

Ny lovande behandling vid akut ischemisk stroke

Sonotrombolys kan förstärka effekten av intravenös trombolys

THOMAS GU, vikarierande underläkare, institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap
Thomas.Gu@vll.se

PER WESTER, professor, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin

ELIAS JOHANSSON, med dr, ST-läkare, institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap; samtliga Umeå universitet; samtliga Strokecenter, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Vid akut ischemisk stroke medför intravenös trombolys sänkt risk för kvarstående funktionshinder och aktivitetsnedsättning jämfört med placebo [1, 2]. Även om trombolys ges är chansen till fullständig rekanalisering endast 18 procent [3]. Om man som tillägg till trombolysbehandling även kontinuerligt skickar ultraljudsvågor riktade mot själva artäröcklusionen, så kallad sonotrombolys, ökar rekanaliseringens frekvensen och risken för kvarstående funktionshinder och aktivitetsnedsättning minskar [3, 4]. Sonotrombolys har använts på Strokecenter i Umeå sedan 2011.

Syftet med denna artikel är att ge en översikt av litteraturen och kort presentera kliniska erfarenheter, resultat och praktiska problem vid införandet av sonotrombolys i Umeå.

Sonotrombolys – praktiskt tillvägagångssätt

Behandling med sonotrombolys innebär att man utöver sedvanlig administrering av intravenös trombolys även kontinuerligt skickar 2 MHz ultraljud direkt på den intracerebrala artäröcklusionen (flödeshindret). Samma apparatur, ultraljudsfrekvens och övriga inställningar som används vid diagnostiskt transkranieellt ultraljud används vid behandling med sonotrombolys. Antingen används dopplerutrustning, sk transkranieell doppler (TKD), eller sedvanligt kärultraljud med duplex, sk transkranieell färgdoppler.

För att identifiera flödeshindret krävs först en diagnostisk undersökning genom det transtemporala benfönstret. Detta sitter strax framför öronen och utmärks av att skallbenet där är så pass tunt att ultraljudsvågor till viss del kan passera; dock är detta benfönster för tjockt hos vissa individer varför en del inte kan undersökas. Genom transtemporala benfönstret kan hela *circulus Willisii* samt de proximala segmenten av *arteria cerebri media* och *arteria cerebri posterior* undersökas och behandlas. Enbart de artärer som kan nå genom det transtemporala benfönstret har utvärderats för behandling. Ytterligare artärer, t ex *arteria basiliaris*, kan förvisso nå genom andra fönster, men då passerar ultraljudet inte genom ben. Eftersom en del av ultraljudsenergin absorberas vid benpassage kommer mer ultraljudsenergi fram vid sonotrombolys genom fönster utan ben. Sonotrombolys genom fönster utan ben kan därför tänkas vara mer effektiv men kan också tänkas vara skadlig och bör därför utvärderas i studier innan det införs i klinik.

Flödeshindret i undersökningsområdet identifieras genom analys av flödes hastighet, flödesprofil och kollateralflöden. Flödeshinder proximalt eller distalt om det undersökta området kan i regel också identifieras genom analys av kollateral och flödesprofil även om de inte kan behandlas med ultraljudet. Analysen av flödesprofilen är viktigast och skattas enligt

den sexgradiga Trombolysis in brain ischemia (TIBI)-skalan (Figur 1) [5]. TIBI 0 motsvarar ocklusion, och då ses inget kvarstående flöde i artären. Dock ses i regel flöden i kringliggande artärer, varför korrekt identifikation av ocklusionen är möjlig. TIBI 1 motsvarar också ocklusion men då ses ett minimalt flöde som föder perforanter. TIBI 2 motsvarar subocklusion och då ses ett pseudovenöst flöde med mycket låga flödes hastigheter. TIBI 3 motsvarar också subocklusion men med en normal flödesprofil; dock är flödes hastigheten signifikant lägre än den kontralaterala sidans. TIBI 4 motsvarar stenosis, och då ses ökade flödes hastigheter. TIBI 5 är normalt. Rekanalisering definieras som att TIBI-graden förbättras och delas in i full rekanalisering (TIBI-graden förbättras till TIBI 5) och partiell rekanalisering (TIBI-graden förbättras men är fortsatt sämre än TIBI 5). Rekanalisering sker ibland över många minuter, ibland plötsligt (Figur 2).

När flödeshindret identifieras fästs en hjälm på patientens huvud (Figur 3). På hjälmen fästs två ultraljudsgivare – den ena riktas in på flödeshindret och den andra riktas in på den friska kontralaterala artären för jämförelse. Ultraljudsbehandlingen påbörjas så snart det är praktiskt möjligt och fortsätter kontinuerligt under hela trombolysinfusionen (en timme). Fortsatt monitorering för eventuell reokklusion rekommenderas därefter i ytterligare en timme.

Intravenös trombolys – klinisk effekt

Vid akut ischemisk stroke innebär hyperakut insatt behandling med intravenös trombolys med alteplas en klart minskad risk för funktions- och aktivitetsnedsättning trots ökad risk för intracerebral blödning [1, 2]. Behandlingseffekten är klart tidsberoende och varje minuts fördröjning är dyrbar men positiva nettoresultat ses upp till 4,5 timmar efter symtomdebut.

Effekten av intravenös trombolys inom de första 3 timmarna efter symtomdebuten har demonstrerats i två randomiserade studier med totalt 624 patienter [6]. De patienter som erhöll trombolys inom 3 timmar hade 50 procent större chans (relativ riskreduktion) att klara sig med inga eller minimala funktionsnedsättningar jämfört med dem som erhöll placebo. Risken för symtomatiska intracerebrala blödningar (SICB) var 6,4 procent för patienterna som behandlades med trombolys jämfört med 0,6 procent för patienterna som erhöll placebo.

Effekt av trombolys under tidsperioden mellan 3 och 4,5 timmar efter symtomdebut har utvärderats i en randomiserad studie med 821 patienter [7]. De patienter som erhöll trombolys

■ SAMMANFATTAT

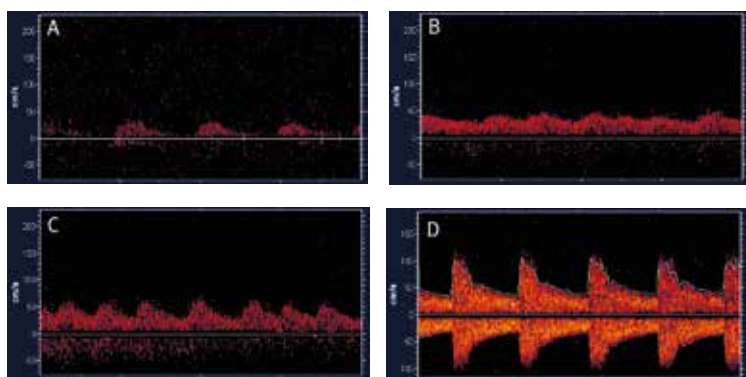
Trombolys är en effektiv behandling vid akut ischemisk stroke, men chansen till rekanalisering är enbart ca 20 procent.

Jämfört med endast trombolys tycks sonotrombolys (ultraljud mot flödeshindret + trombolys) medföra högre rekanaliseringssfrekvens och mindre funktionsnedsättning, och ökar inte risken för intracerebral blödning.

Att vid sonotrombolys även

tillföra mikrobubblor intravenöst ter sig kunna öka rekanaliseringssfrekvensen, men medför möjligen en ökad risk för intracerebral blödning.

Strokecenter i Umeå har sedan 2011 behandlat 20 patienter med sonotrombolys med liknande rekanaliseringssfrekvens som i tidigare studier, och ingen har drabbats av intracerebral blödning.



Figur 1. Flödesprofiler i arteria cerebri media. Bild A visar TIBI 1 – minimalt flöde med upphört diastoliskt flöde. Bild B visar TIBI 2 – ringa skillnad mellan systole och diastole (sk pseudovenöst flöde) med låga flödeshastigheter. Bild C visar TIBI 3 – normal flödesprofil men låga flödeshastigheter (>30 procent lägre än kontralateralt). Bilderna B och C är hämtade från samma patient där partiell rekanalisering skett under behandlingen med sonotrombolys. Bild D visar TIBI 5 – normal flödesprofil och normal flödeshastighet.

hade 16 procent större chans (relativ riskreduktion) att klara sig med inga eller minimala funktionsnedsättningar jämfört med dem som erhöll placebo. Risken för SICB var 2,4 procent i behandlingsgruppen och 0,2 procent i placebogruppen.

En randomiserad studie analyserade effekten av trombolys vid flera olika situationer där nyttan med behandlingen är osäker, bl a i tidsfönstret 4,5–6 timmar [8]. Av dem som behandlades i detta tidsfönster sågs ingen säkerställd skillnad i kvarstående funktionsnedsättning mellan de 507 patienter som erhöll trombolys och de 500 patienter som erhöll placebo.

Sonotrombolys – klinisk effekt

Det finns flera studier som analyserat den kliniska nyttan med sonotrombolys, och dessa har sammanfattats i en meta-analys [9]. Nio studier med totalt 294 patienter inkluderades. Patienterna behandlades antingen med sonotrombolys eller med enbart trombolys. Patienter som behandlades med enbart trombolys undersöktes med diagnostiska ultraljud under kortare perioder för analys av om rekanalisering skett. I studierna användes främst TKD-utrustning.

Sonotrombolys medförde en större chans till rekanalisering jämfört med endast trombolys (poolad oddskvot, OR, 3,0; 95 procents konfidensintervall, KI, 1,7–5,3; $P < 0,0001$) vilket också säkerställdes i flera av de underliggande studierna var för sig. Sonotrombolys medförde en ökad chans till inga eller minimala funktionsnedsättningar jämfört med endast trombolys (poolad OR 2,1; 95 procents KI 1,2–3,7; $P = 0,01$). I de underliggande studierna sågs en samstämmig tendens till ökad chans till inga eller minimala funktionsnedsättningar, men enbart då dessa studier summerades kunde en statistisk säkerställd skillnad påvisas. Sonotrombolys medförde inte någon ökad risk för SICB jämfört med endast trombolys (poolad OR 1,3; 95 procents KI 0,4–3,6; $P = 0,67$).

Lågfrekvent ultraljud är mer kraftfullt än diagnostiskt ultraljud och därmed potentiellt mer effektivt vid sonotrombolys [10]. Lågfrekvent ultraljud kan i regel inte alstras i vanliga ultraljudsapparater. Med en specialdesignad ultraljudsapparat utvärderades effekten av sonotrombolys med lågfrekvent ultraljud, men detta ledde till en mycket hög frekvens (36 procent) av SICB [10]

Sonotrombolys – mekanismer

Vid en ischemisk stroke har i regel tromboemboliskt material (en tromb) skapat ett flödeshinder i en av hjärnans artärer. Tromben består av korslänkade fibrintrådar som hålls ihop i en polymerisk solid struktur liknande ett fiskenet. Trombolysläkemedlet verkar genom att aktivera plasminogen till aktivt



Figur 2. Plötslig full rekanalisering av arteria cerebri media. Inom loppet av enstaka hjärtslag förändras flödet från TIBI 3 till vänster i bilden till TIBI 5 till höger i bilden.

plasmin; plasminet klyver fibrintrådar och löser därmed upp tromben. Den polymeriska fibrinstrukturen utgör ett mekaniskt hinder för inbindningen av trombolysläkemedlet till fibrinfibrerna på trombens insida [11], vilket är det ena hastighetsbegränsande steget vid fibrinolys [12, 13]. Det andra hastighetsbegränsande steget är transporten av trombolysläkemedlet in i tromben. Denna transport har i in vitro-studier ansetts vara beroende av om det finns ett residualflöde förbi tromben (subokklusion) eller inte (okklusion) [12, 13]. Detta återspeglar sig även i kliniken: vid behandling med sonotrombolys är chansen till rekanalisering större vid subokklusion än vid okklusion [14].

Ultraljudet förstärker effekten av trombolysbehandlingen genom att mekaniskt påverka tromben, vilket leder till ökat plasmaflöde genom tromben och ökad bindingsaffinitet för trombolysläkemedlet inuti tromben. Förutom dessa mekaniska effekter finns även belägg för att ultraljud enzymatiskt orsakar en förändring i fibrinstrukturen där varje enskild fibers densitet ökar och fiberdiametern minskar. Denna förändring av fibrinstrukturen upphör när ultraljudet upphör [15, 16].

Sonotrombolys med mikrobubblor

Intravenöst tillförda mikrobubblor har i in vitro-studier visats förbättra chansen till rekanalisering genom att interagera med ultraljudskomponenten av sonotrombolys. Ultraljudet får mikrobubblorna att oscillera vilket medför att energi absorberas i dem. När tillräckligt mycket energi har absorberats så spricker mikrobubblorna vilket leder till att kaviteter bildas [17, 18]. Dessa kaviteter destabiliserar tromben mekaniskt [18, 19].

I en icke-randomiserad studie med 111 patienter medförde sonotrombolys med mikrobubblor en kortare tid till rekanalisering än enbart sonotrombolys [20]. En tendens till ökad chans till rekanalisering noterades också. I en randomiserad studie behandlades patienterna med antingen sonotrombolys med låg dos mikrobubblor ($n=12$), sonotrombolys med hög dos mikrobubblor ($n=11$) eller enbart trombolys ($n=12$) [21]. En tendens till ökad chans till rekanalisering noterades, men mikrobubblornas bidrag till detta är svårtolkat eftersom kontrollgruppen fick trombolys och inte sonotrombolys. I denna studie drabbades dock 27 procent ($n=3$) i gruppen med sonotrombolys och hög dos mikrobubblor av SICB, varvid studien avbröts i förtid. Även detta fynd är svårtolkat eftersom de som drabbades av SICB hade högre genomsnittligt blodtryck än vad som är rekommenderat, vilket sannolikt bidrog till den ökade risken för SICB. Eftersom såväl nyttan som risken för SICB med mikrobubblor är oklar bör denna behandlingsmetod studeras ytterligare innan den eventuellt införs i klinisk verksamhet.

Jämförelse mellan sonotrombolys och trombektomi

Mekanisk embolektomi, så kallad trombektomi, är en lovande metod under snabb utveckling. Metoden innebär att man punkterar en ljumskartär, för en kateter fram till flödeshindret och tar bort detta med någon av de olika apparater som finns tillgängliga. Det aktuella vetenskapliga underlaget är något svårtolkat. Två större studier har visat att framför allt äldre modeller av dessa apparater, alternativt intraarteriellt given trombolys, var likvärdigt med endast intravenös trombolys [22, 23]. Samtidigt finns det två studier som var för sig

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

visar att nyare modeller av dessa apparater är klart bättre än de äldre modellerna [24, 25].

Trombektomier erbjuds på kärll centrum vid alla Sveriges universitetssjukhus, med flest ingrepp gjorda i Stockholm (Karolinska universitetssjukhuset, Solna), Lund (Skånes universitetssjukhus) och Göteborg (Sahlgrenska universitetssjukhuset) [26]. Den exakta indikationen för mekanisk embolektomi är inte fastställd, men enligt konsensus i Sverige och internationellt kan trombektomi övervägas om det aktuella insjuknandet är av relativt allvarlig grad, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) >8–10 poäng, ett flödeshinder i en åtkomlig artär har identifierats och intravenös trombolysbehandling inte gett tillräcklig effekt eller inte är möjlig (till exempel nyopererad patient).

Trombektomi och sonotrombolys ska ses som kompletterande metoder. Eftersom sonotrombolys sker under trombolyser så föregår den eventuella behandling med trombektomi. Det finns inga studier som jämfört sonotrombolys och trombektomi. Om man jämför olika studier så ter det sig som om sonotrombolys öppnar kärlen tidigare (eftersom behandlingen sker tidigare) men något mindre jämfört med, ofta mekanisk, embolektomi [4, 9, 22, 23]. Båge metodens vetenskapliga underlag har brister. För sonotrombolys saknas större studier, varför ingen studie ensam påvisat ökad chans till inga eller minimala funktionsnedsättningar (studierna har sammantaget påvisat detta). För mekanisk embolektomi saknas studier som visar att nyare apparater är bättre än att avstå ingreppet (även om resultat från flera studier sammantaget talar för detta).

En positiv aspekt är att ultraljudet även medför monitorering av flödeshindret i realtid. Detta ger information om huruvida artären öppnat sig under trombolysinfusionen. En sådan kärllöppning bör föranleda en förnyad klinisk bedömning, och en planerad embolektomi kan då eventuellt avstyras.

Sonotrombolys i Umeå

Sedan augusti 2011 används sonotrombolys som undersöknings- och behandlingsmetod vid akut ischemisk stroke på Strokecenter i Umeå. Patienter som behandlas med trombolys får tilläggsbehandling med transkranieellt ultraljud (det vill säga sonotrombolys) då specialutbildade ultraljudsoperatörer finns tillgängliga. En 2 MHz Power M-mode transkranieell doppler (Spencer Technologies, Seattle, USA) används. Den diagnostiska ultraljudsundersökningen och start av ultraljudsbehandlingen utförs på röntgenavdelningen och sker parallellt med kliniska undersökningar och start av trombolysbehandlingen, vilket innebär att den sedvanliga trombolysbehandlingen inte försenas. Patienten transporteras från röntgen till strokeenheten med såväl pågående trombolysinfusion som pågående ultraljud vilket möjliggörs av avbrottsfri ström-tillförsel till ultraljudsapparaten.

Efter samråd med företrädare i etikprövningsnämnden i Umeå infördes sonotrombolys som en klinisk metod, och alla diagnostiska undersökningar och behandlingar har registrerats i en lokal säkerhetsstudie. I denna säkerhetsstudie registrerades tid mellan ankomst till sjukhus och påbörjad behandling, svårighetsgraden av det aktuella insjuknandet enligt NIHSS före behandling, TIBI-grad före och efter behandlingen (som används för att analysera rekanalisering) samt resultatet av datortomografi av hjärnan som utförs i klinisk rutin ett dygn efter behandlingen (med syfte att hitta SICB). Eftersom detta primärt är en säkerhetsstudie av behandlade fall och inte en observationsstudie presenteras här data mycket kortfattat i enlighet med rekommendationer från samråd med den lokala etiska kommittén.

Fram till och med april 2014 har 20 patienter behandlats med sonotrombolys. Ytterligare 11 patienter behandlades med enbart trombolys, där försök till ultraljudstillägg genomfördes men inte var framgångsrikt på grund av för dåligt benfönster



Foto: Thomas Gu

Figur 3. Hjälm för montering av ultraljudsgivare. Ultraljudsgivarna (svarta pilar) är monterade över det transtemporala benfönstret bilateralt. Personen på bilden är en av artikel-författarna (Thomas Gu).

(n=6) eller inget identifierat flödeshinder som ultraljudet kunde riktas in mot (n=5). 11 (55 procent) av patienterna var män. Medianåldern var 71 år (kvartilavstånd 63–82 år). Mediantiden mellan symtomdebut och behandlingsstart med trombolys var 98 minuter (kvartilavstånd 67–131 minuter). Behandling påbörjades alltså vanligen ca 1–2 timmar efter debut, vilket är relativt tidigt i förloppet. Fördröjningen mellan ankomst till sjukhus och behandlingsstart med trombolys var i mediantid 26 minuter (kvartilavstånd 19–30 minuter). Medelvärdet för NIHSS-grad före behandlingen var 6,5 (SD 3,8), vilket var lägre än sonotrombolysgruppen i en stor randomiserad studie (NIHSS-grad 17) [3]. Hos patienterna med ett identifierbart flödeshinder skedde full rekanalisering i 29 procent av fallen (95 procent KI 2–56 procent), vilket var liknande som för behandlingsgruppen i den randomiserade studien (38 procent) [3]. Full eller partiell rekanalisering skedde i 36 procent av fallen (95 procent KI 7–64 procent). Ingen av patienterna drabbades av SICB – vilket är ungefär som förväntat då risken för blödning är 4,8 procent vid behandling med sonotrombolys [9]. Data för 3-månadersuppföljning inhämtades genom utdrag från RiksStroke: Av de 20 patienter som behandlades fanns uppföljningsdata för 17; 13 (76 procent) av dessa var ADL-oberoende. Jämfört med andra sonotrombolysstudier är andelen ADL-oberoende hög [9], men denna jämförelse haltar betydligt då vi mätt på olika sätt och våra patienter var mycket friskare från början (lägre NIHSS-grad vid ankomst).

Sonotrombolys i svensk sjukvårdsmiljö

För att kunna utföra behandlingar med sonotrombolys krävs välutbildad personal. Det finns ganska få personer som kan utföra undersökningar med transkranieellt ultraljud i Sverige. Sonotrombolys är också den svåraste indikationen för transkranieellt ultraljud på grund av bristen på tid i den akuta situationen och att kärllidentifikation försäkras av att flera kärl kan vara ockluderade.

Vilken personalkategori som ska utbildas för att utföra behandlingen är en svår fråga. Personerna ska dels vara tillgängliga en stor del av dygnet och kunna gå ifrån annan verksamhet under lång tid med mycket kort varsel, dels inte bytas ut alltför ofta och inte vara för många för att kompetensen ska kunna upprätthållas hos varje individ. Sannolikt är seniora strokeläkare som redan är i trombolysjourlinjen ett rimligt val. På vissa forskningscentrum i USA är doktorander »ultraljudsjour« som del av sin forskningstjänst – en modell som bara kan tänkas vara hållbar på enstaka svenska sjukhus. I Sverige är så vitt vi vet sonotrombolys enbart tillgänglig i Umeå. Där har verksamheten drivits av artikel-författarna. Tillgängligheten till ultraljudsoperatör (Elias Johansson eller Thomas Gu) har som bäst varit ca 30 procent av tiden.

Med anledning av en begränsad tillgänglighet till ultraljudsoperatörer har en ny ultraljudsapparat som inte kräver utbildad personal testats vid två amerikanska universitet [27]. Sedvanlig apparatur använder principen att flödeshindret ska hittas och ultraljudet, som är likt en smal stråle, ska riktas in mot flödeshindret. Denna nya apparat använder i stället principen att blint skicka ultraljud över ett stort område, och därmed är det högst sannolikt att en del av ultraljudet når flödeshindret. Apparaten är mycket lättanvänd, man behöver enbart applicera en hjälm-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

liknande anordning på patientens huvud och starta apparaten – någon erfarenhet av ultraljud ska inte krävas. Sonotrombolys med denna operatörberoende apparat har påvisats vara säker och ter sig medföra samma ökade chans till rekanalisering som sonotrombolys med sedvanligt ultraljud [9, 27]. En stor randomiserad fas 3-multicenterstudie (CLOTBUST-ER) pågår [28], och flera svenska centrum deltar.

Det som förhindrat stor spridning av sonotrombolys har delvis varit det något begränsade vetenskapliga underlaget, men främst de praktiska utmaningar metoden medför. Om CLOTBUST-ER visar gynnsamt resultat avseende effekt och säkerhet förutspås sonotrombolys med användarberoende apparatur få en bred spridning i Sverige.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SUMMARY

Intravenous thrombolysis has been a break-through for treatment of acute ischemic stroke. However, total recanalization is only achieved in 18%. Sonothrombolysis aims at enhancing the recanalization effect by adding continuous transcranial ultrasound. Sonothrombolysis may facilitate the recanalization rate without increased risk of intracerebral hemorrhage. This further results in decreased risk of disability compared with only intravenous thrombolysis. Intravenously applied micro-bubbles is an additive treatment to sonothrombolysis which might further increase the recanalization rate but perhaps at the expense of increased risk of intracerebral hemorrhage. In a case-series at Umeå Stroke Center, we report the results of the first 20 ischemic stroke patients treated with sonothrombolysis in Sweden. Our initial results look promising with recanalization rates similar to earlier published data. No intracerebral hemorrhage occurred among our sonothrombolysed patients.

REFERENSER

- Wardlaw, JM, Murray, V, Berge, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9834):2364-72.
- Diagnostisk vid åskknallshuvudvärk och trombolysbehandling vid ischemisk stroke. Uppdatering av Nationella riktlinjer för strokeshjuktård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
- Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2170-8.
- Alexandrov AV. Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke. *J Intern Med*. 2010;267(2):209-19.
- Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. 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*. 2001;32(1):89-93.
- 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):1581-7.
- 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):1317-29.
- The IST-3 collaborative group; Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RL, 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: 2352-63.
- Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke*. 2010;41(2):280-7.
- Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*. 2005;36(7):1441-6.
- Colman RW, Clowes AW, George JN, et al. Hemostasis and thrombolysis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Zidansek A, Blinc A. The influence of transport parameters and enzyme kinetics of the fibrinolytic system on thrombolysis: mathematical modelling of two idealised cases. *Thromb Haemost*. 1991;65(5):553-9.
- Diamond SL, Anand S. Inner clot diffusion and permeation during fibrinolysis. *Biophys J*. 1993;65(6):2622-43.
- Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, et al; CLOTBUST Investigators. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multi-center study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:5-12.
- Braaten JV, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost*. 1997;78(3):1063-8.
- Siddiqi F, Blinc A, Braaten J, et al. Ultrasound increases flow through fibrin gels. *Thromb Haemost*. 1995;73(3):495-8.
- Cintas P, Nguyen F, Boneu B, et al. Enhancement of enzymatic fibrinolysis with 2-MHz ultrasound and microbubbles. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1163-6.
- Miller DL. A review of the ultrasonic bioeffects of microsonation, gas-body activation, and related cavitation-like phenomena. *Ultrasound Med Biol*. 1987;13(8):443-70.
- Miller MW, Miller DL, Brayman AA. A review of in vitro bioeffects of inertial ultrasonic cavitation from a mechanistic perspective. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(9):1131-54.
- Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2006;37(2):425-9.
- Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*. 2009;66(1):28-38.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893-903.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13.
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-9.
- Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231-40.
- Riks-Stroke. Årsrapport 2012. http://www.riks-stroke.org/content/analyser/Riks-Strokes_Arsrapport%202012.pdf
- Barreto AD, Alexandrov AV, Shen L, et al. CLOTBUST-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(12):3376-81.
- ClinicalTrials.gov. The CLOTBUST-ER Trial (NCT01098981). <http://www.clinicaltrials.gov>