

Akut İnme İçin Ambulansta Trombolitik Tedavi Uygulamas

Thrombolytic Therapy in the Ambulance for Acute Stroke: Case Report

Ahmet YILMAZ,^a
Levent GÜNGÖR^b

^aNöroloji AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bNöroloji Kliniği,
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Samsun

Geliş Tarihi/Received: 24.12.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ahmet YILMAZ
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
ahmetxcv@hotmail.com

ÖZET Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA), akut iskemik inmede ilk 4,5 saatte etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir. Fakat trombolitik tedavi verilen hasta sayısı hâlâ düşük oranlardadır. Elli dokuz yaşında erkek hasta, sağ hemipleji ve afazi nedeniyle acil serviste değerlendirildi. NIHSS skoru 24 hesaplandı, beyin bilgisayarlı tomografi normaldi. Hastaya intravenöz trombolitik tedavi başlandı ve nöroloji yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevk edildi. Nakledilirken ambulansa ilaç infüzyonuna devam edildi. İlaça bağlı komplikasyon olmadı. Difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde sol hemisferde parçalı infarkt alanları vardı. Yirmi dört saat sonra NIHSS skoru 18'e düşmüştü. Ambulansta intravenöz trombolitik ilacın uygulanmasının kanama komplikasyonlarını arttırdığına dair bir literatür bilgisi yoktur. Rekanalizasyon tedavilerinden mümkün olduğunca çok inme hastasının yararlanabilmesini sağlayabilmek için şartlar oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnme, felç; cankurtaranlar; trombolitik terapi

ABSTRACT Recombinant tissue-type plasminogen activator (tPA) is the only proven treatment of acute ischemic stroke when administered within 4.5 hours. However the number of patients given thrombolytic therapy is still at low ratios. A 59-years-old male patient evaluated at the emergency room due to the right hemiplegia and aphasia. NIHSS score was assessed 24 and brain computed tomography was assessed normal. Intravenous thrombolytic therapy was initiated to the patient and shipped to a center that have neurology intensive care unit. Drug infusion was continued while transporting at the ambulance. There was no drug related complication. At diffusion magnetic resonance, there was limited infarct areas in the left hemisphere. The NIHSS score was decreased to 18 after 24 hours. There is no knowledge of literature that implementation of intravenous thrombolytic drugs in the ambulance increase bleeding complications. The conditions should be created to provide as much as possible stroke patients that can benefit from recanalization therapies.

Key Words: Stroke; ambulances; thrombolytic therapy

Türkiye Klinikleri J Neur 2014;9(2):85-90

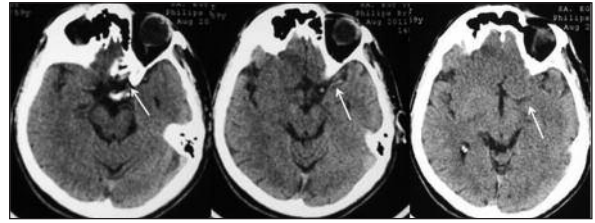
Akut iskemik inme komplikasyonlarını en aza indirmek için erken başvuru, erken tanı ve erken trombolitik tedavi şarttır. Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA), akut iskemik inmede ilk 4,5 saatte etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir.¹⁻³ Akut inme hastalarının sadece %2-8'i intravenöz (iv.) trombolitik tedavi alabilmektedir.⁴⁻⁶ Bu oranın düşük olmasının yegane nedeni, zamandır. Hastaların büyük bölümü ilk 4,5 saat içinde bir acil servise başvurup tanı alamamaktadır. Zaman penceresi içerisinde başvuran hastalarda ise gecikilen her dakika iv. trom-

bolize yanıtın daha az olmasına neden olur. Tedaviye başlangıç geciktikçe prognoz da kötüleşmektedir.⁴ Çalışmamızda, sol orta serebral arter tıkanması konularak zaman aralığının aşılmaması için ikinci basamak bir sağlık merkezinde iv. doku tipi plazminojen aktivatörü (iv. tPA) uygulanmasına başlanan, takibinin üçüncü basamak bir hastanede yapılması için ambulansla sevk edilirken infüzyona devam edilen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

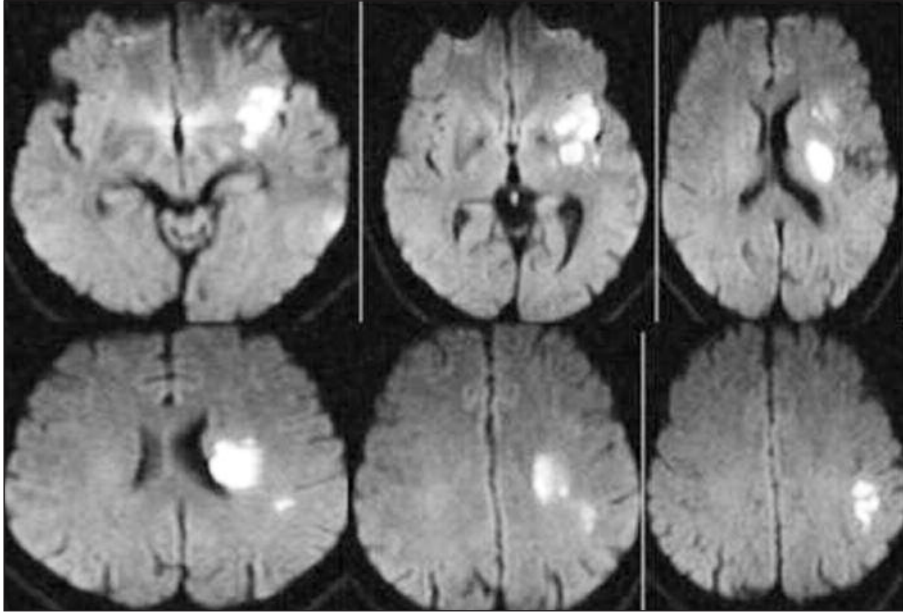
Elli dokuz yaşında erkek hasta, acil servise ani gelişen konuşma bozukluğu ve sağ taraf güçsüzlüğü nedeni ile getirildi. Semptomların başlangıcı ile acil servise başvuru arasında 30 dakika vardı. Öz geçmişinde bilinen sistemik hastalığı, ilaç kullanımı, operasyon veya travma öyküsü yoktu. Arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg, nabızı ritmikti. Nörolojik muayenesinde bilinç somnole, global afazik, sağ hemiplejikti. Sağda Babinski işareti alınıyordu. “National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)” skoru 24 olarak hesaplandı. Trombosit sayısı, glukoz düzeyi ve protrombin zamanını içeren kan testleri normaldi. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT)’de hemoraji yoktu, solda parlak orta serebral arter işareti ve insüler şeritte silinme görüldü (Resim 1). NIHSS skoru yüksek olmasına, parlak arter işareti olmasına rağmen trombolitik tedavi için uygun bir hasta olduğuna karar verildi. Hem intraarteriyel tedaviye geçilme olasılığının değerlendirilmesi (köprü tedavisi) hem de trombolitik tedavi sonrası izleminin yapılabilmesi için bölgede Nöroloji Yoğun Bakım-İnme Ünitesi bulduran üçüncü basamak merkez ile iletişime geçildi. Hasta yakınlarının onayı alınarak semptom başlangıcının 90. dakikasında (kapı-iğne zamanı 60 dakika) 0,9 mg/kg tPA dozunun %10’u iv. yolla bolus tarzda enjekte edildi, kalan doz 60 dakikada tamamlanacak şekilde infüzyona başlandı ve hasta kara ambulansında infüzyona devam edilerek adı geçen merkeze gönderildi. Ambulanstaki izlem monitör eşliğinde ve bir acil tıp teknisyeni denetiminde yapıldı.

Hasta 25 km uzaklıktaki üçüncü basamak hastanesine ulaştığında, iv. tPA infüzyonunun %50’si tamamlanmıştı. Ambulans ile nakil 20 dakika sür-



RESİM 1: Erken dönemde çekilen beyin BT’de sol internal karotid arter supraklinoid parça ve orta serebral arterde parlak arter işareti izlenmekte.

müş, iv. tPA infüzyonu başlayalı yaklaşık 30 dakika olmuştu. Hastanın bilinci hafif somnole idi, global afazisi devam ediyordu. NIHSS skoru 19’du. Elli mg infüzyon tamamlandığı, NIHSS skorunda beş puanlık düşüş olduğu ve intraarteriyel girişim hazırlığı için yeterli süre olmadığı için iv. tPA’ya ek işlem yapılmamasına karar verildi ve hasta Nöroloji Yoğun Bakım-İnme Ünitesine yatırılarak infüzyon tamamlandı. Beyin difüzyon ağırlıklı (DWI) manyetik rezonans görüntüleme sol hemisferde insula, lentiform nukleus ve kapsula interna arka bölümünü içeren, frontoparietal bileşkede kortikal ve subkortikal alanda devam eden parçalı infarkt alanları görüldü (Resim 2). Yirmi dördüncü saatte NIHSS skoru 18 idi. İlaça bağlı allerjik ya da hemorajik bir komplikasyon gelişmedi. Kontrol beyin tomografisinde intraserebral kanama olmadığı görüldü. Yetmiş iki saat sonra BT ile yapılan serebral anjiyografide intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarlarda ateroskleroz bulgusuna rastlanmadığı gibi, sol orta serebral arter ve dallarının açık olduğu görüldü (Resim 3). İnme alt tipini belirlemek için yapılan incelemelerde transtorasik ekokardiyografide dejeneratif kapak hastalığı görüldü. Ritm Holter normaldi. Saptanan hiperlipidemi için rosuvastatin ve kan basıncı kontrolü için losartan başlandı. İkinci haftada sağ kol plejik, bacak 2/5 kas gücünde, oral alabilir, dizartrik konuşabilir durumda fizik tedavi bölümüne nakledildi. Üçüncü aydaki nörolojik muayenesinde konuşabiliyor, anlayabiliyor, bastonla tek başına yürüyebiliyordu. Sağ kol 3/5, bacak 4/5 kas gücünde idi. NIHSS skoru 8, modifiye Rankin Skalası 3 olarak hesaplandı. Disfaji ve sfinkter disfonksiyonu yoktu. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındı.



RESİM 2: Yirmi dört saat sonra çekilen beyin DWI incelemede sol hemisferde insula, lentiform nukleus ve kapsula interna arka bölümünü içeren, frontoparietal bileşkede kortikal ve subkortikal alanda devam eden parçalı infarkt alanları.

TARTIŞMA

Beyin damar hastalıkları, gelişmiş ülkelerde kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık dördüncü ölüm nedenidir.⁷ İnme sonrasında hastaların %15-30'u kalıcı sekel ile yaşamakta, %20'si bakıma muhtaç hale gelmektedir.⁸ Akut iskemik inmede rekanalizasyon tedavilerinin kullanıma girmesiyle bu yüksek mortalite ve morbidite oranlarının azalması mümkün olabilmektedir. İntravenöz trombolitik verilen her sekiz iskemik beyin damar hastasından biri tam iyileşmekte, her üç hastadan biri ise kısmi iyileşme göstererek hafif özürlü kalmaktadır.⁹ Bugün için inme semptomları başlangıcından sonraki ilk 4,5 saat içinde iv. trombolitik ilaçlar ruhsatlandırılmıştır. Beyni besleyen bir damar veya dallarından biri tıkanıldığında serebral kan akımının hızla ve şiddetle düştüğü "core" bölgesinde hızla geriye dönüşsüz nöronal hasar ortaya çıkar. Kollateral akım ile kan akımını bir miktar sürdürebilen penumbra bölgesinde hızla rekanalizasyon sağlanamazsa nöronlar hızla ölmeye başlar. Trombolitik tedavi için en uygun hasta beyindeki bir damarın tıkanıdığı, hiç enfarktı olmayan ya da küçük bir enfarktı gelişmiş ama daha büyük bir alanda enfarkt gelişme riski olan hastadır.¹⁰ Tipik



RESİM 3: BT anjiyografide sol orta serebral arterde tam rekanalizasyon görülmekte.

bir büyük damar oklüzyonuna bağlı akut iskemik inme olgusunun beyinde dakikada 1,9 milyon nöron, 14 milyar snaps, 12 kilometre miyelinli lif hasar görür.¹¹ Bu nedenle akut iskemik beyin damar hastalığının kanıtlanmış tek ilacı olan iv. tPA'yı mümkün olan en kısa sürede başlamak gerekir.

Gerçekten, mevcut literatürde yayımlanmış prospektif randomize plasebo kontrollü iv. tPA çalışmalarının sonuçları gözden geçirilirse iv. tPA'nın ne kadar erken verilirse iyileştirme potansiyelinin o kadar büyük olduğu, intraserebral kanama komp-

likasyonunun o kadar az ortaya çıktığı görülür. Eğer iv. tPA ilk 90 dakika içinde başlanabilirse modifiye Rankin skoru 0 ya da 1 olacak düzeyde iyileşme olabilmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 4'tür. Yüz seksen-270. dakikalar arasında tedavi başlarsa tedavi edilmesi gereken hasta sayısı dramatik olarak 14'e yükselir.^{12,13}

Acil triaj organizasyonunun en yüksek düzeyde kurulduğu gelişmiş ülkelerde bile oran iki katına çıksa da hâlen tüm inme hastalarının yaklaşık sadece %5'ine bu tedavi verilebilmektedir.¹⁴ Bunun en önemli nedeni, hastaların rekanalizasyon tedavisi yapılabilecek bir merkeze zaman penceresi içerisinde başvuramamasıdır.¹⁵ Semptom-kapı zamanı hastaların tıbbi yardım talep etmeden önce uzun bir süre beklemesi veya trombolitik tedavi yapılabilecek bir merkeze ulaşmalarındaki zorluklar nedeniyle uzundur. NIHSS skorunun yüksek olması ve trombolitik kullanımı için başka kontrendikasyon varlığı uygulamanın yapılamamasının diğer nedenleridir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde iv. tromboliz yapılan 58 353 hastanın verileri retrospektif olarak incelendiğinde sadece %9,3'ünün ilk 90 dakikada tedavi alabildiği görülmüştür.¹⁶

Semptom-iğne zamanındaki gecikme bağımsız yaşam veya özürlü kalmak arasındaki farkı belirler. Kapı-iğne süresinin 60 dakikadan kısa olması istenir. Ancak ABD'de bile pek çok hastanede bu süre hâlâ 60 dakika üzerindedir. Acile girişten sonraki ilk 25 dakika içinde beyin görüntülemesine hastanın girmiş olması, 45 dakika içinde kan test-

leri ve beyin görüntüleme sonucunun elde edilmiş olması gerekir.¹⁷ Kapı-iğne zamanını uzatan faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir.⁴

Son yıllarda daha çok akut inme hastasına bu tedavinin uygulanabilmesi için yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. "Damlat ve yolla" (drip and ship) yöntemi de bunlardan birisidir. İlk kez 2003 yılında Kansas'da 142 hastada uygulanmış, çevre hastanelerde iv. trombolitik tedavi başlandıktan sonra akut inme hastası 100 mil mesafedeki merkez hastaneye ulaştırılmıştır.¹⁸ Bu üçüncü basamak merkezde gerekirse intraarteriyel girişim yapılabilmekte, hem de inme ünitesinde hasta izlenebilmektedir. Trombolitik verilen hastanın ilk saatlerinde ambulans ile nakli artmış kanama ve mortalite nedeni olmamaktadır.¹⁹ "Damlat ve yolla" yaklaşımı ABD'de 4474 hastada uygulanmış ve sonuçlarının olumlu olduğu görülmüştür.²⁰ Hastaların organize olmuş bölgesel inme ünitelerinde izlenmesi prognoz üzerine olumlu etki sağlar.^{21,22} Akut inme hastalarında tromboliz uygulama oranlarını artıran her türlü stratejinin uzun dönem tedavi maliyetlerini düşürdüğü ve hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir.²³

Bu makalede bildirilen olgu, 30. dakikada bir ikinci basamak sağlık kurumuna başvurmuş, kan testleri, nörolojik değerlendirme, BT, gerekli konsültasyonlar ve tPA temini 60 dakika içinde sağlanıp hastaya uygulanabilmiştir. Uygulamaya hemen başlanıp, kara ambulansında devam edilmiş ve böylece ilimizdeki Nöroloji Yoğun Bakım ve İnme Ünitesi bulunan üçüncü basamak merkeze sevki sı-

TABLO 1: Hastanedeki kapı-iğne zamanındaki gecikme nedenleri (Kruy'tan alıntı⁴).

Hasta ile ilişkili faktörler	Lojistik faktörler
Semptom başlangıcının bilinmemesi	Uygun olmayan triaj
Tıbbi öykünün eksik olması	Yetersiz personel
Kontrolsüz kan basıncı	İnfüzyon ve damar yolu erişimdeki zorluklar
Dalgаланan nörolojik defisit	Hastanın kilosunun belirlenmesindeki güçlük
Trombolizden önce tedavi alması gerekliliği	Görüntüleme gecikmesi
Antikoagülan kullanım durumunun belirsizliği	Laboratuvar sonuçlarının gecikmesi
	İlacın temin edilememesi
	Hasta onamının beklenmesi
	Hastanın başka bir merkeze nakli

rasında vakit kaybedilmemiştir. Transporta başlamadan önce iv. tPA takılmasının hastaya 20 dakika transport, 20 dakika da ulaştığı üçüncü basamak merkeze ait acil servis ünitesinde geçen zaman olacağını düşünülerek en az 40 dakika kazandırdığını düşünmekteyiz. Bu 40 dakika önce başlayan tedavi belki de bu hastada klinik olarak böyle dramatik bir yanıt alınabilmesinin sebebi olmuştur. Ambulansta iv. trombolitik ilacın uygulanmasının kanama komplikasyonlarını arttırdığına dair bir literatür bilgisi yoktur. ABD'deki "telemedicine" hizmeti ile hava ambulanslarında iv. tPA uygulanmaktadır.²⁴ İngiltere'de vakit kaybını önlemek amacıyla içine BT cihazı yerleştirilmiş, inme semptomları olan hastaları bulunduğu yerden aldıktan hemen sonra BT çekip infarkt saptanırsa inme nöroloğu konsültasyonu ile trombolitik ilacın verildiği ambulanslar üretilmiştir.^{25,26}

Büyük damarları tıkayan trombüslerin iv. tromboliz ile erime olasılığı düşüktür. Orta serebral arterdeki parlak arter işareti buradaki trombusun hiperdens görüntüsü olarak kabul edilir. Parlak orta serebral arter işareti olan hastalara trombolitik tedavi verilebilse de bunların prognozları kötü, mortaliteleri daha yüksek olmaktadır.²⁷ Parlak arter işaretinin uzunluğu 10 mm'yi geçiyorsa bu pıhtının iv. tPA ile lizisi pek mümkün olmaz.²⁸

Burada sunulan hastada da çekilen erken BT'de uzun bir parlak arter işareti görülmüştür. Ancak iv. tromboliz yapıldıktan 48 saat sonra çe-

kilen BT anjiyografide sol orta serebral arterin tamamen rekanalize olduğu görülmüştür. Bu iki yolla olabilir. Birincisi, 90. dakikada başlanıp ambulansda uygulaması devam eden iv. tPA erken verilebildiği için sol orta serebral arterdeki taze trombusu eritebilmiştir. İkinci olarak da parlak arter işareti olarak görünen trombus değil, daha distaldeki bir trombusa bağlı sol orta serebral arterdeki yavaş akımı gösteriyor olabilir. Bu hastada sol orta serebral arter tıkanmasının nedeni de etiyolojik incelemelerle bulunamamıştır.

Her nasıl olursa olsun bu olguda ciddi klinik düzelme ile birlikte tam rekanalizasyon gerçekleşmiştir. Trombolitik tedavi ne kadar erken verilirse etkinliği o kadar yüksek olacaktır. Hatta proksimal orta serebral arter tıkanıklıkları bile açılabilir.

İnmede iv. trombolitik tedavinin etkinliği uygun hastalara verildiğinde çok yüksektir. Her nöroloğun çalıştığı hastanede iv. trombolitik tedavi uygulayabilmek için yeterli şartları oluşturmaya çalışması gerekir. Eğer bu sağlanamıyorsa nöroloji uzmanı görev yaptığı yere en yakın rekanalizasyon yöntemlerini uygulayabilir merkezi bulmalı ve bu merkezdeki inme nörologları ile iletişim içine girmelidir. Rekanalizasyon tedavilerinden mümkün olduğunca çok inme hastasının yararlanabilmesini sağlayabilmek için üçüncü basamak sağlık kurumları da bölgelerindeki diğer nöroloji uzmanları, acil servis üniteleri ve ambulans birimleri ile aktif iletişim kurmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
3. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9834):2352-63.
4. Krzycki ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringler PA, Rudd AG, et al. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. *Stroke* 2013;44(11):3249-53.
5. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke* 2011;42(7):1952-5.
6. Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, Woo D, Khoury J, Miller R, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004;35(2):e27-9.
7. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011;42(8):2351-5.
8. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115(5):e69-171.

9. Saver JL, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke* 2009;40(7):2433-7.
10. Caplan LR. Stroke thrombolysis: slow progress. *Circulation* 2006;114(3):187-90.
11. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006;37(1):263-6.
12. Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000514. doi: 10.1002/14651858.CD000514.pub3.
13. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al.; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695-703.
14. de Los Rios la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Eligibility for intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator within a population: the Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III trial. *Stroke* 2012;43(6):1591-5.
15. Bambauer KZ, Johnston SC, Bambauer DE, Zivin JA. Reasons why few patients with acute stroke receive tissue plasminogen activator. *Arch Neurol* 2006;63(5):661-4.
16. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 2013;309(23):2480-8.
17. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. *Stroke* 2011;42(10):2983-9.
18. Rymer MM, Thurtchley D, Summers D; America Brain and Stroke Institute Stroke Team. Expanded modes of tissue plasminogen activator delivery in a comprehensive stroke center increases regional acute stroke interventions. *Stroke* 2003;34(6):e58-60.
19. Mansoor S, Zand R, Al-Wafai A, Wahba MN, Giraldo EA. Safety of a "drip and ship" intravenous thrombolysis protocol for patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):969-71.
20. Tekle WG, Chaudhry SA, Hassan AE, Rodriguez GJ, Suri MF, Qureshi AI. Drip-and-ship thrombolytic treatment paradigm among acute ischemic stroke patients in the United States. *Stroke* 2012;43(7):1971-4.
21. Tamm A, Siddiqui M, Shuaib A, Butcher K, Jassal R, Muratoglu M, et al. Impact of stroke care unit on patient outcomes in a community hospital. *Stroke* 2014;45(1):211-6.
22. Ali SF, Singhal AB, Viswanathan A, Rost NS, Schwamm LH. Characteristics and outcomes among patients transferred to a regional comprehensive stroke center for tertiary care. *Stroke* 2013;44(11):3148-53.
23. Penalzoza-Ramos MC, Sheppard JP, Jowett S, Barton P, Mant J, Quinn T, et al. Birmingham and Black Country Collaborations for Leadership in Applied Health Research and Care Investigators. Cost-effectiveness of optimizing acute stroke care services for thrombolysis. *Stroke* 2014;45(2):553-62.
24. Pervez MA, Silva G, Masrur S, Betensky RA, Furie KL, Hidalgo R, et al. Remote supervision of IV-tPA for acute ischemic stroke by telemedicine or telephone before transfer to a regional stroke center is feasible and safe. *Stroke* 2010;41(1):e18-24.
25. Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Wendt M, Winter B, et al.; STEMO-Consortium. Prehospital thrombolysis in acute stroke: results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology* 2013;80(2):163-8.
26. Walter S, Kostopoulou P, Haass A, Helwig S, Keller I, Licina T, et al. Bringing the hospital to the patient: first treatment of stroke patients at the emergency site. *PLoS One* 2010;5(10):e13758.
27. Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M, Wardlaw JM, von Kummer R, Glahn J, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan--prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(1):51-9.
28. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775-7.