

急性缺血性脑卒中侧支循环影响因素的研究进展

刘旭¹, 拜承萍²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月21日; 录用日期: 2022年10月14日; 发布日期: 2022年10月26日

摘要

急性缺血性脑卒中病情急、致死率高、预后不良, 而侧支循环对缺血性脑卒中的代偿起重要作用。脑白质高信号为脑小血管病的一种, 与侧支循环的建立有密切的联系。Willis环为侧支循环的一级代偿, 然而, Willis环有着很大的变异率, 不仅影响一级代偿开放, 还可使得二级代偿开放受影响, 进而造成侧支循环开放不良。自身的代谢因素也可使侧支循环开放受损, 目前侧支循环的影响因素仍在研究中, 作者就对急性缺血性脑卒中侧支循环影响因素进行综述。

关键词

急性缺血性脑卒中, 脑白质高信号, Willis环, 代谢综合征

Research Advances in the Influencing Factors of Collateral Circulation in Acute Ischemic Stroke

Xu Liu¹, Chengping Bai²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 21st, 2022; accepted: Oct. 14th, 2022; published: Oct. 26th, 2022

Abstract

Acute ischemic stroke has an acute condition, high fatality rate and poor prognosis, and collateral

文章引用: 刘旭, 拜承萍. 急性缺血性脑卒中侧支循环影响因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9576-9581. DOI: 10.12677/acm.2022.12101385

circulation plays an important role in the compensation of ischemic stroke. White matter hyper-signaling is a type of cerebral small vascular disease that is closely related to the establishment of collateral circulation. However, the Willis ring has a large rate of variability, which not only affects the first-level compensation opening, but also affects the secondary compensation opening, which in turn causes the lateral branch circulation to open poorly. Own metabolic factors can also impair the opening of collateral circulation, the influencing factors of collateral circulation are still being studied, and the influencing factors of lateral circularity in acute ischemic stroke are reviewed.

Keywords

Acute Ischemic Stroke, High Signal of White Matter in the Brain, Willis Ring, Metabolic Syndrome

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)具有高发病率、高致死率、高致残率、高复发率等特点。在时间窗内进行早期静脉溶栓、血管内治疗(endovascular treatment, EVT)以及开放侧支循环是实现 AIS 学流再灌注的三大主要方式。因为决定急性缺血性脑卒中患者预后的因素有很多,对于大血管闭塞的患者最重要的是早期血流再通,减少缺血半暗带,但在临床工作中,据数据统计分析仅有少部分患者能够在时间窗内就诊,得到及时的血液再通。近年来,侧支循环的评估与干预已成为国内外脑血管领域的研究热点。通过静脉溶栓和血管内介入治疗急性缺血性脑梗死患者恢复灌注的随机临床试验已经证实,成功的再灌注与侧支状态密切相关。并且侧支循环决定了缺血半暗带、梗死体积大小、脑缺血的时程、严重程度等,是卒中异质性的主要原因,被认为对急性缺血性脑卒中患者预后起重要作用。因此侧支循环的评估对于静脉溶栓和 EVT 的实施和预后都具有重要的意义[1]。一直以来,人们仅致力于研究脑侧支循环与急性缺血性脑卒中患者预后的相关性。而近年来,人们逐渐意识到脑侧支循环的影响因素的重要性,影响侧支循环开放和建立的因素对急性缺血性脑卒中患者的治疗和预后都产生深远的影响。现就侧支循环影响因素的研究进展做以下综述。

2. 脑侧支循环的定义

脑侧支循环是指当供血动脉严重狭窄或闭塞时,血流可以通过其他血管到达缺血区,使组织得到不同程度的灌注代偿。侧支循环是急性脑缺血时脑灌注压的关键决定因素。侧支循环的血流动力学效应对维持缺血半暗带区域的灌注很重要,侧支血管也可能有助于从更近端位置清除碎片血栓[2]。通过静脉溶栓和血管内介入治疗使得急性缺血性脑梗死患者恢复成功的再灌注与侧支状态密切相关[3]。并且侧支循环决定了缺血半暗带、梗死体积大小、脑缺血的时间和严重程度等,对急性缺血性脑卒中患者预后起重要作用[1][4]。因此侧支循环的评估对于静脉溶栓和 EVT 的实施和预后都具有重要的意义[5]。脑侧支循环分为三级,一级侧支循环指通过 Willis 环的血流代偿,二级侧支循环是指眼动脉、软脑膜吻合支及其他相对较小的侧支与侧支吻合之间实现的血流代偿,三级侧支循环是指新生血管即毛细血管,一般在脑缺血数天后才能完全形成而发挥作用。评估侧支循环的影像方法有很多,DSA 是目前国内、国际用于测量评估侧支循环的金标准。DSA 的侧支循环评分最常用的是美国介入与治疗神经放射协会/介入放射协会(American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology, ASTIN/

SIR)评分系统。ASITN/SIR 侧支循环评估系统: 0级: 没有侧支血流到缺血区域; 1级: 缓慢的侧支血流到缺血周边区域, 伴持续的灌注缺陷; 2级: 快速的侧支血流到缺血周边区域, 伴持续的灌注缺陷; 仅有部分到缺血区域; 3级: 静脉晚期可见缓慢但是完全的血流到缺血区域; 4级: 通过逆行灌注, 血流快速而完全地灌注到整个缺血区域。良好侧支循环定义 ASITN/SIR ≥ 3 级。即良好侧支循环为 ≥ 3 ; 不良侧支循环 < 3 [6]。

3. 脑侧支循环的影响因素

3.1. 脑白质高信号对侧支循环的影响

脑白质病变又称脑白质疏松症, 或脑白质高信号。脑白质病变在影像学上表现为脑白质异常的片状或弥漫性信号改变, 头颅 CT 平扫呈低密度, 而磁共振 T2 加权成像或液体衰减反转恢复序列则表现为高信号, 是脑小血管病主要影像学表现之一。脑白质病变(white matter lesion WML)于 1987 年由加拿大著名神经病学专家 Hachinski 首次提出, 是由多种病因引起的一种非特异性脑白质损害, 脑白质病变(WML)在非精神错乱的老年人和心血管疾病的患者中的头颅核磁图像中比较常见[7]。在 64~82 岁的普通人群中 WML 的检出率为 11%~21% [8]。先前的研究[9]表明脑白质病变和脑功能受损相关如: 抑郁、认知功能损伤、步态障碍、发病率和死亡率的增加。目前脑白质病变的机制尚不清楚, 可能与弥漫性低灌注、血管内皮功能障碍、血脑屏障功能受损紧密相关, 其中认为缺血导致的低灌注是引起 WML 的重要机制之一; 相关研究[7]表明低灌注可能是脑白质病变发展的早期特征而且也可能起着直接的致病作用。鉴于这种脑白质高信号可能是由慢性小动脉硬化所致, 而侧支循环系统由微血管和小动脉组成, 影响脑白质小动脉的病变过程也会影响侧支循环系统的小动脉的建立与形成。有研究[10]亦表明, 脑动脉内皮功能障碍和血管舒张能力可能会影响软脑膜的形成, 从而影响脑侧支代偿, 而脑白质高信号的发病机制也与血管内皮功能紧密相关, 并且脑白质高信号的慢性脑灌注不足更会导致不良侧支循环; 脑白质高信号为脑小血管病的一种, 而侧支循环本身就是小血管[11], 更加解释了脑白质高信号与侧支循环紧密相关。在先前的多例研究中, Dan-Victor Giurgiutiu [12]等人认为脑白质高信号与不良侧支循环有关, 脑白质高信号负担的增加是整体脑血管功能障碍的标志, 可能表现为在急性缺血性脑卒中时, 侧支循环的开放和建立不良会导致急性缺血部分不能得到有效且迅速的补充, 使得病情加重。同样, MichelleP.Lin 等[13]人亦认为脑白质高信号与不良侧支循环有关, 脑白质高信号可以导致软脑膜动脉舒张功能障碍及脑血流灌注不足, 导致缺血性梗死核心生长加快和预后不良, 并且随着脑白质高信号负担加重, 侧支循环建立和开放的等级越差。因此脑白质高信号为侧支循环代偿与建立的危险因素。

3.2. Willis 环对侧支循环的影响

Willis 环作为侧支循环等的一级代偿, 在维持大脑充足的血液供应上起重要作用, 若大血管阻塞和狭窄或阻断了连接动脉的血液流动, 则压力变化会导致血液在 Willis 环中向前或向后流动以补充血液。于 1664 年, Thomas Willis 首先提出了“Willis 动脉环”的概念, Willis 环由两侧大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)交通前段(A1)、两侧大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA)交通前段(P1)、两侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)末端以及前交通动脉(anterior communicating artery, ACoA)和后交通动脉(posterior communicating artery, PCoA)组成。Willis 环的血流可以分为前循环和后循环, 两侧 ICA 在脑底通过 ACoA 相通, 并且借 PCoA 与椎基底动脉系统相通[14]。自 1664 年 Willis 环的概念提出以来, 有不少学者对该动脉环进行了研究, 发现 Willis 环的变异率较高, 基于对动脉环的评估方法不同, 既往的尸检研究表明, 只有 21%至 52%的人口存在着完整的 Willis 环[15], 其余的表现为胚胎型 Willis 环(fetal-type posterior circle of Willis, FCW)。亦有研究表明, 仅在部分正常人群(20%~42%)的大脑中发现了完整的

Willis 环。Willis 环的结构变异对其在脑卒中和脑缺血时的代偿能力有很大的影响[16]。据目前文献显示, Willis 环后循环异常比前循环异常更常见, Willis 环作为初级侧支代偿, 在急性缺血性脑卒中患者中起着重要的代偿作用, Willis 环后部结构异常使初级代偿失效, 而且 Willis 环的结构异常使颈内动脉系统和椎基底动脉系统之间的软脑膜动脉不能发展, 加重患者脑组织缺血。胚胎型 Willis 环能够打乱前后循环供血之间的平衡, 增加缺血性脑血管病的发生率, 当出现胚胎型 Willis 环, 大脑后动脉 P1 段缺如或发育不全, 当同侧颈内动脉出现闭塞, 椎基底动脉的血流很难直接到达大脑后动脉远端, 前循环血流代偿减少容易出现大面积的脑梗死。软脑膜侧支是连接大脑主要动脉的远端小动脉, 在大动脉闭塞或狭窄的情况下, 它们为脑灌注提供了替代途径。有研究[17]表明, 不完整的 Willis 环与软脑膜支代偿差有关, 特别是出现在不完整的后部 Willis 环。在急性脑梗死发生时, 由于不完整的 Willis 环, 软脑膜侧支可为其提供初始血液灌注, 软脑膜动脉桥接了大脑前动脉与大脑中动脉的通路以及大脑中动脉与大脑后动脉的通路, 当出现后部 Willis 环结构异常时, 使得大脑前大脑后动脉向大脑中动脉的软脑膜支建立及开放不良, 进而使缺血性脑卒中患者脑缺血加重。Pornpatr A. Dharmasaroja 等[18]人的研究也证明了这一观点。因此不完整的 Willis 环为侧支循环代偿与建立的危险因素。

3.3. 代谢因素对侧支循环的影响

包括肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等在内的代谢性疾病对大脑侧支循环的开放有深远的影响。这些疾病不仅影响脑血管的结构, 导致不良的重塑、病理性新生血管和血管退化, 而且还改变了血管的生理功能, 导致肌源性反应受损、神经血管解耦联和内皮功能障碍[19]。代谢综合征是指代谢综合征是指存在 3 个或更多一下选项: 1) 血清甘油三酯 150 mg/dl, 2) 高密度脂蛋白胆固醇: 男性 < 40 mg/dl, 女性 < 50 mg/dl, 3) 空腹血糖 > 110 mg/dl 或使用抗糖尿病药物, 4) 血压 130/85 毫米汞柱或药物使用, 5) 腹部肥胖(腹部肥胖的定义为男性腰围 > 90 厘米, 女性腰围 > 80 厘米) [20]。Menon BK 等[21]人表明代谢综合征患者因有胰岛素抵抗、内皮功能障碍、循环脂联素的降低和纤溶酶原激活剂抑制剂-1 表达升高, 这可能对血管重构产生负面影响, 并可能导致微血管稀疏和脑小动脉直径变小, 并且得出了代谢综合征与侧支循环建立和代偿不良相关的结论, 同时在调整了年龄、高血压、血清 d-二聚体水平和代谢综合征后, 高尿酸血症与侧支循环代偿状态较差相关。有证据表明, 高尿酸血症是增加小动脉硬化程度的独立预测因子, 这可能支持这样一种观点, 即它是因果关系, 并通过导致内皮功能障碍或降低小动脉扩张能力来降低侧支循环代偿状态[22]。有研究发现, 白细胞增多与不良侧支循环之间存在关联, 白细胞粘附于受损内皮, 导致微血管闭塞, 除了白细胞介导的细胞毒性和炎症作用外, 还可能会导致侧支循环较差[23]。同时也有研究认为肌酐升高、入院时高收缩压、高血压病史等都为侧支循环的危险因素, 然而卒中前使用他汀类药物与良好的侧支循环和良好的临床结果相关。

4. 侧支循环的重要性

急性缺血性卒中(acute ischemia stroke, AIS)作为全球第二致死率和第一致残率的疾病, 已成为危害中老年人生命健康的主要疾病之一。对于 AIS 患者, 治疗的关键是早期开通闭塞血管, 恢复血流供应。血管内治疗安全有效, 已成为治疗 AIS 的重要手段。然而, 尽管成功的血管再通恢复了血流供应, 但仍有部分患者预后不良[24]。侧支循环是 AIS 的严重程度决定性因素之一, Qian 等[25]曾报道, 成功的 EVT 可能不是术后良好临床功能的决定因素, 因为更强大的基线侧支循环决定更准确的组织活力和随后的临床结果。良好的脑侧支循环可以通过 Willis 循环和软脑膜侧支循环提供正向或反向代偿性血液, 有助于在卒中发生后相对较长时间维持梗死核心周围的血液循环, 最终减少梗死病灶的体积, 减少术后再灌注损伤的发生[26]。较差的侧支循环易导致梗死组织血流灌注降低, 梗死区扩大, 加速缺血半暗带受损神经

细胞的死亡进程, 增加再灌注损伤风险, 导致患者预后不良[27]。目前临床上, 脑白质高信号对侧支循环的影响研究较少, 但已有部分中外学者证明, 脑白质高信号损害了侧支循环。不完性的 Willis 环对大血管闭塞脑梗死患者有重大的影响, 影响二级代偿的开放, 使缺血脑组织不能及时的得到血液等的供应。近年来也逐步有代谢因素对侧支循环的研究, 代谢因素可影响小血管壁, 使侧支循环开放受影响。有研究证明入院时高收缩压是侧支循环的危险因素, 它可以影响侧支循环的开放, 而程忻等人的研究表示较高的基线血压可以改善侧支循环, 但在获得再灌注的患者, 最终梗死核心体积减小, 预后良好; 在未获得再灌注的患者, 最终梗死核心体积增大, 预后不良, 因此得出结论为急性大血管闭塞脑梗死患者, 较高的基线血压可以维持良好的侧支循环, 急性缺血性脑梗死患者的降压治疗不应该“一刀切”, 应当根据再灌注情况制定不同的血压控制目标。

5. 结语

综上所述, 良好的侧支循环可以提高获益率, 延长血管内治疗的时间窗, 预测血管内治疗的疗效, 降低出血的风险, 降低复发的风险, 减少病灶的数量和体积。既往人们致力于不良侧支循环与预后的研究, 却忽略了造成不良侧支循环影响因素的重要性, 通过预防患者不良侧支循环的影响因素, 改善患者的预后。

参考文献

- [1] Ginsberg, M.D. (2018) The Cerebral Collateral Circulation: Relevance to Pathophysiology and Treatment of Stroke. *Neuropharmacology*, **134**, 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.003>
- [2] Liebeskind, D.S. (2003) Collateral Circulation. *Stroke*, **34**, 2279-2284. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000086465.41263.06>
- [3] Gill, D. (2016) Cerebral Collateral Circulation and Acute Ischaemic Stroke. *European Journal of Neurology*, **23**, 1696-1697. <https://doi.org/10.1111/ene.13117>
- [4] Nannoni, S., Cereda, C.W., Sirimarco, G., et al. (2019) Collaterals Are a Major Determinant of the Core but Not the Penumbra Volume in Acute Ischemic Stroke. *Neuroradiology*, **61**, 971-978. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02224-x>
- [5] Jia, B.X., Liebeskind, D.S., Song, L.G., et al. (2017) Performance of Computed Tomography Angiography to Determine Anterograde and Collateral Blood Flow Status in Patients with Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis. *Interventional Neuroradiology*, **23**, 267-273. <https://doi.org/10.1177/1591019917694480>
- [6] Piedade, G.S., Schirmer, C.M., Goren, O., et al. (2019) Cerebral Collateral Circulation: A Review in the Context of Ischemic Stroke and Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurgery*, **122**, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.066>
- [7] Grond, J., Raamt, A., Graaf, Y., et al. (2014) A Fetal Circle of Willis Is Associated with a Decreased Deep White Matter Lesion Load. *Neurology*, **63**, 1452-1456. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000142041.42491.F4>
- [8] Debette, S. and Markus, H.S. (2010) The Clinical Importance of White Matter Hyperintensities on Brain Magnetic Resonance Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **341**, c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
- [9] Benson, R.R., Guttmann, C.R., Wei, X., et al. (2002) Older People with Impaired Mobility Have Specific Loci of Periventricular Abnormality on MRI. *Neurology*, **58**, 48-55. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.1.48>
- [10] Derraz, I., Abdelrady, M., Gaillard, N., Ahmed, R., Cagnazzo, F., Dargazanli, C., Lefevre, P.H., Corti, L., Riquelme, C., Mourand, I., Gascou, G., Bonafe, A., Arquizan, C. and Costalat, V. (2021) White Matter Hyperintensity Burden and Collateral Circulation in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke*, **52**, 3848-3854. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031736>
- [11] Mark, I., Seyedsaadat, S.M., Benson, J.C., Kallmes, D.F., Rabinstein, A.A. and Brinjikji, W. (2020) Leukoaraiosis and Collateral Blood Flow in Stroke Patients with Anterior Circulation Large Vessel Occlusion. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, **12**, 942-945. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015652>
- [12] Giurgiutiu, D.V., Yoo, A.J., Fitzpatrick, K., Chaudhry, Z., Leslie-Mazwi, T., Schwamm, L.H. and Rost, N.S. (2015) Severity of Leukoaraiosis, Leptomeningeal Collaterals, and Clinical Outcomes after Intra-Arterial Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, **7**, 326-330.

- <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-011083>
- [13] Lin, M.P., Brott, T.G., Liebeskind, D.S., Meschia, J.F., Sam, K. and Gottesman, R.F. (2020) Collateral Recruitment Is Impaired by Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, **51**, 1404-1410. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027661>
- [14] Wu, H.M. and Chuang, Y.M. (2011) The Clinical Relevance of Fetal Variant of the Circle of Willis and Its Influence on the Cerebral Collateral Circulation. *Acta Neurologica Taiwanica*, **20**, 232-242.
- [15] He, J., *et al.* (2005) Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic Variations in Incidence and Risk Factors. *Stroke*, **26**, 2222-2227. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.12.2222>
- [16] van Raamt, A.F., Mali, W.P., van Laar, P.J. and van der Graaf, Y. (2006) The Fetal Variant of the Circle of Willis and Its Influence on the Cerebral Collateral Circulation. *Cerebrovascular Diseases*, **22**, 217-224. <https://doi.org/10.1159/000094007>
- [17] van Seeters, T., Biessels, G.J., Kappelle, L.J., van der Graaf, Y. and Velthuis, B.K. (2016) Determinants of Leptomeningeal Collateral Flow in Stroke Patients with a Middle Cerebral Artery Occlusion. *Neuroradiology*, **58**, 969-977. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1727-5>
- [18] Dharmasaroja, P.A., Uransilp, N. and Piyabhan, P. (2019) Fetal Origin of Posterior Cerebral Artery Related to Poor Collaterals in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, **68**, 158-161. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.006>
- [19] Malik, N., Hou, Q., Vagal, A., Patrie, J., Xin, W., Michel, P., Eskandari, A., Jovin, T. and Wintermark, M. (2014) Demographic and Clinical Predictors of Leptomeningeal Collaterals in Stroke Patients. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, **23**, 2018-2022. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.018>
- [20] (2001) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, **285**, 2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- [21] Menon, B.K., Smith, E.E., Coutts, S.B., Welsh, D.G., Faber, J.E., Goyal, M., Hill, M.D., Demchuk, A.M., Damani, Z., Cho, K.H., Chang, H.W., Hong, J.H. and Sohn, S.I. (2013) Leptomeningeal Collaterals Are Associated with Modifiable Metabolic Risk Factors. *Annals of Neurology*, **74**, 241-248. <https://doi.org/10.1002/ana.23906>
- [22] Bang, O.Y., Kim, J.W., Lee, J.H., Lee, M.A., Lee, P.H., Joo, I.S. and Huh, K. (2005) Association of the Metabolic Syndrome with Intracranial Atherosclerotic Stroke. *Neurology*, **65**, 296-298. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000168862.09764.9f>
- [23] Rebchuk, A.D., Field, T.S., Hill, M.D., Goyal, M., Demchuk, A., Holodinsky, J.K., Fainardi, E., Shankar, J., Najm, M., Rubiera, M., Khaw, A.V., Qiu, W. and Menon, B.K. (2021) Determinants of Leptomeningeal Collateral Status Variability in Ischemic Stroke Patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1-7. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.226>
- [24] Hasan, T.F., Todnem, N., Gopal, N., *et al.* (2019) Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Current Cardiology Reports*, **21**, 112-115. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1217-6>
- [25] Qian, J., Fan, L., Zhang, W., *et al.* (2020) A Meta-Analysis of Collateral Status and Outcomes of Mechanical Thrombectomy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **142**, 191-199. <https://doi.org/10.1111/ane.13255>
- [26] 李瑶, 安东侠, 孙强, 等. 侧支循环: 缺血性卒中的治疗靶点[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(11): 853-859.
- [27] Liebeskind, D.S., Tomsick, T.A., Foster, L.D., *et al.* (2014) Collaterals at Angiography and Outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial. *Stroke*, **45**, 759-776. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004072>