

MÓDULO IX

Neuroimagem no AVC Isquêmico Agudo

Dr. Leonardo Vedolin
Dr. Jamary Oliveira Filho
Dra. Sheila Martins

IX



INTRODUÇÃO

Os resultados de alguns ensaios clínicos, principalmente os estudos NINDS¹ e ECASS², sobre o efeito da trombólise no tratamento do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) agudo, causaram grande impacto no diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes com esta doença. No centro destes estudos, o papel dos exames de imagem mudou radicalmente (Estudos NINDS e ECASS, 1995)

Antigamente, os exames de neuroimagem, particularmente a tomografia computadorizada (TC), eram solicitados na investigação de um paciente com suspeita de AVC para detectar alteração estrutural potencialmente responsável pelo sintoma neurológico agudo, diferenciar doença vascular de não-vascular ou fazer o diagnóstico diferencial entre AVCI e AVC hemorrágico (AVCH). Atualmente, a TC e a ressonância magnética (RM) são fundamentais para orientar o tratamento, avaliar sua eficácia /complicações e estabelecer prognóstico^{3,4}. O objetivo deste texto é apresentar o potencial da TC na investigação de pacientes na fase aguda do AVCI e da RM no aumento da elegibilidade de pacientes candidatos a terapias de reperfusão (TR).

INTERPRETAÇÃO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

A TC é o exame mais utilizado para detectar lesão estrutural causadora de sintoma neurológico agudo. Desde a década de 80, o método vem sendo utilizado para estabelecer o diagnóstico de diversas doenças, como, neoplasias, doenças infecciosas e hemorragia intracraniana. A TC é um método difundido, com custo baixo, e boa acurácia. Em algumas situações o método permanece como principal exame de investigação como no diagnóstico de hemorragia, traumatismo e calcificações. Além disto, é extremamente útil para detectar complicações potencialmente letais como herniação cerebral e hidrocefalia aguda⁵⁻⁷

No AVCI agudo, uma análise sistemática da TC é fundamental na investigação de potenciais candidatos a TR. O método auxilia no diagnóstico diferencial com doenças não-vasculares (1), diferenciando AVCI de AVCH (2), detectando sinais precoces de isquemia (3), avaliando a extensão da área isquêmica (4), o território afetado (5), auxiliando na detecção do subtipo de AVCI (6) e tempo de evolução da isquemia (7), além de fornecer dados sobre viabilidade tecidual (8), local da obstrução vascular (9) e presença de transformação hemorrágica (10). A análise sistemática destes 10 itens é importante no diagnóstico.

Diferenciar lesão vascular de doença não-vascular com a TC pode ser difícil, embora na maioria dos pacientes, o diagnóstico diferencial seja feito pela história e exame clínico. Em comparação com a RM, entretanto, a TC tem menor sensibilidade, principalmente para detectar lesões na fossa posterior e, em menor grau, nos lobos temporais. Neste contexto, a RM pode ser necessária após uma TC inconclusiva^{8,9}.

O diagnóstico diferencial entre AVCI e AVCH é crítico, principalmente nas primeiras horas após o início dos sintomas. Embora crise hipertensiva, vômitos e perda súbita da consciência possam sugerir AVCH, os mesmos sintomas podem ocorrer em quadros isquêmicos. Como regra, a TC é suficiente para diferenciar lesão isquêmica de hemorrágica, mesmo sem a utilização de contraste endovenoso. O leito isquêmico se manifesta como hipodensidade na TC devido ao acúmulo progressivo de água secundário ao edema citotóxico. Geralmente a hipodensidade surge nas primeiras 3 horas após o evento, fica marcada após 24-48hs e é irreversível. Por outro lado, a hemorragia se manifesta como uma lesão hiperdensa na TC, geralmente com uma densidade de 50-60HU, que aumenta nas primeiras horas devido à retração do coágulo. O AVCH pode ser intra-axial ou extra-axial e sensibilidade da TC para detectar a hemorragia é alta em ambas as situações ^{5,10,11}

Por outro lado, a prevalência de sinais precoces de isquemia na TC é variável e depende de vários fatores como gravidade da isquemia, competência da circulação colateral e subtipo de AVC. Como regra, os sinais precoces surgem em até 60% dos pacientes. Do ponto de vista didático, existem quatro sinais principais: hipodensidade no leito isquêmico, apagamento dos sulcos corticais, indefinição da transição córtico-subcortical e hiperdensidade no interior de uma artéria cerebral. Os três primeiros resultam do acúmulo de água (edema citotóxico) no tecido injuriado, sendo que a hipodensidade parece ser o sinal de maior gravidade. A presença de hiperdensidade no interior de um vaso se relaciona com trombo fresco e mais comumente ocorre na artéria cerebral média (sinal da artéria cerebral média hiperdensa). Quanto mais proximal o trombo, pior a evolução. O sinal também pode ser identificado na RM com zona de hipo ou hipersinal intravascular, principalmente nas seqüências gradiente-eco e FLAIR. Os sinais podem surgir isoladamente ou em qualquer combinação ^{11,12}

Um dos principais critérios para decidir o uso da terapia trombolítica em pacientes com AVCI agudo é a quantificação da isquemia. Estudos demonstraram que a extensão da hipodensidade na TC está associada a sintomas clínicos mais severos, curso clínico menos favorável, maior incidência de transformação hemorrágica e morte se comparados a pacientes com exames iniciais normais. Para avaliar a extensão da isquemia, utilizam-se métodos qualitativos e quantitativos. O método qualitativo mais utilizado é a estimativa subjetiva da extensão do tecido isquêmico (área hipodensa) em relação ao território esperado da artéria cerebral naquele hemisfério. Este método é utilizado basicamente quando a isquemia ocorre no território da artéria cerebral média (ACM) e também é denominado de regra do 1/3 da ACM. O método tem limitações, como a alta variabilidade intra e interobservador e a dificuldade em mapear objetivamente o território da artéria ACM. Por outro lado, a análise quantitativa da isquemia pode ser realizada pela mensuração direta do volume isquêmico ou utilização de escalas, como o método ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score). O método ASPECTS divide o território da ACM em 10 regiões, cada uma contando como um ponto. Cada área afetada, definida como hipodensidade na tomografia, desconta um ponto do valor total. Conseqüentemente, um escore ASPECTS igual a 9 significa somente uma região afetada. Escores acima de 7 normalmente se correlacionam com desfecho favorável ^{11,13}



Da mesma forma, a caracterização do território afetado pode ser útil para correlacionar o exame com os sinais e sintomas do paciente e prever evolução. Mais freqüentemente as lesões isquêmicas comprometem o território de grandes artérias, como as cerebrais (anterior, média e posterior) ou cerebelares. Alternativamente, pequenos territórios como as perfurantes pontinas, talamoestriadas e lenticuloestriadas também podem ser acometidas.

A TC também pode ser útil para definir o mecanismo fisiopatogênico do AVCI. Dependendo da distribuição, número e morfologia da área isquêmica, o método pode definir se a causa da isquemia foi embólica, trombótica em pequeno vaso ou por hipoperfusão generalizada. Esta distinção auxilia o manejo dos pacientes e orienta o seguimento da investigação.

Outra potencialidade da TC é determinar o tempo de evolução da isquemia, baseado na gravidade da hipodensidade. Como regra, a hipodensidade é tênue na TC de pacientes com menos de 3 horas de evolução. Quanto maior a hipodensidade, maior o tempo de evolução da isquemia e pior o prognóstico.

Por outro lado, a determinação de viabilidade tecidual no AVCI agudo também é importante para o manejo dos pacientes. Após um evento isquêmico, a área afetada apresenta uma região central (core) que geralmente contém células lesadas de uma maneira irreversível. Ao redor do core há uma região denominada penumbra, onde se identificam células em risco, mas ainda viáveis por um determinado tempo. Como regra, a TR visa recuperar estas células em risco e evitar que o volume da isquemia inicial aumente. A determinação da área de penumbra pode ser feita por mapas de perfusão, tanto na RM como na TC. O objetivo da definição do core e penumbra na fase aguda do AVCI é aumentar a janela terapêutica para trombólise nos pacientes com penumbra persistente após 3 horas de evolução^{8,14}

Para detectar a presença e o local da obstrução vascular, a angiotomografia (angio-TC) é um método altamente sensível, particularmente nas obstruções proximais. A presença de oclusão vascular corrobora a hipótese de AVCI e o local da obstrução determina o tipo de conduta a ser seguida. Em alguns centros, oclusão vascular proximal é tratada com reperfusão intra-arterial e não por via endovenosa^{15,16}

Finalmente, uma das principais complicações da terapia trombolítica é a presença de transformação hemorrágica (TH) no leito isquêmico. Quando grave, é um indicativo de mau prognóstico. A classificação de TH pode ser realizada por critérios clínicos (TH sintomática ou assintomática) ou imagem. Uma das classificações por imagem mais utilizadas (descrita no estudo ECASS) divide a TH em infarto hemorrágico (tipos 1 e 2) e hemorragia parenquimatosa (tipos 1 e 2), dependendo da presença de efeito de massa e volume da hemorragia em relação ao leito isquêmico. Na hemorragia parenquimatosa grau 2, por exemplo, o hematoma é homogêneo, tem efeito de massa e ocupa mais de 30% do volume no leito isquêmico inicial^{14,17,18}

UTILIZANDO A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM) PARA AUMENTAR A ELEGIBILIDADE NA FASE AGUDA DO AVC ISQUÊMICO

Na maioria dos centros de AVC, a RM é considerada um método fundamental para aumentar a elegibilidade de pacientes para TR, principalmente após as primeiras 3 horas de início do evento. O princípio básico é aumentar a janela terapêutica através da detecção de viabilidade tecidual. Neste contexto, a difusão por RM auxilia a detecção do core isquêmico e a perfusão por RM mapeia a penumbra.^{4,8}

O princípio físico da seqüência de pulso difusão se baseia na capacidade da técnica de detectar o movimento microscópico de moléculas de água entre dois pulsos curtos de radiofrequência. Na fase aguda do AVCI, ocorre falência da bomba de sódio com entrada de água e sódio na célula lesada (edema citotóxico). Como a mobilidade das moléculas de água é menor no espaço intracelular quando comparado ao extracelular, nesta região cerebral há uma restrição à difusão das moléculas de água que é demonstrada na seqüência de difusão como um hipersinal. Esta falência da bomba de sódio é bastante precoce, ocorrendo alterações na ressonância de difusão minutos após o início da isquemia.^{8,19}

Por outro lado, a perfusão por RM busca definir a proporção de tecido cerebral que está isquêmico, porém ainda viável (penumbra isquêmica). Após a infusão endovenosa de um agente paramagnético (gadolinio), imagens seriadas de vários cortes de tecido cerebral definem mapas decorrentes da passagem deste agente pelo parênquima cerebral ao longo do tempo. Desta forma, pacientes com volume pequeno de lesão na difusão (core isquêmico pequeno), mas com grande déficit perfusional na perfusão (penumbra extensa) seriam os candidatos ideais para terapia trombolítica (princípio do mismatch difusão-perfusão). Uma alternativa para detectar este fenômeno, sem a utilização da perfusão, é o “mismatch” clínico-difusão. Neste contexto, pacientes com pequenos volumes de tecido lesado na difusão (<25ml), mas com grandes déficits clínicos (pontuação na escala de AVC do NIH > 8) seriam candidatos ideais para terapias de reperfusão cerebral.²⁰⁻²²

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, o papel dos exames de imagem na investigação de pacientes com AVCI, especialmente da TC e da RM, mudou radicalmente. O conhecimento detalhado dos potenciais e das limitações dos mesmos é importante no manejo adequado desta doença devastadora.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NINDS. 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;333:1581-7
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25
3. Marks M. CT in ischemic stroke. *Neuroimag Clin N Am* 1998;8:515-523
4. Schellinger PD, Fiebach JB, Jansen O et al. Stroke MRI within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001;49:460-469
5. Von Kummer R, Weber J. Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: The potencial of computed tomography. *Neurology* 1997;49 (suppl 4):S52-S55.
6. Go JL; Zee CS. Unique CT imaging advantages. Hemorrhage and calcification. *Neuroimag Clin N Am* 1998;8:541-558
7. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB et al. A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999;30:765
8. Provenzale JM; Jahan R; Naidich TP et al. Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. *Radiology* 2003;229:347-359
9. Schramm, P, Schellinger, PD, Fiebach, JB, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33:2426.
10. Tomura N, Uemura K, Inugami A et al. Early CT findings in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988; 168:463
11. Von Kummer R; Allen KL; Holle R et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333
12. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabín J et al. Hyperacute Ischemic Stroke: Middle Cerebral Artery Susceptibility Sign at Echo-planar Gradient-Echo MR Imaging. *Radiology* 2004 232: 466-473
13. Barber PA; Demchuck AM; Zhang J et al. Validity and reability of a quantitative CT score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
14. Fiorelli M; Bastianello S; Von Kummer R et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. *Stroke* 1999;30:2280-2284
15. Horowitz SH; Zito JL, Donnarumma R et al. CT-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction. *Stroke* 1991;22:1245-1253
16. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
17. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996;46:341-345
18. Pessin MS, Teal PA, Caplan LR. Hemorrhagic infarction: guilty by association?. *AJNR* 1991;12:1123-1126
19. Kidwell CS; Saver JL; Mattiello J et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion MRI. *Ann Neurol* 2000;47:462-469
20. Prosser J, Butcher K, Allport L, Parsons M, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke* 2005;36:1700-1704.
21. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Rother J, Schellinger PD, Warach S, Ostergaard L; UCLA Thrombolysis Investigators. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005;36(2):388-397.
22. Wittsack H, Ritzl A, Fink G et al. MR Imaging in Acute Stroke: Diffusion-weighted and Perfusion Imaging Parameters for Predicting Infarct Size *Radiology* 2002 222: 397-403.
23. Hans-Christoph Diener, Ralph L Sacco, Salim Yusuf et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *New Engl J Med* 2008; 359: 1239-51

24. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau CP, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:640–651.
25. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363:757–767.
26. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59
27. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449–1457.
28. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–988.
29. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255–1266.
30. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1:175–178.
31. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343:687–691.
32. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505–1511.
33. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient metaanalysis. *JAMA* 2002; 288:2441–2448.
34. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445–453.
35. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1379-87
36. Mayberg MR et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991 Dec 18; 266(23): 3289-94.
37. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273:1421–1428.
38. Halliday A, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1491–1502.
39. Hobson RW et al. Efficacy of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993 Jan 28; 328(4): 221-7
38. Alberts MJ. Results of a Multicenter Prospective Randomized Trial of Carotid Artery Stenting vs. Carotid Endarterectomy. 26th International Stroke Conference. *Stroke* 2001; 32:325-d
40. Yadav JS et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7; 351(15):1565-7
41. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001 Jun 2; 357(9270):1729-37.
42. Jean-Louis Mas, Gilles Chatellier, Bernard Beyssen et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1660-7.
43. The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1239-47
44. Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH ET AL. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol*. 2008 Mar;7(3):216-22.
45. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81–106.



- 46.** International Stroke Trial Collaborative Group. International stroke trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569–1581.
- 47.** CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute stroke trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1641–1649.
- 48.** The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261–1266.
- 49.** Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial: ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999; 353:2179–2184.
- 50.** Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:197–199.
- 51.** Food and Drug Administration. Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use: final rule for professional labeling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. *Fed Regist* 1998; 63:56802–56819.
- 52.** Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. Primeiro Consenso Brasileiro do Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(4):972-980
- 53.** CAPRIE Steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 Nov 16; 348(9038):1329-1339.
- 54.** Diener HC et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo, controlled trial. *Lancet* 2004 Jul 24;364(9431):331-7
- 55.** Bhatt DL et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic event prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *N Engl J Med* 2006 Mar 12.
- 56.** Diener HC et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996 Nov;143(1-2):1-13.
- 57.** ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73.
- 58.** Chimowitz MI et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1305-16
- 59.** Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326:221–225.
- 60.** The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334:1216–1221.
- 61.** Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, et al. Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:1426–1429.
- 62.** Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740–1746.
- 63.** Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105:2625–2631.
- 64.** Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E et al. Recurrent Stroke and Massive Right – to left – Shunt. Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study. *Stroke*. 2008; 39:3131-3136.
- 65.** Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888-93.
- 66.** Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 287-92
- 67.** Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Chalela JA, Abbur R, McGrade H, Christou I, Krieger DW. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2117-23.

68. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: A pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6:215-22

69. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, van der Worp HB. Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006; 7: 29.

70. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W, for the DSG. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): A randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518-25.

71. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J-P, Boutron C, Couvreur G, Rouanet F, Touze E, Guillon B, Carpentier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser M-G, on behalf of the DI. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL trial). *Stroke* 2007; 38: 2506-17.



