

MỐI LIÊN HỆ GIỮA THỜI GIAN TÁI THÔNG ĐỘNG MẠCH VỚI HIỆU QUẢ LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN TẮC ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA CẤP TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC RTPA TÍNH MẠCH PHỐI HỢP VỚI SIÊU ÂM DOPPLER XUYÊN SỌ

Trần Quang Thắng¹, Nguyễn Đạt Anh², Nguyễn Văn Chi²,
Mai Duy Tôn², Lê Văn Thịnh²

(1) Bệnh viện Lão khoa Trung ương, (2) Bệnh viện Bạch Mai

Tóm tắt

Mục đích: Mối liên quan giữa tái thông động mạch tắc nghẽn và tiên lượng của bệnh nhân đột quỵ não sau khi dùng thuốc rtPA vẫn chưa thực sự rõ ràng. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để tìm hiểu xem mối liên quan giữa thời gian tái thông của động mạch não giữa, được xác định thông qua siêu âm Doppler xuyên sọ, với hiệu quả tiên lượng bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc đoạn gần động mạch não giữa cấp tính. **Đối tượng và phương pháp:** 40 bệnh nhân không ngẫu nhiên bị tắc đoạn gần động mạch não giữa được chọn vào nghiên cứu, những bệnh nhân này đều được dùng Alteplase liều 0,6mg/kg và gắn TCD 2Mhz liên tục trong 2 giờ. Đánh giá tái thông mạch tại thời điểm 2 giờ can thiệp, điểm NIHSS tại các thời điểm 2 giờ, 24 giờ và Rankin sửa đổi ở thời điểm 90 ngày. Động mạch tái thông hoàn toàn theo tiêu chuẩn TIBI đạt mức 4 hoặc 5. **Kết quả:** 40 bệnh nhân (tuổi trung bình 67 ± 14 tuổi, NIHSS $16,15 \pm 8,6$ điểm) thời gian bắt đầu dùng thuốc tính từ khi có triệu chứng là 180 ± 80 phút. Tái thông hoàn toàn tại thời điểm 2 giờ là 13 bệnh nhân (32,5%). Trong nhóm này, điểm NIHSS giảm nhanh tại thời điểm 2 giờ và 24 giờ. Điểm Rankins sửa đổi 0-1 là 92,3% ở nhóm tái thông hoàn toàn so với 37,0% ở nhóm không tái thông hoàn toàn tại thời điểm 90 ngày. Có 1 bệnh nhân chảy máu não không triệu chứng ở nhóm tái thông hoàn toàn. **Kết luận:** Tái thông động mạch não giữa hoàn toàn trong vòng 2 giờ sau khi dùng rtPA giúp dự đoán hiệu quả hồi phục tốt về chức năng và lâm sàng ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch não giữa cấp tính được điều trị bằng rtPA liều 0,6 mg/kg đường tĩnh mạch kèm theo dõi siêu âm Doppler xuyên sọ liên tục trong 2 giờ.

Từ khóa: Đột quỵ não, Doppler xuyên sọ, Thuốc tiêu huyết khối

Abstract

THE RELATIONSHIP BETWEEN TIMING OF RECANALIZATION AND CLINICAL OUTCOME OF ISCHEMIC STROKE DUE TO ACUTE MIDDLE CEREBRAL ARTERY OCCLUSION AFTER ULTRASOUND-ENHANCED THROMBOLYSIS

Tran Quang Thang¹, Nguyen Dat Anh², Nguyen Van Chi²,
Mai Duy Ton², Le Van Thinh²

(1) National Geriatric Hospital, (2) Bach Mai Hospital

Purpose: The relationship between arterial recanalization after use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and outcome is still uncertain. The aim of our study was to evaluate the association between the timing and impact of recanalization on functional outcomes in ischemic stroke patients due to acute middle cerebral artery occlusion. **Subjects and methods:** Nonrandomized 40 stroke patients with proximal middle arterial occlusion on a prebolus TCD receiving intravenously 0.6 mg/kg rtPA within 4.5 hours after stroke onset were monitored with portable diagnostic TCD equipment and a standard headframe. Complete recanalization was defined as thrombolysis in brain ischemia (TIBI) flow grades 4-5. **Results:** 40 patients (mean age 67 ± 14 years, NIH Stroke Scale [NIHSS] 16.15 ± 8.6 points) were treated at 180 ± 80 minutes

- Địa chỉ liên hệ: Trần Quang Thắng, Email: thangslk@yahoo.com

- Ngày nhận bài: 23/12/2016; Ngày đồng ý đăng: 12/4/2017; Ngày xuất bản: 20/4/2017

DOI: 10.34071/YLJH/11111111111111111111

from symptom onset. TCD was monitored continuously for 120 minutes. Complete recanalization on TCD within 2 hours after bolus was found in 13 patients (32.5%). In this group, NIHSS decreased quickly at 2 hours and 24 hours. Modified Rankins 0-1 point was seen in 92.3% of patients with complete recanalization compared to 37.0% of patients with incomplete recanalization at 90 days. Non-symptomatic intracranial hemorrhage was seen in 1 patient in the group of complete recanalization. **Conclusions.** Complete recanalization of middle cerebral arteries within 2 hours after IV rtPA treatment plays a role in predicting the good functional and clinical outcomes after ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke patients due to acute middle cerebral artery occlusion.

Keywords: stroke, recombinant tissue plasminogen activator, transcranial Doppler sonography

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ thiếu máu não là nguyên nhân thứ hai gây tử vong và là nguyên nhân thứ nhất gây tàn tật ở các nước phát triển. Tiêu huyết khối bằng thuốc hoạt hóa sinh plasmin mô tái tổ hợp (rtPA) đã được cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ chấp thuận và Hiệp hội Đột quỵ não Hoa kỳ đưa vào khuyến cáo điều trị trong vòng 4,5 giờ đầu của đột quỵ thiếu máu não. Siêu âm Doppler xuyên sọ (TCD) là phương pháp không xâm nhập cho phép đánh giá tốc độ dòng máu ở đoạn gần của các nhánh động mạch não. Điều này nói lên khả năng phát hiện vị trí tắc của siêu âm Doppler xuyên sọ ở các nhánh động mạch này, đồng thời siêu âm Doppler xuyên sọ có thể dự đoán đáp ứng lâm sàng khi bệnh nhân được sử dụng thuốc rtPA thông qua vị trí tắc và khả năng tái thông [1],[2],[3],[4].. Để đánh giá tái thông mạch, các tác giả áp dụng tiêu chuẩn TIBI, mạch máu tái thông hoàn toàn khi TIBI ở mức 4 hoặc 5.[5],[6].

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu: ***“Mối liên hệ giữa thời gian tái thông động mạch với hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân tắc động mạch não giữa cấp tính được điều trị bằng thuốc rtPA tĩnh mạch phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ”***. Mục đích nghiên cứu này, chúng tôi muốn xem tái thông mạch hoàn toàn động mạch não giữa trong vòng 2 giờ đầu tính từ khi bắt đầu dùng rtPA ở những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc đoạn gần của động mạch não giữa có hiệu quả lâm sàng tốt hơn những bệnh nhân còn lại hay không

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Các bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ thiếu máu não do tắc đoạn gần động mạch não giữa cấp tính, vào viện trong vòng 4,5 giờ đầu kể từ khi khởi phát, tại khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch mai từ tháng 9 năm 2014 đến tháng 6 năm 2016, đáp ứng đủ tất cả các tiêu chuẩn dưới đây:

- Tuổi của bệnh nhân trên 18 tuổi.
 - Các triệu chứng khởi phát của đột quỵ do tắc động mạch não giữa rõ ràng dưới 270 phút trước khi dùng thuốc rtPA.
 - Có bằng chứng tắc động mạch não giữa trên phim chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ mạch não.
 - Chẩn đoán đột quỵ thiếu máu não với các dấu hiệu thiếu sót về thần kinh rõ ràng và định lượng được dựa theo thang điểm NIHSS.
 - Các thành viên của gia đình bệnh nhân và/hoặc bệnh nhân đồng ý dùng thuốc cũng như siêu âm Doppler xuyên sọ.
- 2.1.2. Các tiêu chuẩn loại trừ**
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc bệnh nhân có đủ điều kiện để lấy máu đông theo đường động mạch.
 - Bệnh nhân có khiếm khuyết về xương thái dương hoặc không thể thăm dò được động mạch não giữa.
 - Bệnh nhân hẹp động mạch cảnh trong đoạn ngoài sọ.
 - Đối với các bệnh nhân có thời gian khởi phát đột quỵ não sau ba giờ đầu chúng tôi loại trừ dựa theo nghiên cứu ECASS III [7].
 - Bệnh nhân có chống chỉ định dùng thuốc rtPA.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Cỡ mẫu thuận tiện

2.2.3. Các bước tiến hành

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn đều được tiến hành theo các bước như sau:

2.2.3.1. Các bước điều trị thuốc Alteplase cho bệnh nhân

- Chuẩn bị bệnh nhân: Thở oxy qua kính mũi 3 lít/phút, cân nặng, lắp máy theo dõi để theo dõi liên tục các thông số: huyết áp, nhịp tim; Đặt ống thông dạ dày; Đặt ống thông tiểu; Đặt đường truyền tĩnh

mạch chắc chắn.

- Thuốc rtPA dùng trong nghiên cứu là Alteplase, cách dùng như sau:

- Cách tính liều thuốc: cân nặng thực tế của bệnh nhân x 0,6 mg/kg, liều tối đa không quá 60 mg.
- Cách dùng: tiêm liều nạp 15% tổng liều trong 1 phút, 85% tổng liều còn lại truyền tĩnh mạch liên tục trong 60 phút.

2.2.3.2. Các bước theo dõi siêu âm Doppler xuyên sọ cho bệnh nhân

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng máy Doppler xuyên sọ Digi-Lite™ của hãng Rimed, Israel, và khung cố định đầu dò LMY-3™ đi kèm theo máy.

- Bệnh nhân nằm giữa, đầu cố định nhìn thẳng.

- Lắp đầu dò và bật máy Doppler:

+ Xác định vị trí động mạch não giữa qua cửa sổ xương thái dương.

+ Đặt độ sâu của sóng Doppler với tần số Doppler cố định 2 MHz.

+ Cố định đầu dò vào khung theo dõi liên tục 2 giờ.

+ Trường hợp động mạch não giữa tắc hoàn toàn theo TIBI 0 hoặc 1, khi đó tiến hành lấy bên chứng để xác định vị trí và độ sâu cho bên đối diện.

+ Đánh giá tái thông mạch theo tiêu chuẩn TIBI (bảng 1).

- Sau khi cố định được khung đầu dò, bắt đầu tiến hành tiêm liều nạp rtPA.

Bảng 1. Tiêu chuẩn TIBI [8]

Độ 0: Không thấy tín hiệu sóng	• Không thấy tín hiệu dòng chảy đều đặn mặc dù thấy các nhiễu ồn ở nền phổ tín hiệu
Độ 1: Tín hiệu sóng rất thấp	• Đỉnh nhọn tâm thu có tốc độ và khoảng rộng thay đổi. • Không thấy tín hiệu dòng chảy tâm trương trong toàn bộ chu chuyển tim. Tín hiệu dội lại thấp tương ứng dòng chảy rất nhỏ.
Độ 2: Tín hiệu sóng dạng góc tù	• Tăng tốc dòng chảy tâm thu dạng bẹt với khoảng rộng thay đổi so với chứng. • Thấy tín hiệu dòng chảy dương cuối tâm thu • Chỉ số nhịp đập <1,2
Độ 3: Suy giảm tín hiệu	• Tăng tốc dòng chảy tâm thu bình thường • Thấy tín hiệu dòng chảy dương cuối tâm thu • Giảm tốc độ dòng chảy trung bình $\geq 30\%$ so với chứng
Độ 4: Tín hiệu sóng gần bình thường	• Tốc độ dòng chảy trung bình ≥ 80 cm/s và khác biệt $\geq 30\%$ so với bên chứng hoặc • Nếu cả bên bị tổn thương và bên so sánh có tốc độ trung bình <80cm/s do tốc độ cuối tâm trương thấp, tốc độ trung bình $\geq 30\%$ so với bên chứng và có dấu hiệu dòng rối
Độ 5: Tín hiệu sóng bình thường	• Sự khác biệt tốc độ trung bình so với chứng <30% • Hình dạng phổ sóng tương tự với chứng

2.2.3.3. Theo dõi

- Theo dõi mạch, huyết áp, các dấu hiệu thần kinh theo phác đồ.

- Chụp lại phim cắt lớp sọ não hoặc cộng hưởng từ sọ sau 24 giờ để quyết định sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (Aspirin 100 mg/ngày) điều trị dự phòng.

- Đánh giá điểm NIHSS tại thời điểm 2 giờ và 24 giờ sau khi dùng rtPA.

- Đánh giá điểm Rankin sửa đổi ngày thứ 90.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, được xử lý và phân tích trên phần mềm thống kê y học SPSS 17.0

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, từ tháng 9 năm 2014 đến tháng 6 năm 2016, chúng tôi chọn được 40 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Nam giới

23 bệnh nhân (57,5%), nữ 17 bệnh nhân (42,5%). Tuổi trung bình 67 ± 14 tuổi. Thời gian khởi phát cho đến khi được can thiệp điều trị 180 ± 80 phút.

3.1. Tỷ lệ tái thông hoàn toàn theo tiêu chuẩn TIBI trong vòng 2 giờ tính từ khi bắt đầu dùng Alteplase

Bảng 2. Tái thông trong vòng 2 giờ tính từ khi dùng thuốc Alteplase

Độ TIBI	Trước can thiệp (n)	Sau can thiệp 2 giờ (n)	Hiệu quả	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
TIBI 0	8	0	Tái thông hoàn toàn	13	32,5
TIBI 1	21	3	Tái thông một phần	24	60,0
TIBI 2	11	8	Không tái thông	3	7,5
TIBI 3	0	16	Tổng	40	100
TIBI 4	0	10			
TIBI 5	0	3			

Nhận xét: Nhóm tái thông hoàn toàn với TIBI 4-5: có 13 bệnh nhân, còn lại là 27 bệnh nhân tái thông một phần hoặc không tái thông trong vòng 2 giờ đầu.

3.2. Thay đổi thang điểm NIHSS

Bảng 3. Thay đổi thang điểm NIHSS

Mức độ thay đổi điểm NIHSS	Nhóm tái thông hoàn toàn trong 2 giờ đầu	Nhóm không tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu	P
	Trung bình ± Độ lệch chuẩn		
Điểm NIHSS trước dùng thuốc	16,00±6,3	16,09±4,6	0,8
Điểm NIHSS sau dùng thuốc 2 giờ	6,21±4,3	13,51±6,5	0,012
Điểm NIHSS sau dùng thuốc 24 giờ	4,45±4,1	10,12±2,2	0,003

Nhận xét: Tại thời điểm xuất phát cả hai nhóm có điểm NIHSS tương tự nhau. Điểm NIHSS thay đổi giảm nhanh ở nhóm tái thông hoàn toàn tại thời điểm 2 giờ và 24 giờ.

3.3. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau ba tháng

Bảng 4. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau ba tháng

Thang điểm tàn tật Rankin sửa đổi (mRS)								
Thang điểm mRS		0	1	2	3	4	5	6
Nhóm tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu	Số bệnh nhân	12		1		0		0
	Tỷ lệ %	92,3		7,7		0		
Nhóm không tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu	Số bệnh nhân	10		10		6		1
	Tỷ lệ %	37,0		37,0		22,3		3,7

Nhận xét: Sau ba tháng điều trị bệnh nhân ở nhóm tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu có kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1): 12 bệnh nhân

(92,3%), mức độ tàn tật trung bình (mRS 2-3): 1 bệnh nhân (7,7%), không có bệnh nhân nào ở mức độ tàn tật nặng (mRS 4-5) hay tử vong. Trong khi đó, bệnh

nhân ở nhóm không tái thông hoàn toàn có kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1): 10 bệnh nhân (37,0%), mức độ tàn tật trung bình (mRS 2-3): 10 bệnh nhân

(37,0%), mức độ tàn tật nặng (mRS 4-5): có 6 bệnh nhân (22,3%), có 1 bệnh nhân tử vong (3,7%).

3.4. Liên quan giữa thời gian tái thông và biến chứng chảy máu trong sọ

Bảng 5. Liên quan giữa thời gian tái thông và biến chứng chảy máu trong sọ

Chảy máu trong sọ	Có triệu chứng (HI)	Không có triệu chứng (PI)
Nhóm		
Tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu	0	1
Không tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu	1	0

Nhận xét: Nhóm tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu có 1 bệnh nhân chảy máu trong sọ không triệu chứng. Trong khi đó, nhóm còn lại có 1 bệnh nhân chảy máu trong sọ có triệu chứng.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ tái thông hoàn toàn theo tiêu chuẩn TIBI trong vòng 2 giờ tính từ khi bắt đầu dùng Alteplase

Theo kết quả Bảng 2, 3 bệnh nhân (7,5%) không tái thông, 13 bệnh nhân (32,5%) tái thông hoàn toàn, 24 bệnh nhân (60%) tái thông một phần. Tỷ lệ tái thông hoàn toàn trong nghiên cứu này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Alexadrov và cộng sự là 36% nhưng lại thấp hơn so với kết quả của Molina là 40,6% [9],[10],[11]. Như vậy, qua hình ảnh siêu âm Doppler xuyên sọ cho phép đánh giá tái thông sớm trong vòng 2 giờ tính từ khi bắt đầu dùng rtPA.

4.2. Thay đổi thang điểm NIHSS

Tại thời điểm xuất phát cả hai nhóm có điểm NIHSS tương tự nhau lần lượt là

16,00±6,3 và 16,09±4,6 ($p=0,8$). Bắt đầu ở tại thời điểm 2 giờ và 24 giờ, cả hai nhóm đều có giảm điểm NIHSS theo hướng tiến triển tốt. Tuy nhiên, nhóm tái thông hoàn toàn điểm NIHSS giảm nhiều hơn tạo sự khác biệt rõ với nhóm không tái thông hoàn toàn (với p lần lượt là 0,012 và 0,003). Điều này cho thấy tái thông mạch hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu giúp cho bệnh nhân hồi phục sớm về chức năng thần kinh.

4.3. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau ba tháng

Tương tự với giảm điểm NIHSS, hiệu quả hồi phục lâm sàng sau ba tháng cũng có sự khác biệt giữa hai nhóm. Sau ba tháng bệnh nhân ở nhóm tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu có kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1): 12 bệnh nhân (92,3%), mức độ

tàn tật trung bình (mRS 2-3): 1 bệnh nhân (7,7%), không có bệnh nhân nào ở mức độ tàn tật nặng (mRS 4-5) hay tử vong. Trong khi đó, ở nhóm không tái thông hoàn toàn có kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1): 10 bệnh nhân (37,0%), mức độ tàn tật trung bình (mRS 2-3): 10 bệnh nhân (37,0%), mức độ tàn tật nặng (mRS 4-5): 6 bệnh nhân (22,3%), 1 bệnh nhân tử vong (3,7%). Như vậy nhóm tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu có hồi phục về lâm sàng sau ba tháng tốt hơn nhóm còn lại. Phải chăng, sự tái thông hoàn toàn sớm giúp làm giảm tối đa kích thước vùng tổn thương lâm sàng của bệnh nhân hồi phục tốt hơn.

4.4. Liên quan giữa thời gian tái thông và biến chứng chảy máu trong sọ

Nhóm tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ đầu có 1 bệnh nhân chảy máu trong sọ không triệu chứng, bệnh nhân phát hiện biến chứng do được chụp cắt lớp vi tính sọ não kiểm tra sau 24 giờ. Trong khi đó, nhóm còn lại có 1 bệnh nhân chảy máu trong sọ có triệu chứng, sau khi kết thúc can thiệp bệnh nhân xuất hiện đau đầu, ý thức giảm, được đặt ống nội khí quản, đi chụp cắt lớp sọ não phát hiện xuất huyết não, kết cục là bệnh nhân tử vong. Tái thông hoàn toàn sớm, nhu mô não hồi phục tốt hơn, còn tái thông muộn hoặc không tái thông thì nhu mô não tổn thương rộng và khi đó xuất não thường nặng nề hơn.

5. KẾT LUẬN

Tái thông động mạch não giữa hoàn toàn trong vòng 2 giờ sau khi dùng rtPA đóng vai trò dự đoán hiệu quả hồi phục tốt về chức năng và lâm sàng ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch não giữa cấp tính được điều trị bằng rtPA liều 0,6 mg/kg đường tĩnh mạch phổi hợp với TCD 2MHz theo dõi liên tục trong 2 giờ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, et al (2000). Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Stroke*, vol.31, no.1, pp.140–146.
2. Allendoerfer J, Goertler M, Von Reutern GM, (2006). Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology*, vol.5, no.10, pp.835–840.
3. Goslingand RG, King DH,(1974). Arterial assessment by Doppler shift ultrasound. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 67, no. 6, pp. 447–449.
4. Baracchini C, Manara R, Ermani M, Meneghetti G, (2000). The quest for early predictors of stroke evolution: can TCD be a guiding light?. *Stroke*, vol. 31, no. 12, pp. 2942–2947.
5. Stolz E, Cioli F, Allendoerfer J, Gerriets T, Sette MD, Kaps M,(2008). “Can early neurosonology predict outcome in acute stroke? A meta analysis of prognostic clinical effect sizes related to the vascular status,” *Stroke*, vol.39, no.12, pp.3255–3261.
6. Alexandrov AV, Tsivgoulis G, Rubiera M, et al, (2010). End diastolic velocity increase predicts recanalization and neurological improvement in patients with ischemic stroke with proximal arterial occlusions receiving reperfusion therapies. *Stroke*, vol.41, no.5, pp.948–952.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al for the ECASS Investigators (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359, 1317-1329.
8. Demchuk AM, Burgin WS, Christou et al, (2001). Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, vol. 32, no. 1, pp. 89–93.
9. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC (2004). CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase 1. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging*. 14:113-117.
10. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E et al (2006). Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2MHz ultrasound monitoring in stroke subjects treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 37:425-429.
11. Molina CA, Saqqur M, Salam A, et al, (2007). Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke*, vol.38, no.1, pp.69–74.