kadar tam veya kısmi rekanalizasyon, trombolizden sonra kalıcı oklüzyondan

daha olumlu bir sonuçla ilişkilidir. Trombolitik tedaviye verilen yanıtla ilişkili faktörler, arter ağacındaki semptomatik tıkalıcı trombüsün yeri ve boyutu, bileşimi ve kaynak gibi pıhtıya özgü özellikleri içerir (17). Daha büyük ve daha proksimalde yerleşen pıhtılar trombolitik tedaviye karşı daha dirençlidir (18). Ek olarak Overgaard yeniden kanalize olma yeteneğinin, embolideki kırmızı kan hücrelerinin miktarı ile ilişkili olduğunu ve emboli hacmi ve pıhtıların fibrin içeriği ve yoğunluğu ile ters orantılı olduğunu belirtmiştir (19).

Bununla birlikte yaş, cinsiyet, inme şiddeti, kollateral kan akımının mevcudiyeti ve BT veya MRG'de erken iskemik değişiklik varlığı gibi bir dizi ek değişkenler de nörolojik sağkalımı ve intraserebral kanama riskini etkileyebilir. Bu faktörler, hangi hastaların trombolitik tedaviden fayda sağlayacağını veya fayda görmeyeceğini kesin olarak öngöremez. IV trombolize yanıtı bağımsız olarak değiştirdiği bilinen tek faktör, tedavi süresidir.

İntraserebral Kanama Riski

Akut iskemik inme başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde uygulanan IV trombolitik tedavi, erken intraserebral kanama riskinde artış ile ilişkilidir, ancak bu risk, engelliliğin azalması şeklinde fayda ile dengelenir (16). IV Alteplaz klinik çalışmalarında semptomatik intraserebral kanama oranları yüzde 5 ila 7 idi (20). Ek olarak, IV Alteplaz ile ilgili toplum temelli çalışmaların çoğu benzer oranlar göstermiştir (6). Bu çalışmalar trombolitik tedavinin rutin klinik pratikte akut iskemik inmeyi tedavi etmek için güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tenekteplaz

Bir rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tPA) türü olan Tenekteplaz, Alteplaz'ın değiştirilmiş bir versiyonudur. Tenekteplaz, Alteplaz'a kıyasla daha çok fibrine özgüdür ve daha uzun

etki süresine sahiptir (6, 21). Akut iskemik inmede 0,25 mg/kg'da (maksimum 25 mg) tek bir bolus halinde verilen IV Tenekteplaz'ın, Alteplaz ile birlikte semptomatik intraserebral kanama ve 90. günde ölüm dahil olmak üzere benzer etkinlik ve güvenlik sonuçlarına sahip olduğuna dair orta ila yüksek derecede kanıtlar vardır (22).

NOR-TEST 2 çalışmasında ortalama NIHSS skoru 11 olan ve son iyi hali üzerinden 4,5 saat geçmemiş hastaların bir kısmına rastgele Tenekteplaz 0,4 mg/kg, diğer gruba ise Alteplaz 0,9 mg/kg verilmiş ve üç ay sonunda, Alteplaz grubuyla karşılaştırıldığında, Tenekteplaz grubu semptomatik intrakraniyal kanama oranında artış eğilimi göstermiştir. Ayrıca Tenekteplaz grubu daha düşük bir olumlu sonuç oranına ve daha yüksek bir ölüm oranına sahip bulunmuştur (23). Akut iskemik inme tedavisinde IV Tenekteplaz etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Mekanik Trombektomi

IV tPA, akut iskemik inme hastalarında morbiditeyi azaltmada güvenli ve etkili olmasına rağmen, dar terapötik zaman aralığı olması ve büyük damarların rekanalizasyonundaki zayıf etkisi dahil olmak üzere çeşitli sınırlamaları nedeniyle daha yaygın kullanımı engellenmektedir (7). Son zamanlarda, endovasküler mekanik trombektominin, IV trombolize yanıt vermeyen veya uygun olmayan büyük damar tıkanıklığı olan hastalar için güvenli ve etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır.

Akut iskemik inme için mekanik trombektominin önemli klinik deneyleri, semptom başlangıcından itibaren 6 ile 8 saate kadar bir zaman aralığına odaklanmıştır (3, 24). Daha yakın zamanlardaki çalışmalar ise “doku penceresi” kavramına karşı “zaman penceresi” kavramını savunarak semptomların başlangıcından itibaren 24 saate kadar mekanik trombektomi yapılabileceğini belirtmiştir

(6, 25). Sonuç olarak Mekanik trombektomi, akut iskemik inmeli hastalarda IV trombolitik alıp almadıklarına bakılmaksızın, iyi olduğu bilinen son zamandan (yani nörolojik başlangıçta) sonraki 24 saat içinde tedavi edilebilen ön dolaşımdaki büyük arter tıkanıklığına bağlı akut iskemik inmeli hastalarda endikedir.

İntrakraniyal büyük damar tıkanıklığını takiben, üç yaralanma bölgesi tanımlanabilir: iskemik çekirdek bölge (kan akışı yeniden sağlansa bile doku geri dönüşsüz şekilde yaralanır), iskemik penumbra (reperfüzyon tedavisinin ana hedefi olan iskemik ancak hala canlı beyin dokusu) ve iyi huylu oligemi bölgesi (doku perfüzyonunda gerçekte dokuyu riske atmayan daha hafif bir azalma olan bir alan) (26, 27). Akut iskemik inme için endovasküler tedavilerin geliştirilmesindeki önemli faktör, hala canlı olan ancak kritik derecede hipoperfüze ve zamanında reperfüzyon olmadığında enfarktüse ilerleyecek olan beyin dokusu alanı olarak tanımlanan “iskemik penumbra” kavramıdır (6).

Bu prosedür, özellikle IV tromboliz için uygun olmayan büyük damar tıkanıklıkları olan akut iskemik inme için yaygın olarak kabul edilen bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Mekanik trombektominin amacı, beynin etkilenen bölgesine kan akışını yeniden sağlamak ve beyin dokusunda daha fazla hasarı önlemektir. İşlem genellikle kan pıhtısının yerini doğru bir şekilde belirlemek ve mekanik cihazın güvenli bir şekilde iletilmesini sağlamak için BT veya anjiyografi gibi görüntüleme kılavuzluğunda gerçekleştirilir ve intraarteriyel olarak beyindeki pıhtı bölgesine yönlendirilen bir kateter kullanılarak kan pıhtısının çıkarılmasıdır.

Köprü tedavisi olarak bilinen mekanik trombektomiden önce IV tromboliz ile tedavi, her iki reperfüzyon tedavisine aday olan çoğu hasta için önerilmektedir. Büyük damar tıkanıklığına bağlı iskemik inmeli hastalar, eğer IV tromboliz için uygunsa, mekanik trombektomi düşünülse bile gecikmeden trombolitik almalıdır (8). Sonrasında mekanik trombektomi tedavisi en kısa sürede baş-

latılmalı ve IV trombolize yanıtı değerlendirmek için tedavi geciktirilmemelidir (28, 29).

SONUÇ

Akut iskemik inme için reperfüzyon tedavisinin acil hedefi, beynin iskemik olan ancak henüz enfarkte olmamış bölgelerine kan akışını eski haline getirmektir. IV tromboliz, akut iskemik inme için reperfüzyon tedavisinin temel dayanağıdır. Mekanik trombektomi, proksimal ön dolaşımda intrakraniyal büyük arter tıkanıklığının neden olduğu akut iskemik inmeli hastalarda endikedir.

Reperfüzyon tedavilerinin etkinliği öncelikle semptomların başlangıcından itibaren geçen süreye dayanır. Semptom başlangıcından itibaren ilk 4,5 saat içinde olan hastalarda öncelikli olarak trombolitik tedavi düşünülmelidir. Trombolitik için uygun olmayan hastalar ise ilk 24 saate kadar mekanik trombektomi adayı olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e66. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
2. 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(13):1317–1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656.
3. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke J Cereb Circ*. 2006;37 (1):263–266. doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
4. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke J Cereb Circ*. 2014;45(4):1053–1058. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002910.
5. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–1588. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.

6. Albers GW, Clark WM, Madden KP, et al. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33(2):493–495. doi: 10.1161/hs0202.102599.
7. Rai A, Cline B, Williams E, et al. Intravenous thrombolysis outcomes in patients presenting with large vessel acute ischemic strokes—CT angiography-based prognosis. *J Neuroimaging*. 2015;25(2):238–242. doi:10.1111/jon.12126.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
9. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2003;34(5):1235–1241. doi: 10.1161/01.STR.0000068406.30514.31.
10. Levine SR, Khatri P, Broderick JP, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke*. 2013;44(9):2500–2505. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000878.
11. Strbian D, Soenne L, Sairanen T, et al. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke*. 2010;41(4):712–726. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571976.
12. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):978–986. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70192-2.
13. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139–147. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
14. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
15. Ravipati K, Guillen R, Belnap S, et al. Maximum intravenous alteplase dose for obese stroke patients is not associated with greater likelihood

- of worse outcomes. *Thromb Res.* 2021;204:76–80. doi: 10.1016/j.throm-res.2021.06.002.
16. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384(9958):1929–1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
 17. Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Fiebach JB, et al. Effect of incomplete (spontaneous and post thrombolytic) recanalization after middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2004;35(1):109–114. doi: 10.1161/01.STR.0000106482.31425.D1.
 18. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, et al. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA.* 2018;320(10):1017–1026. doi: 10.1001/jama.2018.12498.
 19. Overgaard K. Thrombolytic therapy in experimental embolic stroke. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1994;6(3):257–286.
 20. 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(24):1581–1587. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
 21. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018; 378:1573. doi: 10.1056/NEJMoa1716405.
 22. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:781. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
 23. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2022;21:511. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00124-7.
 24. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723–1731. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
 25. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442.

26. Gonzalez RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: from “time is brain” to “physiology is brain.” *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:728–735.
27. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: The 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke.* 2003;34(1):214–223. doi:10.1161/01.STR.0000048846.09677.62
28. Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, et al. Association Between Time to Treatment With Endovascular Reperfusion Therapy and Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated in Clinical Practice. *JAMA.* 2019;322(3):252-263. doi: 10.1001/jama.2019.8286.
29. Kunz WG, Hunink MG, Almekhlafi MA, et al. Public health and cost consequences of time delays to thrombectomy for acute ischemic stroke. *Neurology.* 2020;95(18):e2465–e2475. doi: 10.1212/WNL.0000000000010867.