

# Kết quả bước đầu sử dụng hình ảnh bất tương xứng FLAIR-DWI lựa chọn bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát cho điều trị alteplase tĩnh mạch

## The initial effectiveness of FLAIR-DWI mismatch guided intravenous alteplase for ischemic stroke with unknown time of onset

Nguyễn Đăng Hải\*, Phùng Anh Tuấn\*,  
Nguyễn Minh Hải\*, Phạm Đình Đài\*,  
Đặng Phúc Đức\*, Đỗ Đức Thuận\*,  
Đặng Minh Đức\*, Phạm Quốc Huy\*,  
Nguyễn Thị Thu Hà\*, Nguyễn Hà Trung\*\*\*

\* Bệnh viện Quân y 103,  
\*\* Bệnh viện Bông Quốc Gia Lê Hữu Trác,  
\*\*\* Học viện Quân y

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả bước đầu sử dụng hình ảnh bất tương xứng (mismatch) FLAIR-DWI chọn bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát cho điều trị alteplase tĩnh mạch. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang kết hợp theo dõi đến ngày 90 (N90) đối với 10 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát, chụp MRI xác định mismatch FLAIR-DWI, được dùng alteplase đường tĩnh mạch. **Kết quả:** Tuổi trung bình:  $70,3 \pm 13,6$  năm, tỷ lệ nam/nữ: 8/2. Điểm NIHSS: Bắt đầu từ thời điểm bolus alteplase, sau 1 giờ, sau 24 giờ và khi ra viện (lần lượt:  $8,4 \pm 2,6$ ;  $6,1 \pm 11,6$ ;  $5,7 \pm 11,8$ ;  $6,0 \pm 12,7$ ), số trường hợp có điểm NIHSS giảm  $\geq 4$  chiếm: 8/10 trường hợp. Số ngày nằm viện trung bình của nhóm nghiên cứu là  $7,1 \pm 3,9$  ngày. Ngày 90: Số trường hợp có điểm mRS 0 - 2: 8 trường hợp, số trường hợp điểm mRS 3 - 5: 1, tử vong: 1 trường hợp (do biến cố mạch vành). **Kết luận:** Sử dụng hình ảnh mismatch FLAIR-DWI ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát cho lựa chọn điều trị alteplase tĩnh mạch hứa hẹn mang lại lợi ích.

**Từ khóa:** Đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát, tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch.

### Summary

**Objective:** To evaluate the initial effectiveness of FLAIR-DWI mismatch guided intravenous alteplase therapy (IAT) for ischemic stroke with unknown time of onset (ISUTO). **Subject and method:** Descriptive, cross-sectional studies combined with longitudinal study (outcome at 90 days). 10 cases of ischemic stroke with unknown time of onset who met the criteria for intravenous alteplase therapy (IAT), clinical monitoring, mismatch FLAIR-DWI, is identified the presence of a visible ischemic lesion on diffusion-weighted imaging, combined with the absence of a clearly visible hyperintense signal in the same region on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). **Result:** The mean of age:  $70.3 \pm 13.6$ , male to female ratio: 8/2. NIHSS score: before bolus alteplase, after 1 hour, after 24 hours and upon discharge ( $8.4 \pm 2.6$ ,  $6.1 \pm 11.6$ ,  $5.7 \pm 11.8$ ,  $6.0 \pm 12.7$ , respectively), NIHSS score decreased  $\geq 4$ : 8/10 cases. The period of hospitalization in ISUTO group was  $7.1 \pm 3.9$  days. Outcome at 90 days, mRS 0 - 2: 8 cases; mRS

Ngày nhận bài: 26/2/2022, ngày chấp nhận đăng: 17/3/2022

Người phản hồi: Nguyễn Đăng Hải, Email: bsntndhai@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

3 - 5: 1 case, death: 1 case (due to coronary disease). *Conclusion:* The FLAIR-DWI guided intravenous alteplase therapy for ischemic stroke with unknown time of onset would have potential benefits.

*Keywords:* Stroke with unknown time of onset, thrombolysis.

## 1. Đặt vấn đề

Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch bằng alteplase là điều trị chuẩn cho đột quỵ nhồi máu não cấp trong vòng 4,5 giờ kể từ khi có các triệu chứng khởi phát [1]. Trong nhóm các bệnh nhân đột quỵ, có từ 14 đến 27% không rõ giờ khởi phát, các nguyên nhân thường gặp là do bệnh nhân khởi phát đột quỵ trong giấc ngủ [2]. Các bệnh nhân này trước đây bị loại trừ khỏi chỉ định dùng thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, và chỉ một phần ít đủ điều kiện lựa chọn vào nhóm lấy huyết khối cơ học. Có một tỷ lệ đáng kể khởi phát đột quỵ nhồi máu não có thể chỉ vài giờ cuối trước khi thức giấc, và nhóm bệnh nhân này vẫn có thể còn trong cửa sổ lựa chọn điều trị bằng tiêu sợi huyết tĩnh mạch [3]. Cộng hưởng từ (MRI) với các bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát được khẳng định bằng hình ảnh thiếu máu trên xung khuếch tán (diffusion weighted imaging: DWI) kết hợp với việc không thấy hình ảnh tăng tín hiệu tại vùng não tương ứng trên xung FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), hình ảnh này cho phép dự đoán các triệu chứng khởi phát đột quỵ là trong vòng 4,5 giờ tính đến thời điểm chụp MRI [4]. Nghiên cứu Wake-Up Stroke năm 2018, đã sử dụng bất tương xứng (mismatch) hình ảnh MRI nói trên làm tiêu chí lựa chọn điều trị, kết quả cho thấy ưu thế hơn hẳn của nhóm được sử dụng Alteplase so với nhóm chứng không dùng alteplase [5]. Chúng tôi đánh giá kết quả bước đầu: 10 trường hợp đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát sử dụng mismatch FLAIR-DWI để điều trị alteplase tĩnh mạch.

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Gồm 10 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn theo các tiêu chí sau:

#### *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân*

Tiêu chuẩn lâm sàng theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới về đột quỵ não [6].

Tuổi từ 18 - 80.

Tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng đột quỵ nhồi máu não cấp không rõ thời điểm khởi phát (đột quỵ trong giấc ngủ hoặc bệnh nhân hay người nhà không xác nhận được thời điểm khởi phát).

Thời điểm cuối cùng được xác nhận là bình thường (không có các triệu chứng thần kinh) > 4,5 giờ tính đến khi nhập viện điều trị.

Có biểu hiện suy giảm chức năng thần kinh: định nghĩa là suy giảm một hay nhiều chức năng bao gồm: Ngôn ngữ, vận động, trí nhớ, thị giác.

Nhập viện trong vòng 4,5 giờ kể từ khi các triệu chứng được nhận biết

Bệnh nhân hoặc người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn hình ảnh: MRI với các xung DWI, ADC, FLAIR, MRA: "DWI-FLAIR mismatch" được định nghĩa: Vùng tổn thương thiếu máu biểu hiện tăng tín hiệu trên DWI nhưng không thấy tăng tín hiệu tương ứng trên FLAIR.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Tiêu chuẩn lâm sàng:

Các bệnh nhân phù hợp tái thông bằng can thiệp nội mạch (tiêu sợi huyết đường động mạch, lấy huyết khối cơ học).

Di chứng tàn tật trước đó (mRS > 1).

Đột quỵ nặng (NIHSS > 25).

Chống chỉ định chụp MRI (máy tạo nhịp tim).

Tiêu chuẩn cận lâm sàng:

Tiêu chuẩn trên film MRI không rõ ràng theo tiêu chí lựa chọn.

Có bất kỳ dấu hiệu nghi ngờ chảy máu nội sọ trên MRI.

Hình ảnh trên xung FLAIR tăng tín hiệu rõ ràng tương ứng với vùng tăng tín hiệu trên xung DWI chứng minh thời gian khởi phát > 4,5 giờ.

Vùng tăng tín hiệu trên DWI > 1/3 vùng cấp máu động mạch não giữa hoặc > 50% động mạch não trước hoặc động mạch não sau.

Bất kỳ dấu hiệu nào trên MRI cho thấy nguy cơ chảy máu nội sọ tiềm ẩn khi điều trị tiêu sợi huyết bằng alteplase tĩnh mạch.

#### *Thuốc dùng trong nghiên cứu*

Alteplase: Liều 0,9mg/kg cân nặng.

Cách dùng: Đường tĩnh mạch, bolus 10% tổng liều, lượng thuốc còn lại duy trì bơm tiêm điện trong 60 phút.

### **2.2. Phương pháp**

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả, cắt ngang kết hợp theo dõi nhóm bệnh nhân đột quỵ không rõ giờ khởi phát đến ngày 90.

Máy sử dụng trong nghiên cứu: Máy cộng hưởng từ 1,5 Tesla, hãng Siemen, đặt tại Khoa Chẩn

đoán hình ảnh, Bệnh viện Quân y 103, chụp đầy đủ các xung FLAIR, Diffusion, ADC, T2\*, T1, T2, TOF 3D.

Sử dụng phần mềm xử lý số liệu SPSS 23.0.

### **3. Kết quả**

Qua theo dõi lượng bệnh nhân đột quỵ nhập viện tại Khoa Đột quỵ, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8 năm 2019 đến tháng 4/2020, chúng tôi thấy: Trong số 535 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có: 10 bệnh nhân (1,8%) đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát (ISUTO) và có mismatch FLAIR-DWI, đủ tiêu chí dùng alteplase tĩnh mạch. Chúng tôi đánh giá và phân tích trên 10 bệnh nhân ISUTO này về: diễn biến các triệu chứng thần kinh và các đặc điểm lâm sàng theo mẫu bệnh án thống nhất cho đến khi ra viện và ngày 90.

**Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc và lâm sàng**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Nhóm nghiên cứu (n = 10)</b>
Tuổi ( $\bar{X} \pm SD$ )	70,3 $\pm$ 13,6
Nam/nữ	8/2
Đột quỵ trong giấc ngủ ngày/đêm	4/6
Tăng huyết áp	9
Cần kiểm soát huyết áp dưới 185mmHg trước khi dùng alteplase tĩnh mạch	0
Đái tháo đường	2
Hút thuốc lá	3
Uống rượu	3
Rối loạn lipid máu	5
Bệnh van tim, rung nhĩ	0
Đột quỵ tái phát	2
Thời gian từ thời điểm cuối được coi là bình thường đến khi phát hiện triệu chứng ( $\bar{X} \pm SD$ , phút)	440,5 $\pm$ 146,1
Thời gian từ khi phát hiện triệu chứng tới khi tiêm thuốc ( $\bar{X} \pm SD$ , phút)	234 $\pm$ 58,2
Thời gian từ khi vào viện đến khi tiêm alteplase ( $\bar{X} \pm SD$ , phút)	52,6 $\pm$ 18,5
Thời gian từ khi Chụp MRI đến khi tiêm alteplase ( $\bar{X} \pm SD$ , phút)	11,5 $\pm$ 3,9

10 bệnh nhân đột quỵ không rõ giờ khởi phát có đặc điểm tuổi và giới cũng tương đồng với các nghiên cứu về đột quỵ trước đây. Trong đó đột quỵ trong giấc ngủ ban đêm chiếm ưu thế (6/10 trường hợp). Thời gian từ khi nhập viện đến khi được điều trị alteplase tĩnh mạch dưới 60 phút. Trong các bệnh lý kết hợp, bệnh nhân tăng huyết áp chiếm đa số (9/10 trường hợp), tiếp theo là rối loạn lipid máu (5/10 trường hợp), uống rượu và hút thuốc lá (3/10 trường hợp), chiếm tỷ lệ thấp nhất là đái tháo đường và đột quỵ tái phát (2/10 trường hợp).

**Bảng 2. Điểm NIHSS, biến cố trong quá trình nằm viện và số ngày nằm viện**

	Nhóm nghiên cứu (n=10)			
	Khi bắt đầu điều trị	Sau 1 giờ	Sau 24 giờ	Ra viện
NIHSS ( $\bar{X} \pm SD$ )	8,4 ± 2,6	6,1 ± 11,6	5,7 ± 11,8	6,0 ± 12,7
Số ca có NIHSS giảm $\geq 4$		8		
Số ngày nằm viện ( $\bar{X} \pm SD$ )	7,1 ± 3,9			
Biến cố chảy máu và các biến cố khác	0			

Trong thời gian điều trị tại bệnh viện (Bảng 2), nhóm bệnh nhân nghiên cứu cho thấy cải thiện tốt về triệu chứng, với điểm NIHSS giảm và có NIHSS giảm  $\geq 4$  ở 8/10 trường hợp. Trong đó không có biến cố chảy máu cũng như các biến cố khác.

**Bảng 3. Kết quả chính ngày 90**

Điểm mRS	Ngày 90 (n = 10)
0 - 2	8
3 - 5	1
6	1

Theo dõi đến ngày thứ 90 (Bảng 3), số trường hợp cải thiện tốt chiếm ưu thế (điểm mRS 0 - 2: 8/10 trường hợp), để lại di chứng phụ thuộc người hỗ trợ: 1 trường hợp (mRS 3-5), 1 ca tử vong, tuy nhiên theo khai thác thông tin: Bệnh nhân tử vong do biến cố mạch vành.

#### 4. Bàn luận

Trong 10 bệnh nhân (2% tổng số bệnh nhân nhập viện điều trị) đột quỵ không rõ giờ và có mismatch hình ảnh FLAIR-DWI, đủ tiêu chí dùng alteplase tĩnh mạch, và được theo dõi đến ngày thứ 90; qua đánh giá bước đầu, chúng tôi thấy được một số kết quả có thể hứa hẹn mang lại lợi ích.

Về đặc điểm nhóm bệnh nhân đột quỵ không rõ giờ khởi phát: Tuổi trung bình là 70,3 tuổi, tỷ lệ giới nam/nữ là 8/2; đột quỵ trong giấc ngủ ngày/đêm là 4/6, không có bệnh nhân rối loạn ngôn ngữ hoặc rối loạn ý thức mà không thể xác định được thời điểm khởi phát. Nhóm tuổi này cũng phù hợp với tuổi khởi phát đột quỵ theo các nghiên cứu trước đây ở

Việt Nam [7], và cũng tương đương với nghiên cứu Wakeup stroke: 65,3 tuổi [5]; tuy nhiên trong nghiên cứu này: Tỷ lệ đột quỵ trong giấc ngủ ngày/ giấc ngủ đêm/rối loạn ngôn ngữ hoặc rối loạn ý thức không xác định được thời gian khởi phát tương ứng 89,4/4,7/5,9 là cao hơn trong tỷ lệ nhóm ca bệnh của chúng tôi. Điều này có thể ảnh hưởng bởi tâm lý không muốn đến bệnh viện do lo lắng có thể mắc COVID-19 của người dân trong đợt dịch bùng phát. Trong bối cảnh đó, hệ lụy có thể kéo theo là các bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não sẽ hạn chế việc được tiếp cận các biện pháp tái thông mạch nói chung và biện pháp alteplase tĩnh mạch ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ nói riêng. Cũng vì lý do đó, thời gian đưa bệnh nhân đến bệnh viện, và công tác xử trí cho bệnh nhân nội viện cũng kéo dài theo. Cụ thể trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi: Thời gian từ thời điểm cuối được coi là bình thường đến khi phát hiện triệu chứng: 440 phút (7,3 giờ), thời gian từ khi phát hiện triệu chứng tới khi tiêm thuốc: 234 phút (3,9 giờ), Thời gian từ khi vào viện đến khi tiêm alteplase: 52 phút, Thời gian từ khi chụp MRI đến khi tiêm alteplase: 11 phút. Với tiêu chí thời gian là não (time is brain) thì việc càng rút ngắn được thời gian từ khi khởi phát đến khi tiếp cận các phương pháp điều trị tái thông mạch ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp càng có ý nghĩa với khả năng tái thông cũng như hồi phục các khiếm khuyết thần kinh. Vì vậy, trong quá trình chụp, chúng tôi đánh giá 4 xung FLAIR, DWI, ADC và T2\* tìm mismatch hình ảnh FLAIR-DWI, loại trừ chảy máu trên T2\* ngay lập tức tiến hành dừng chạy máy, bắt đầu tiêm bolus alteplase (10% tổng

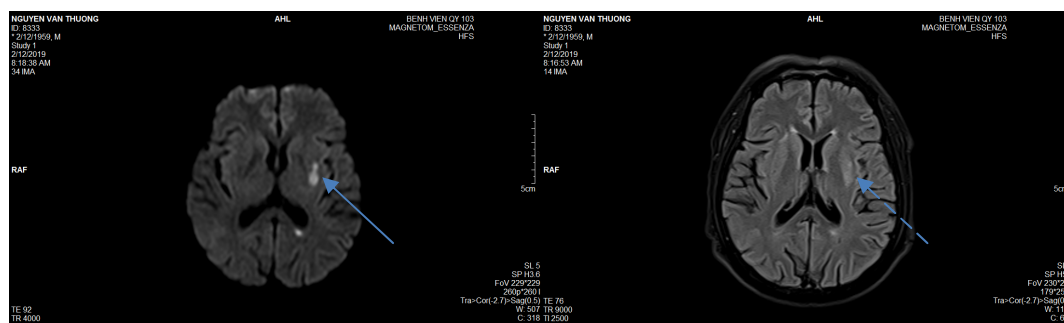
liều) và dùng bơm tiêm điện liều duy trì, sau đó mới cho chạy tiếp các xung còn lại (T1, T2, TOF3D) nên có thể rút ngắn thời gian so với việc chờ hết tất cả các xung của quy trình chụp MRI.

Về đặc điểm các yếu tố nguy cơ và bệnh kết hợp, trong 10 bệnh nhân này cho thấy tỷ lệ bệnh tăng huyết áp là cao nhất: 8/10 trường hợp, tiếp theo là rối loạn lipid máu (5/10 trường hợp), uống rượu và hút thuốc lá (3/10 trường hợp), chiếm tỷ lệ thấp nhất là đái tháo đường và đột quỵ tái phát (2/10 trường hợp). Các yếu tố nguy cơ này cho thấy tỷ lệ tương đồng so với các nghiên cứu ở trong nước trước đây về đột quỵ não nói chung. Như chúng ta đã biết, tăng huyết áp dẫn đến biến đổi hình dạng các mạch máu não và biến đổi huyết động tuần hoàn não. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ của vữa xơ động mạch nói chung. Xơ vữa động mạch não thường xảy ra ở gốc động mạch cảnh, động mạch đốt sống, động mạch thân nền và đa giác willis. Tăng huyết áp cũng làm tăng khả năng tạo huyết khối do bất thường đông máu, tiểu cầu và rối loạn chức năng nội mạch. Không có bệnh nhân nào cần kiểm soát huyết áp dưới 185mmHg. Điều này có thể góp phần làm giảm nguy cơ biến cố chảy máu ở nhóm bệnh nhân này (theo kết quả ở Bảng 2).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm mRS của nhóm nghiên cứu trước khi khởi phát đột quỵ nhồi máu não là 0 điểm. Điểm NIHSS giảm dần sau điều trị: Bắt đầu từ thời điểm bolus alteplase, sau 1 giờ, sau 24 giờ và khi ra viện (lần lượt: 8, 6, 5, 6), mức giảm điểm NIHSS  $\geq 4$  có 8/10 trường hợp. Điểm NIHSS khi vào ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu Wake-up (8 so với 6), tuy nhiên do số lượng bệnh nhân thu thập còn hạn chế, cần theo dõi và thu thập thêm để bổ sung số liệu. Với tiêu chí cải thiện lâm sàng với thang điểm NIHSS giảm trên 4 được tính là cải thiện tốt [8], nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Tỷ lệ cải thiện tốt là cao 8/10 trường hợp sau 1 giờ điều trị, tức là lúc vừa hết alteplase liều duy trì sau bolus. Theo đó, số ngày nằm viện trung bình của nhóm nghiên cứu là 7 ngày, thời gian nằm viện tương đối ngắn có thể giảm bớt áp lực do số

ngày nằm kéo dài cộng thêm lưu lượng bệnh nhân đông. Theo Thomolla và cộng sự [5], điểm mRS ngày thứ 90 là 1 (CI 1-3), trong nghiên cứu của chúng tôi: Điểm mRS ngày 90, bệnh nhân hồi phục tốt (mRS < 2) chiếm 8/10 trường hợp; và 1 trường hợp liệt mức độ nặng, cần phụ thuộc vào người trợ giúp (mRS: 4). Như vậy ở ngày thứ 90, bệnh nhân hầu như cải thiện tốt các khiếm khuyết thần kinh, không cần phụ thuộc và sự trợ giúp của người thân trong các công việc hàng ngày. Điều này cho thấy việc lựa chọn các bệnh nhân có vùng nhu mô não bị tổn thương nhưng vẫn còn khả năng cứu chữa được (salvageable) bằng mismatch FLAIR-DWI có thể hứa hẹn mang lại hiệu quả điều trị tốt bằng alteplase tĩnh mạch ở nhóm bệnh nhân người Việt Nam. Chúng tôi thu thập trong 8 tháng và tuyển chọn được 10 bệnh nhân đủ tiêu chí, còn trong nghiên cứu Wake-up tiến hành từ năm 2012 đến năm 2017 đóng nghiên cứu và thu tuyển từ 61 trung tâm đột quỵ lớn ở châu Âu và tuyển được 503 bệnh nhân [5], do vậy cần có thêm thời gian thu thập số liệu để có các kết quả vững chắc hơn.

Tuy nhiên, ngoài kết quả hồi phục chức năng tốt ở thời điểm ngay sau điều trị alteplase và ngày 90 ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, trong 10 bệnh nhân này trong quá trình điều trị: Có 1 ca tử vong, không xảy ra các biến chứng khác. Qua khai thác, ca tử vong này là do nguyên nhân bệnh mạch vành, về tình trạng các triệu chứng thần kinh cải thiện tốt bệnh nhân tự sinh hoạt và tự phục vụ được (mRS: 1) cho đến trước khi xảy ra biến cố mạch vành và tử vong. Theo Thomalla: Tỷ lệ tử vong ngày 90 là 4,1%, chảy máu nội sọ có triệu chứng là 8% (theo định nghĩa nghiên cứu NINDS), đột quỵ tái phát trong vòng 90 ngày là: 23,1% (không triệu chứng) và 6,8% (có triệu chứng), chảy máu lớn: 1,2% và phản ứng dị ứng: 0%. Theo Bảng 2, kết quả nghiên cứu cho thấy: Các biến chứng chảy máu và các biến chứng khác là 0%, hứa hẹn tính an toàn với nhóm bệnh nhân đột quỵ không rõ giờ mà khoảng trống điều trị trước đây không cho phép tiếp cận biện pháp tái thông mạch bằng alteplase tĩnh mạch khi sử dụng bất tương xứng FLAIR-DWI.



**Hình 1.** Hình ảnh mismatch trên MRI bệnh nhân Nguyễn Văn Th: Mũi tên liền cho thấy hình ảnh tăng tín hiệu trên DWI, mũi tên nét đứt: Không thấy bất thường trên FLAIR

## 5. Kết luận

Qua theo dõi đánh giá 10 trường hợp bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không rõ giờ khởi phát, sử dụng hình ảnh mismatch FLAIR-DWI làm tiêu chuẩn điều trị alteplase tĩnh mạch hứa hẹn mang lại hiệu quả cải thiện về chức năng và đảm bảo tính an toàn.

## Tài liệu tham khảo

1. Powers WJ et al (2018) *2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke Association*. Stroke 49(3): 46-110.
2. Mackey J (2011) *Population-based study of wake-up strokes*. Neurology 76(19): 1662-1667.
3. Rimmele DL and Thomalla G (2014) *Wake-up stroke: Clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update*. Front Neurol 5: 35.
4. Thomalla G et al (2011) *DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study*. Lancet Neurol. 10(11): 978-986.
5. Thomalla G et al (2018) *MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset*. N Engl J Med 379(7): 611-622.
6. WHO (1988) *The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration*. Who monica project principal investigators. Journal of Clinical Epidemiology 41(2): 105-114.
7. Nguyễn Minh Hiện (2013) *Dịch tễ học đột quỵ não*. Đột quỵ não, tr. 11-40.
8. Bendixen B, Wilterdink JL, Adams HP (2001) *Effect of prior aspirin use on stroke severity in the trial of org 10172 in acute stroke treatment (TOAST)*. Stroke 32(12): 2836-2840.