

## 급성기 허혈성 뇌졸중의 치료 : 혈전 용해술

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경과학교실  
권 순 역

### Treatment of Acute Ischemic Stroke : Thrombolysis

Sun U. Kwon, MD

Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

#### ● ABSTRACT

Many case series showed local intraarterial thrombolysis using urokinase was effective treatment for acute ischemic stroke, but it was performed in the limited area because its outcome largely depends upon the manpower and facility of the each stroke center. Thrombolysis has not been in use world-wide, until a large randomized control study revealed intravenous thrombolysis using tissue plasminogen activator (t-PA) is a safe and effective treatment for ischemic stroke. The clinical trial also showed that thrombolysis significantly increases the incidence of fatal hemorrhage and the development of effective methods for selection of proper candidates is warranted. New advanced MR technology including diffusion and perfusion weighted images may be able to identify ideal candidates for thrombolytic therapy. Here the author review data from clinical trials and current treatment options for patients with acute ischemic stroke. (Kor J Cerebrovascular Disease 3:113-8, 2001)

KEY WORDS : Thrombolysis · Acute ischemic stroke.

뇌졸중은 단일 질환으로는 우리나라에서 첫번째 사망원인이며 장애의 가장 중요한 원인이다. 이중에서 허혈성 뇌졸중은 전체 뇌졸중의 80% 이상을 차지한다. 그러므로 허혈성 뇌졸중의 예방과 발생한 환자들에 대한 치료는 사회적으로 개인적으로 매우 중요하다. 그런데, 최근까지 허혈성 뇌졸중의 치료는 급성기 뇌경색의 진행을 억제하는 치료와 재발방지를 위한 약물 투여와 환자 교육이 중심이었으며, 뇌경색이 발생한 후 괴사에 빠질 뇌조직을 살릴 수 있는 치료는 아니었다. 그러므로 허혈성 뇌졸중이 일단 발생하면 대부분의 환자들이 장애를 갖게 되거나 사망을 하게 된다.

1996년 미국 FDA에서 tissue plasminogen activator(t-PA)는 뇌경색이 발생한지 3시간이내 투여하면 안전하고 효과적인 약물이라고 승인받았다.<sup>1)</sup> 즉 증상이 발생한

후 약물을 투여하여서 괴사에 빠질 뇌조직을 살릴 수 있는 약물이라는 것이 처음으로 임상연구를 통해서 인정된 것이다. 그러나, 혈전용해술로 인해서 직접적인 신경학적 호전이 이뤄지지만, 생명을 위협하는 심각한 뇌출혈의 발생도 커진다는 것이 함께 관찰되었다. 이후로 혈전용해술을 보다 안전하고 효과적으로 수행하기 위한 연구들이 많이 시행되었다. 저자는 이 글을 통해서 혈전용해술과 관련된 임상연구 결과들에 대해서 정리하고 혈전용해술의 적응증과 혈전용해술의 부작용을 감소시킬 수 있는 보조적인 연구 결과들을 정리하였다.

#### 1. 혈전용해술과 뇌경색의 병태 생리

급성기 뇌경색은 국소적인 뇌혈류의 급격한 감소로 인해서 발생한다. 혈관조영술을 시행할 정도의 심한 증상을 보이는 환자들을 대상으로 급성기에 혈관조영술을 시행하였을 때, 70~80%에서 혈관의 폐색이 관찰된다.<sup>2-5)</sup> 전체 뇌경색 환자를 대상으로 한다면 작은 관통동맥의 폐색으로 인한 열공성 뇌경색이 포함되기 때문에 혈관폐색이 관찰되지 않

논문접수일 : 2001년 6월 15일

심사완료일 : 2001년 7월 30일

교신저자 : 권순역, 138-736 서울 송파구 풍납2동 388-1

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경과학교실

전화 : (02) 3010-3960 · 전송 : (02) 474-4691

E-mail : sunuck@amc.seoul.kr

는 경우가 더 흔할 것이다. 뇌경색의 원인에는 관동맥의 폐색으로 인한 열공성 뇌경색, 색전과 죽상경화로 인한 폐색 이외에도, 경동맥이나 다른 대뇌동맥의 심한 협착에 의한 저혈류에 의한 뇌경색, 동맥 박리, 정맥 폐색 등도 있을 수 있다. 혈전용해술의 대상이 되는 경우는 대부분 혈전이나 색전에 의한 급성기 뇌경색이다.<sup>6)7)</sup>

폐색된 혈관을 혈전용해제를 투여하여서 재개통시키는 것을 혈전 용해술이라고 하며, 정맥을 통해서 투여하는 방법과 동맥을 통해서 혈전부위에서 직접 투여하는 방법이 있다. 정맥을 통해서 혈전용해제를 투여하는 것은 진단이 된 후 손쉽게 빠르게 투여할 수 있으나, 투여한 혈전용해제 중 혈전에 도달하는 비율은 동맥을 통해서 직접 혈전에 투여하는 것보다는 크게 떨어지므로 혈전에만 작용하는 선택성이 매우 높아야만 한다. 동맥을 통해서 혈전용해제를 투여하는 것은 약물을 혈전에 직접투여할 수 있고, 기계적으로 혈전을 파괴할 수 있기 때문에 더 효과적이거나, 숙련된 시술자와 많은 장비가 필요하고, 진단이 된 후 시술을 할 때까지 많은 시간이 소요될 수 있다.

급성기 뇌경색에 의한 분자학적 변화는 Fig. 1에서 처럼 에너지 생산의 감소, 신경세포에 glutamate 수용체의 과도한 자극, sodium, chloride, calcium, zinc와 같은 전해질의 세포질내 축적, 사립체의 손상과 세포의 사멸이라는 연속적인 과정으로 발생한다.<sup>8-11)</sup> 시간이 경과할수록 위와 같은 과정을 통해서 뇌조직은 비가역적인 손상을 받게 되므로 가능한 빠른 시간내에 혈전을 용해하여야 한다.

## 2. 혈전용해술전의 평가와 보조적인 치료

급성기 뇌졸중 환자가 응급실로 내원하면 기도확보, 호흡, 혈압 등의 기본적인 처치와 함께 환자의 병력, physical examination, neurological examination을 우선적으로 시행한다. 이를 통해서 새로이 발생한 증상과 병변을 추정하여 혈전용해술의 적절한 대상이 될 수 있는지를 먼저 평가한다. 또한 혈당, 전해질 농도, 혈액응고 검사, 간기능 검사, 심전도 등을 시행한다. 이런 검사들이 진행되면서 초기 진단을 위해서 일반적으로 뇌 단층 촬영을 응급으로 시행하여야 한다. 이를 통해서 뇌출혈이나 뇌종양 등을 감별한다. 최근에는 CT를 시행하지 않고 MRI를 먼저 시행하여 뇌병변의 상태나 혈관의 상태를 더욱 정확하게 평가한 후 혈전 용해술의 여부를 결정하는 경우도 있다.

혈전 용해술은 항상 심각한 뇌출혈을 발생할 수 있는 위험이 있으므로, 뇌출혈을 유발할 수 있는 위험인자 혹은 예측 인자에 대한 연구가 많이 진행되었다. 이 연구들에 의하면 초기 CT에서 저음영의 영역이 넓을수록, 환자의 나이가

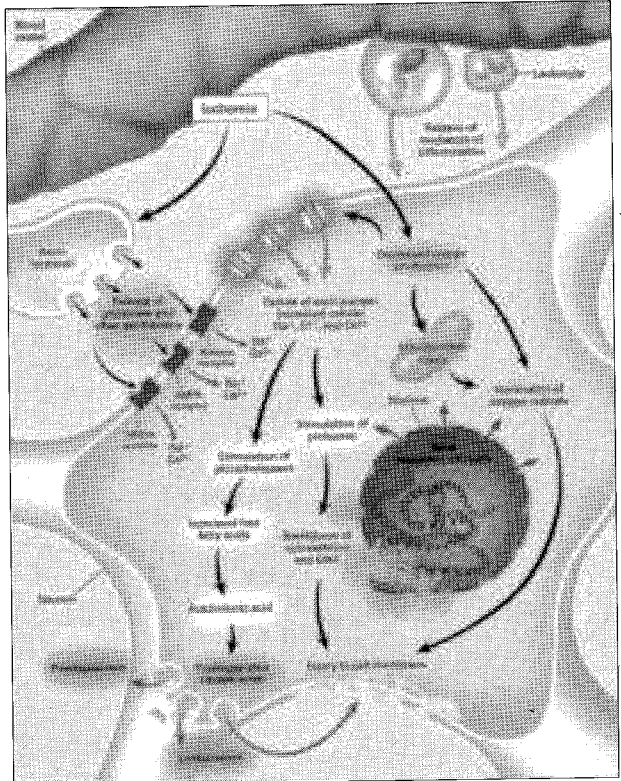


Fig. 1. The molecular events initiated in brain tissue by acute cerebral ischemia. Interruption of cerebral blood flow results in decreased energy production, which in turn causes failure of ionic pumps, mitochondrial injury, activation of leukocytes (with release of mediators of inflammation), generation of oxygen radicals, and release of excitotoxins. Increased cellular levels of sodium, chloride, and calcium ions result in stimulation of phospholipase and proteases, followed by generation and release of prostaglandins and leukotrienes, breakdown of the cell membrane. Alteration of genetic components regulates elements of the cascade to alter the degree of injury. AMPA denotes alpha-amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazole propionic acid and NMDA N-methyl-D-aspartate.

많을수록, 초기 혈압이 높을수록, 시술전에 aspirin을 복용하고 있던 환자에서 출혈의 위험이 높은 것으로 관찰되었다.<sup>12)13)</sup>

또한 혈전 용해술 후의 혈압도 혈전용해술과 관련된 뇌출혈의 발생과 관련성이 높다. 그러므로 혈전용해술 전과 후에 혈압을 적절하게 조절하는 것이 중요하다. 갑작스러운 혈압의 감소로 인해서 뇌경색이 악화되는 경우도 있지만 지나치게 높은 혈압(수축기 200~220 mmHg 이상이거나 이완기 110~120 mmHg 이상)이 지속되는 경우에는 뇌압의 상승과 고혈압성 뇌병증, 출혈 등의 위험이 있으므로 적절한 혈압의 조절이 필요하다.<sup>14-17)</sup>

## 3. 경정맥 혈전 용해술

현재까지 임상적으로 유의한 효과를 보인 정맥내 혈전 용

해술은 t-PA의 정맥내 투여 요법이 유일하다.

뇌졸중의 급성기 치료에서 t-PA의 정맥 주사는 4개 임상 시험을 통해서 보고가 되었다.<sup>18-21)</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study(the NINDS rt-PA Stroke Study)의 임상연구 결과를 토대로 미국 FDA는 급성기 뇌졸중 환자에서 t-PA의 정맥내 투여를 승인하였다.<sup>118)</sup> NINDS rt-PA stroke study는 허혈성 뇌졸중 환자 624명에게 증상이 발생한 후 3시간 이내 t-PA(0.9 mg/kg, to a maximum of 90 mg)를 이용하여 치료를 하였으며, 이 중의 절반 정도는 증상이 발생한 후 90분 이내 투여하였다. 이 연구의 primary end point는 약물 투여 후 24시간째의 증상의 개선(NIH stroke scale 4점 이상의 호전)이나 신경학적 증상의 완전 소실되는 율을 위약을 투여한 군과 비교하였고, secondary end point는 증상이 발생한 후 3개월째 증상이 완전 혹은 거의 소실된 환자 군의 율을 비교하였다.

이 연구에서 t-PA 치료를 받았던 환자군은 3개월 후 31~50%에서 증상이 완전 혹은 거의 소실되었으며, 위약을 투여받은 군은 20~38% 였다.<sup>18)</sup> t-PA 치료에서 가장 중요한 위험은 뇌출혈이다. t-PA 군은 6.4%에서 의미있는 뇌출혈이 발생하는데 비해서 위약에서는 0.6%만이 뇌출혈이 발생하였다. t-PA와 관련된 뇌출혈이 발생한 환자들은 신경학적 악화나 사망이 발생할 가능성이 매우 높았다. 그러나 양쪽 군의 3개월 후의 사망률(t-PA 군에서는 17%, 위약 군에서는 20%)과 1년후 사망률(24%와 28%)은 비슷하였다. 초기 신경학적 진찰에서 심한 정도와 초기 CT에서 부종 정도가 이런 출혈과 관련성이 높았다.<sup>22)</sup>

다른 3가지 임상연구, 즉 the European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS) I, ECASS II와 the Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke(ATLANTIS) trial에서는 t-PA가 3개월후에 위약에 비해서 신경학적 증상을 개선시킨다는 결과를 보이지 못했다.

ECASS I에서는 t-PA를 NINDS rt-PA 연구에서 사용한 용량보다 많은 1.1 mg/kg를 사용하였으며, 뇌출혈의 빈도가 위약에 비해서 의미있게 높았다(19.8% vs 6.5%). 이 연구에서는 투약 전에 시행한 CT에서 MCA 영역의 1/3 이상 부위에서 저음영이 관찰되면 위약을 투여한 군보다 예후가 나빴다. ECASS II와 ATLANTIS 연구에서는 1413명의 환자들 t-PA 0.9 mg/kg나 위약을 투여받았으며, t-PA 투여군과 위약 투여 군의 뇌출혈의 빈도는 8.0%와 2.4%였다. 특히 ECASS II 연구에서는 t-PA 투여군에서는 사망

이나 심한 장애의 비율이 더 낮았다.

t-PA 이외에도 streptokinase의 정맥내 투여에 대한 3가지의 임상연구들이 시작되었으나, streptokinase 투여군에서 사망률이 높아서 모두 중단되었다.<sup>23-25)</sup>

이상의 자료들을 요약하면, 다음과 같다. 현재까지 임상연구에서 환자에게 유의하게 도움이 되는 것으로 알려진 약물은 t-PA가 유일하다. NINDS rt-PA stroke study의 결과를 정리하면, 증상이 발생한지 3시간 이내 t-PA를 투여하기 시작하는 것이 좋다. 그리고 심인성 색전증이나 대뇌동맥들의 죽

**Table 1.** Characteristics of patients with stroke who may be eligible for intravenous tissue plasminogen activator therapy

Age ≥18 years old
Diagnosis of ischemic stroke causing clinically apparent neurologic deficit
Onset of symptoms <3 hr before possible beginning of treatment
No stroke or head trauma during the preceding 3 months
No major surgery during the preceding 14 days
No history of intracranial hemorrhage
Systolic BP ≤185 mmHg
Diastolic BP ≤110 mmHg
No rapidly resolving symptoms or only minor symptoms of stroke (NIHSS <4)
No symptoms suggesting subarachnoid hemorrhage
No gastrointestinal or urinary hemorrhage within the preceding 21 days
No arterial puncture at a noncompressible site within the preceding 7 days
No seizure at the onset of stroke
PT ≤15sec or INR ≤1.7, without use of an anticoagulant drug
PTT within normal range, if heparin was given during the preceding 48 hours
Platelet count ≥100,000/mm3
Blood glucose concentration > 50 mg/dl
No need for aggressive measure to lower blood pressure within the above-specified limits

**Table 2.** Treatment of ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator

Determine the patient's eligibility for treatment (Table 1)
Infuse r-PA at a dose of 0.9 mg/kg (maximum, 90 mg) over a 60 min period with the first 10% of the dose given as a bolus over a 1 min period
Perform neurologic assessment every 15 min during infusion of t-PA, every 30 min for the next 6hr, and every 60 min for the next 16hr. If severe headache, acute hypertension, or nausea and vomiting occur, discontinue the infusion and obtain an emergency CT scan
Measure blood pressure every 15min for 2 hour, every 30min for 6hr, and every 60min for 16hr ; repeat measurements more frequently if systolic pressure is >180 mmHg or diastolic pressure is >105 mmHg, and administer antihypertensive drugs as needed to maintain blood pressure at or below those levels

상경화성 폐색 뿐만 아니라 열공성 뇌경색에서도 t-PA의 투여가 환자의 예후를 개선시키는 것으로 밝혀졌다. t-PA의 효과가 없는 것으로 보고된 ECASS I, ECASS II, ATLANTIS trial에서 3시간이후 약물을 투여한 군은 14%에 불과하며, 90분 이내 투여군은 거의 없었다. 이에 반해서 NINDS rtPA 연구에서는 624명중 2명 만이 3시간이후 약물이 투여되었고, 48%는 90분 이내 약물이 투여되었다. 그러므로 조기에 약물을 투여하는 것이 무엇보다 중요하다.

최근 임상시험들을 고려하면 intravenous t-PA therapy는 효과적이지만 안전하거나 쉬운 치료방법이 아니다. 그러므로 안전하게 혈전용해술을 시행하기 위해서는 대상 환자를 엄격하게 선정하고, 입증된 protocol에 따라서 시행하여야 한다. 다음 Table 1 and 2는 rt-PA 투여의 적응증과 투여기준이다.

#### 4. 동맥내 혈전용해술(Intraarterial thrombolytic therapy)

Microcatheter를 동맥의 폐색된 부위와 그 전후에 위치한 후 혈전용해제를 투여하는 치료방법은 과거의 임상연구와 증례보고들의 결과를 토대로 세계적으로 널리 이용되고 있다.<sup>23)25-42)</sup> 과거에는 주로 urokinase를 정맥내 투여하였는데, 최근에는 t-PA나 prourokinase를 이용하는데 대해서 연구중이다. 현재까지 보고된 결과들에 따르면 동맥을 통한 혈전용해술에 의해서 약 40%의 동맥을 완전히 재개통하였고, 35%에서 부분적인 재개통하였다. Intraarterial thrombolytic therapy는 intravenous thrombolytic therapy에 비해서 폐색된 혈관의 재개통율이 높은 것이다.<sup>43)44)</sup>

Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II) trial은 혈관조영술에서 중대뇌동맥이나 중대뇌동맥의 일차분지에 폐색이 있는 환자를 대상으로 Prourokinase를 투여하여 혈전용해술을 시행하였다.<sup>2)</sup> 474명이 혈관조영술을 시행하여서 121명은 증상이 발생한 후 6시간 이내 prourokinase를 동맥을 통해서 막힌 부위에 직접 투여하고 정맥으로 heparin을 투여하였다. 59명에서는 이기간 동안 정맥으로 heparin만 투여하였다. 시술이 끝난지 2시간 후에 prourokinase를 투여받은 군에서는 67%에서 혈전용해가 발생하였으며, heparin만 사용한 군에서는 18%에서 혈전용해가 관찰되었다. Prourokinase는 다른 임상시험들에서도 혈전을 용해하는 효과가 있음이 관찰되었다. PROACT II trial에서 3개월 후 독립적인 생활을 할 수 있는 환자의 비율이 heparin 투여군에 비해서 유의하게 높았다(40% vs 25%, p=0.04). 또한 신경학적 악화를 초래하는 뇌출혈의 빈도도 유의하게 높았다(10% vs 2%, p=0.06).

PROACT II trial은 증상이 발생한 후 3시간이 지난 후

에 중대뇌동맥의 혈전 용해술이 효과가 있음을 보여준 최초의 임상시험이었다. 그외에도 intraarterial urokinase와 intraarterial r-PA 투여를 비교하는 임상시험이나, intravenous t-PA와 intraarterial t-PA를 함께 투여하는 임상시험의 결과에서도 조기에 intraarterial thrombolysis는 효과적인 것이 밝혀졌다.<sup>45)</sup>

정맥내 혈전 용해술과 동맥내 혈전 용해술을 직접 비교한 임상 시험은 없었다. 그러나 두가지 방법은 각각 장단점이 있으므로 상황에 맞게 사용하는 것이 좋다. 동맥내 혈전 용해술은 혈관재개통율이 정맥내 혈전용해술에 비해서 유의하게 높다. 하지만 진단에서부터 약물 투여까지 1~2시간 정도 소요된다. 이 기간 동안 뇌조직이 비가역적 손상을 입게 될 가능성이 높다. 만일 중대뇌동맥의 폐색이 의심되는 환자에서 혈관조영술을 즉시 시행할 수 없는 상황이며, 치료를 3시간 이내 시작할 수 있다면 intravenous t-PA therapy가 동맥내 혈전용해술 보다 더 효과적일 것이다. 하지만 3시간에서 6시간 사이에 행해질 수 있다면 intraarterial thrombolytic therapy가 환자의 경과를 호전 시키는데 도움이 될 것이다. 원위부 내경동맥이나 중대뇌동맥 폐색이 확인된 경우에는 3시간 이내라도 빠른 시간내에 혈관조영술을 시행할 수 있다면 intraarterial thrombolytic therapy가 더 효과적일 것이다.

척추기저동맥의 폐색에 대해서는 무작위배정임상시험이 시행된 바는 없다. 하지만 증상이 발현한 후 3시간 이내 intravenous t-PA 투여가 효과적일 것이라는 증례들이 많이 보고된바가 있다.<sup>46)</sup> 기저동맥 폐색의 경우에는 예후가 매우 나빠기 때문에 6시간이 경과한 후에도 혈전용해술을 시행하기도 하며 가끔씩 의미있는 회복을 보이는 경우가 있다.<sup>28)29)34)35)</sup>

## 결 론

혈전용해술은 허혈로 인해서 기능이 감소된 뇌조직을 허혈을 개선시킴으로써 뇌조직을 회복시키고, 신경학적 증상을 호전시킬 수 있다. 그러나 생명을 위협할 수 있는 뇌출혈을 유발할 수 있으므로, 혈전용해술을 신중하게 판단하여 시행하여야 한다.

중심 단어 : 혈전용해술 · 급성기 허혈성 뇌졸중.

## REFERENCES

- 1) Activase, alteplase recombinant for acute ischemic stroke. Efficacy supplement. Peripheral and Central Nervous System Drug Advisory Committee Meeting, Bethesda, Md., June, 1996
- 2) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourok-

- inase for acute ischemic stroke: The PROACT II study: A randomized controlled trial. *JAMA* 282:2003-11, 1999
- 3) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 29:4-11, 1998
  - 4) Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci* 91:311-21, 1989
  - 5) Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol* 14:3-13, 1993
  - 6) Stroke. In: Moore WS, ed. *Surgery for cerebrovascular disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, pp 43-7
  - 7) Bock RW, Lusby RJ. Lesions, dynamics, and pathogenetic mechanisms responsible for ischemic events in the brain. In: Moore WS, ed. *Surgery for cerebrovascular disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, pp 48-71
  - 8) Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology* 50:599-603, 1998
  - 9) Rosenblum WI. Histopathologic clues to the pathways of neuronal death following ischemia/hypoxia. *J Neurotrauma* 14:313-26, 1997
  - 10) Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature* 399(Suppl):A7-A14, 1999
  - 11) Kristian T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 29:705-18, 1998
  - 12) Larrue V, von Kummer R, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue type plasminogen activator. *Stroke* 32:438-41, 2001
  - 13) Suarez JL, Sunshine JL, Tarr R, Zaidat O, Selman WR, Kernich C, et al. Predictors of clinical improvement, angiographic recanalization, and intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 30:2094-100, 1999
  - 14) Subcommittee on Advanced Cardiac Life Support. Acute stroke: In: Cummins RO, ed. *Advanced cardiac life support*. Dallas: American Heart Association, 1997, pp 10-110-20
  - 15) Adams HP Jr, Broitt TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: A statement for health-care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 25:1901-14, 1994
  - 16) McDowell FH, Broitt T. The emergency treatment of stroke: The first 6 hours. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 3:133-44, 1993
  - 17) The European Ad Hoc Consensus Group. Optimizing intensive care for stroke. *Cerebrovasc Dis* 7:113-28, 1997
  - 18) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581-7, 1995
  - 19) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 274:1017-25, 1995
  - 20) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 352:1245-51, 1998
  - 21) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 282:2019-26, 1999 Dec 1
  - 22) The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 28:2109-18, 1997
  - 23) The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 335:145-50, 1996
  - 24) Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 346:1509-14, 1995
  - 25) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 276:961-6, 1996
  - 26) del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: A pilot study. *Stroke* 19:307-13, 1988
  - 27) Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 19:802-12, 1988
  - 28) Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 19:1216-22, 1988
  - 29) Ezura M, Kagawa S. Selective and superselective infusion of urokinase for embolic stroke. *Surg Neurol* 38:353-8, 1992
  - 30) Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* 35:159-62, 1993
  - 31) Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:1817-22, 1994
  - 32) Higashida RT, Halbach VV, Barnwell SL, Dowd CF, Hieshima GB. Thrombolytic therapy in acute stroke. *J Endovasc Surg* 1:4-15, 1994
  - 33) Sasaki O, Takeuchi S, Koike T, Koizumi T, Tanaka R. Fibrinolytic therapy for acute embolic stroke: Intravenous, intracarotid, and intra-arterial local approaches. *Neurosurgery* 36:246-53, 1995
  - 34) Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 27:875-81, 1996
  - 35) Becker KJ, Monsein LH, Ulatowski J, Mirski M, Williams M, Hanley DF. Intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:255-62, 1996
  - 36) Cross DT III, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Diringner MN. Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 18:1221-8, 1997
  - 37) Mitchell PJ, Gerraty RP, Donnan GA, et al. Thrombolysis in the vertebrobasilar circulation: The Australian urokinase stroke trial. *Cerebrovasc Dis* 7:94-9, 1997
  - 38) Bendszus M, Urbach H, Ries F, Solymosi L. Outcome after local intra-arterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT. *Neuroradiology* 40:54-8, 1998
  - 39) Endo S, Kuwayama N, Hirashima Y, Akai T, Nishijima M, Takaku A. Results of urgent thrombolysis in patients with major stroke and atherothrombotic occlusion of the cervical internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1169-75, 1998
  - 40) Ueda T, Sakaki S, Kumon Y, Ohta S. Multivariable analysis of predictive factors related to outcome at 6 months after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 30:2360-5, 1999
  - 41) Jahan R, Duckwiler GR, Kidwell CS, et al. Intraarterial throm-

- bolysis for treatment of acute stroke: Experience in 26 patients with long-term follow-up. AJNR Am J Neuroradiol 20:1291-9, 1999*
- 42) Suarez JJ, Sunshine JL, Tarr R, et al. Predictors of clinical improvement, angiographic recanalization, and intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke 30:2094-100, 1999*
- 43) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology 42:976-82, 1992*
- 44) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H, et al. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis 3:269-72, 1993*
- 45) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke 30:2598-605, 1999*
- 46) Grond M, Rudolf J, Schmulling S, Stenzel C, Neveling M, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke. *Arch Neurol 55:466-9, 1998*