

# Aktualności w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu

Dariusz Gąsecki, Grzegorz Kozera, Małgorzata Świerkocka-Miastkowska, Walenty M. Nyka

Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku

**Udar mózgu jest drugą pod względem częstości przyczyną zgonów oraz główną przyczyną niepełności w populacji osób dorosłych w Polsce. Jest to stan zagrożenia życia. Udary niedokrwiennne stanowią 80–85% udarów mózgu. Większość z nich jest spowodowana niedrożnością tętnic mózgowych i domózgowych. W artykule przedsta-**

**wiono przebieg ostrej fazy choroby oraz leczenie udaru niedokrwiennego mózgu z uwzględnieniem najnowszych metod terapeutycznych. Omówiono zasady podziału pacjentów ze względu na poszczególne metody terapeutyczne, którym mają być poddani.**

**Słowa kluczowe: udar, tromboliza, rt-PA**

## WSTĘP

Udar mózgu jest drugą pod względem częstości, po chorobie niedokrwiennego serca, przyczyną zgonów oraz główną przyczyną niepełności w populacji osób dorosłych w Polsce. Około 80–85% wszystkich udarów mózgu stanowią udary niedokrwiennne [1]. Do większości z nich dochodzi wskutek ostrej niedrożności tętnic mózgowych lub domózgowych [2]. Choroba częściej występuje w trakcie aktywności dziennej, jednak u około 1/3 pacjentów rozwija się w trakcie snu. W większości przypadków nie ma objawów zwiastunowych; jedynie u około 20–25% chorych udar poprzedzają objawy przejściowego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischemic attack*), który charakteryzuje się przemijającym (< 24 h) deficytem neurologicznym.

Nie ulega wątpliwości, że udar mózgu w ostrym okresie jest stanem zagrożenia zdrowia i życia, bez względu na ciężkość stanu klinicznego w danej chwili. Ogólne zasady postępowania medycznego w odniesieniu do chorych w tym okresie udaru, muszą więc być takie, jak w innych stanach nagłych. Objawy udaru mózgu w większości przypadków narastają w pierwszej dobie i stabilizują się dopie-

ro około 5.–7. doby. Czas, jaki upływa od wystąpienia pierwszych objawów udaru do interwencji lekarskiej, jest podstawowym czynnikiem decydującym o skutkach uszkodzenia. Podobnie jak w zawale serca, czas ten powinien być jak najkrótszy [3].

Każdy pacjent z ostrym udarem mózgu, nawet przebiegającym z łagodnymi objawami klinicznymi, powinien trafić do najbliższego szpitala, w którym znajduje się oddział udarowy.

Ponad 25% chorych z podejrzeniem udaru mózgu wymaga zaawansowanej opieki medycznej podczas transportu. Problemy dotyczą prawidłowego zabezpieczenia drożności dróg oddechowych, postępowania przeciwdrgawkowego, rozpoznania współistniejących zaburzeń rytmu lub wykluczenia zawału serca. Wymaga to przewiezienia pacjenta karetką reanimacyjną z wykwalifikowanym zespołem medycznym, co skraca czas dotarcia chorego do oddziału udarowego oraz zwiększa jego bezpieczeństwo.

## LECZENIE

Można wyróżnić ogólne oraz swoiste leczenie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego.

Celem **leczenia ogólnego** jest monitorowanie i stabilizacja funkcji życiowych.

Opieka na oddziale udarowym, gdzie pracuje wielodyscyplinarny zespół udarowy, zmniejsza zarówno śmiertelność

### Adres do korespondencji:

dr med. Dariusz Gąsecki  
Klinika Neurologii Dorosłych AMG  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: 0 58 349 23 00/09, faks: 0 58 349 23 20  
e-mail: dgasecki@amg.gda.pl

(nawet o 30%) oraz zachorowalność, jak i liczbę powikłań ogólnomedycznych, a więc również czas pobytu w szpitalu i koszt leczenia. Dzięki sprawniejszej organizacji, pozwalającej na szybką diagnozę i aktywną profilaktykę powikłań, rokowanie co do niesprawności po udarze u chorych leczonych na oddziałach udarowych jest znacznie lepsze niż u leczonych na oddziałach internistycznych [4].

Podstawowe zasady leczenia udaru mózgu w okresie ostrym to:

- monitorowanie i podtrzymywanie podstawowych funkcji życiowych (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze, temperatura ciała);
- kontrolowanie gospodarki wodno-elektrolitowej oraz metabolizmu glukozy;
- ocena neurologiczna: stan świadomości, nasilenie objawów ogniskowych, obecność zaburzeń połykania i zwieraczy;
- wykonanie badań diagnostycznych (tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*]), badanie dopplerowskie tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych, badania biochemiczne);
- leczenie przywracające krążenie mózgowe.

Badając pacjenta z udarem mózgu, należy przede wszystkim zwrócić uwagę na nieprawidłowości zagrażające życiu, zwłaszcza przejawiające się zaburzeniami świadomości. Pogorszenie stanu neurologicznego w pierwszych dobach może następować z powodu ogniskowych zaburzeń krążenia mózgowego, takich jak narastanie obszaru niedokrwienia, obrzęk mózgu czy ponowny udar. Nierzadko jednak wzmaganie się zaburzeń neurologicznych wynika z przyczyn pozamózgowych, a więc niedomogi krążenia, współistniejącego zawału serca, tętniaka rozwarstwiającego aorty, niewydolności nerek, zachyłkowego zapalenia płuc lub innej infekcji ogólnoustrojowej itp.

Pojawienie się zaburzeń świadomości wskazuje na dużą rozległość udaru mózgu i jest wskazaniem do intensywnej opieki medycznej.

### Leczenie swoiste

Ponieważ 70–80% udarów niedokrwiennych powstaje w wyniku zamknięcia (zakrzepy i zatory) tętnic mózgowych lub domózgowych, za najbardziej uzasadnione w leczeniu uznaje się szybkie udroźnienie naczynia. Taką skuteczność wykazuje leczenie trombolityczne.

Celem leczenia swoistego jest:

- rekanalizacja niedrożnego naczynia;
- przywrócenie krążenia (reperfuzja) w obszarze niedokrwienia mózgu (strefa półcienia — *penumbra*) przed

rozwinieniem się nieodwracalnych zmian martwiczych.

Pierwsze kliniczne zastosowanie trombolizy w leczeniu udaru mózgu podjęto pod koniec lat 50. XX wieku [5]. Z powodu wysokiej częstości powikłań krwotocznych metoda ta początkowo została zaniechana. Dopiero w latach 80., dzięki wprowadzeniu do diagnostyki udaru mózgu tomografii komputerowej, pozwalającej na zróżnicowanie między udarem niedokrwiennym a krwotocznym, ponownie rozpoczęto próby kliniczne z zastosowaniem leków trombolitycznych. W badaniach tych oceniano streptokinazę oraz rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (**rt-PA**, *recombinant tissue plasminogen activator*).

Wszystkie próby wczesnego dożylnego podawania streptokinazy w udarach niedokrwiennych mózgu zakończyły się fiaskiem. Trzy randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem streptokinazy w okresie do 4,5–6 godzin od wystąpienia udaru przerwano z powodu wystąpienia zwiększonej liczby objawowych ukrwotoczeń ogniska niedokrwiennego i zwiększonej liczby zgonów. Podstawową przyczyną niepowodzenia mogła być zbyt duża dawka leku, identyczna z podawaną w zawałach serca.

Pierwszym wieloośrodkowym badaniem przynoszącym pozytywne wyniki w leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu było badanie *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, z zastosowaniem rt-PA. Lek podawano do 3 godzin od wystąpienia udaru, w dawce 0,9 mg/kg mc. dożylnie. Wprawdzie leczenie 10-krotnie zwiększało liczbę mózgowych powikłań krwotocznych (6,4% vs. 0,6), nie wpływało to jednak na śmiertelność całkowitą. U pacjentów otrzymujących rt-PA szansa na całkowite cofnięcie się objawów udaru w grupie leczonej aktywnie wzrosła o 12%, a więc [6] co 8. chory unikał wszelkich skutków udaru. Lek podawano w ciągu 3 godzin od początku udaru w dawce 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg) w ciągu godziny dożylnie. Pierwsze 10% leku podawano w bolusie. W trakcie 24 godzin od zakończenia wlewu rt-PA unikano stosowania leków prewencyjnych, a więc heparyny oraz preparatów przeciwplatekcyjnych.

Na podstawie tego badania lek zarejestrowano do leczenia ostrego udaru mózgu w Stanach Zjednoczonych (1996), w Kanadzie (1999), a następnie w kilku krajach Ameryki Południowej, Afryki i Azji.

W pierwszym badaniu europejskim z zastosowaniem rt-PA (ECASS-1, *European Cooperative Acute Stroke Study-1*), w którym okno terapeutyczne wynosiło 6 godzin, a dawka

leku, podobnie jak w zawale serca, 1,1 mg/kg mc., nie potwierdzono tak pozytywnego efektu, jaki uzyskano w badaniu amerykańskim. W drugim badaniu europejskim (ECASS-2), ze zmniejszoną do 0,9 mg/kg mc. dawką leku i oknem czasowym 6 godzin, w grupie chorych leczonych aktywnie stwierdzono znamienne zmniejszenie deficytu neurologicznego, choć w stopniu mniejszym niż w badaniu NINDS (w oknie 3-godz.). Ponadto wykazano, że stwierdzenie przed podaniem leku rozległego ogniska niedokrwiennego w badaniu CT zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Jednak stosując łączne kryterium oceny (śmiertelność + inwalidztwo) stwierdzono, że po 3 miesiącach obserwacji także badania ECASS przyniosły pozytywne efekty, choć naturalnie w stopniu mniejszym niż te, które uzyskano w badaniu NINDS [7]. W 2002 roku dane te pozwoliły na rejestrację rt-PA w leczeniu udaru niedokrwiennego w oknie 3-godzinowym w krajach Unii Europejskiej [8]. Do czasu ukończenia kolejnych randomizowanych badań klinicznych oceniających korzyści i bezpieczeństwo tego sposobu leczenia jest to jednak rejestracja warunkowa.

Obecnie trombolizę z użyciem rt-PA w udarze niedokrwiennym mózgu w krajach Unii Europejskiej można stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, w których przestrzega się ścisłych kryteriów włączenia i wyłączenia, określonych przez Europejską Inicjatywę Udarową (EUSI, *European Stroke Initiative*) (tab. 1). Każde podanie leku musi być zgłoszone do centralnego ośrodka monitorującego bezpieczeństwo i skuteczność leczenia trombolitycznego w udarze niedokrwiennym mózgu w Szwecji (program *Safety and Implementation Therapy of Stroke* [SITS-MOST]).

W Polsce leczenie trombolityczne prowadzi się od października 2003 roku, w ramach programu POLKARD, w którym obowiązują wymienione wyżej zasady.

Z uwagi na liczne przeciwwskazania do stosowania leku i wąskie okno terapeutyczne, odsetek chorych leczonych trombolitycznie w Stanach Zjednoczonych i Europie nie przekracza obecnie 5%, a w Polsce — 1%, co wydaje się dalekie od istniejących możliwości.

Jak wynika z powyższych danych, skuteczność rt-PA wprawdzie maleje po upływie 3 godzin od wystąpienia udaru, to jednak podanie leku między 3. a 6. godziną od początku udaru także może być korzystne, zwłaszcza u chorych bez widocznego dużego ogniska niedokrwiennego w wyjściowym badaniu CT.

Obecnie trwają kolejne badania oceniające skuteczność rt-PA podawanego po upływie 3 godzin od wystąpienia udaru, tj. ECASS-3, do którego rekrutuje się cho-

rych według protokołu EUSI [8], z wyjątkiem czasu trwania objawów udaru — 3–4,5 godziny oraz *Third International Stroke Trial* (IST-3) — do 6 godzin od początku udaru, do których włącza się także chorych po przekroczeniu 80. roku życia, tj. górnej granicy wieku w badaniach ECASS.

Wydaje się, że jednym z kluczowych elementów powodzenia terapii trombolitycznej jest wydolność krążenia obocznego. Warunkuje ona rozpiętość klinicznego okna terapeutycznego w udarze niedokrwiennym mózgu. Pomocne w jej ocenie, a więc w selekcji pacjentów do leczenia trombolitycznego po upływie 3 godzin od wystąpienia udaru, mogą być nowe techniki neuroobrazowania uwzględniające ocenę perfuzji mózgowej (badanie rezonansu magnetycznego z opcją dyfuzji/perfuzji lub perfuzyjna CT). W przypadku wydolnego krążenia obocznego pokazują one istnienie odmiennej mapy jądra zawału i otaczającej go strefy niedokrwienia mózgu (strefa półcienia — *penumbra*). Brak takiej różnicy sugeruje dokonanie procesu martwiczego w całym obszarze udaru, a więc rzeczywistą utratę okna terapeutycznego dla leków rekanalizujących.

Obecnie prowadzone są badania koncentrujące się na ocenie krążenia obocznego jako kryterium selekcyjnym w leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu w oknie 6-, a nawet 9-godzinowym: *Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial* (EPITHET), *Diffusion-weighted imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution* (DEFUSE), *Desmoteplase In Acute Stroke Trial* (DIAS). Wyniki tych badań zdają się potwierdzać celowość wstępnej selekcji chorych do leczenia trombolitycznego za pomocą badań perfuzyjnych mózgu i kwalifikacji tych, u których wykazano istnienie strefy penumbry [9]. Ponadto wykazanie istnienia penumbry pozwoli być może włączać leczenie trombolityczne nawet u chorych z nieznaną godziną zachorowania [10]. Jak dotąd są to jednak dane eksperymentalne wymagające potwierdzenia.

### Inne metody leczenia trombolitycznego

Stosowanie **trombolizy dotętniczej** w udarze niedokrwiennym badano w 2 niewielkich próbach klinicznych z użyciem prourokinazy stosowanej do 6 godzin od początku udaru (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* [PROACT, PROACT II]) [11]. Uzyskano znaczne zwiększenie częstości udrożnienia naczynia w stosunku do grupy przyjmującej placebo (66% vs. 18%), związane z niewielkim zmniejszeniem śmiertelności wczesnej i niesprawności. W próbach dotętniczego stosowania rt-PA w dawce

**Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu w 3-godzinym oknie terapeutycznym według protokołu Europejskiej Inicjatywy Udarowej (EUSI, *European Stroke Initiative*) [8]****Kryteria włączenia:**

- kliniczne objawy udaru mózgu (zaburzenia mowy, funkcji ruchowych, zaburzenia poznawcze, zaburzenia skojarzonego spojrzenia, widzenia albo pomijanie jednej strony przestrzeni lub własnego ciała)
- objawy neurologiczne udaru utrzymujące się co najmniej 30 minut i niepoprawiające się istotnie przed rozpoczęciem leczenia
- wykluczenie udaru krwotocznego w badaniu CT
- rozpoczęcie leczenia w ciągu 3 godzin od wystąpienia pierwszych objawów udaru

**Kryteria wyłączenia:**

- **ogólne:**
  - objawy wskazujące na krwotok podpajęczynówkowy mimo ujemnego CT — krwisty płyn mózgowo-rdzeniowy
  - ciąża, poród i połóg w ciągu ostatnich 10 dni
- **zależne od udaru:**
  - rozpoczęcie leczenia po 3 h od pojawienia się objawów udaru
  - szybko ustępujące objawy neurologiczne
  - drgawki, które wystąpiły wraz z innymi objawami udaru
  - niewielki deficyt neurologiczny (izolowane zaburzenia czucia lub ataksja, lub śladowy niedowład)
  - kliniczne objawy ciężkiego udaru mózgu (śpiączka, punktacja w skali *National Institute of Health Stroke Scale* [NIHSS] > 25)
- **zależne od zmian w CT:**
  - udar krwotoczny lub ukrwotoczenie ogniska niedokrwiennego w CT
  - wczesne zmiany w CT sugerujące rozległy zawał mózgu: zmiany hipodensyjne obejmujące > 33% obszaru tętnicy środkowej mózgu, efekt masy
- **względy bezpieczeństwa:**
  - ciśnienie skurczowe > 185 mm Hg lub rozkurczowe > 110 mm Hg tuż przed podaniem rt-PA, lub konieczność intensywnego leczenia hipotensyjnego
  - przebyte krwawienie śródczaszkowe
  - przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy udar mózgu, poważny uraz głowy
  - przebyty udar niedokrwienny mózgu współistniejący z cukrzycą
  - obecne lub przebyte wewnątrzczaszkowe zmiany nowotworowe lub malformacje tętniczko-żylnie
  - nowotwór sprzyjający powikłaniom krwotocznym
  - tętniaki wewnątrzczaszkowe, jeśli nie były leczone chirurgicznie wcześniej niż przed 3 mies.
  - objawy niedawnego, masywnego krwawienia
  - poważny zabieg operacyjny, poważny uraz, nakłucie lędźwiowe, nakłucie tętnicy w miejscu niemożliwym do uciśnięcia w okresie minionych 14 dni
  - stan po niedawnym masażu zewnętrznym serca (do 10 dni)
  - krwawienie z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych w ciągu ostatnich 21 dni
  - stężenie glukozy < 50 mg/dl lub > 400 mg/dl
  - rozpoznane ogólnoustrojowe zaburzenia krzepnięcia (choroba von Willebranda, hemofilia i in.)
  - zaburzenia krzepnięcia krwi lub funkcji płytek (do leczenia można włączyć pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne)
  - przyjmowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych i wydłużony czas protrombinowy > 15 s
  - przyjmowanie heparyny w ciągu ostatnich 48 h i wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy > 40 s
  - liczba płytek krwi < 100 000/mm<sup>3</sup>
  - retinopatia krwotoczna, np. w cukrzycy
  - bakteryjne zapalenie wsierdzia
  - ostre zapalenie trzustki, czynna choroba wrzodowa, żylaki przelyku
  - ciężka choroba wątroby (niewydolność, marskość, nadciśnienie wrotne)
  - inna ciężka choroba zagrażająca życiu pacjenta, która może prowadzić do zgonu w ciągu kilku następnych miesięcy (np. zaawansowana choroba nowotworowa)

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; rt-Pa (*recombinant tissue plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

40 mg, łącznego stosowania dożylnego i dotętniczego rt-PA czy też dotętniczego podawania leków nowszej generacji (*reteplase*) uzyskiwano jeszcze wyższy stopień rekanalizacji. Jednak ze względu na małą liczbę przypadków na razie trudno ocenić wpływ tego sposobu terapii na przebieg udaru. Obecnie nie ma przekonujących danych potwierdzających wyższość trombolizy dotętnicznej nad formą dożylną [12, 13].

W przypadkach zwężenia lub zamknięcia tętnicy podstawnej, które zwykle kończą się fatalnie, tromboliza dotętnicza może być zabiegiem ratującym życie chorego [14, 15].

Kolejne etapy leczenia rekanalizacyjnego to zastosowanie inwazyjnych zabiegów wewnątrznaczyniowych, takich jak **angioplastyka** naczyń mózgowych z ewentualną implantacją stentu, jak również próby mechanicznego usuwania skrzepliny (**embolektomia**) [13]. Metody te są obiecujące i wymagają dalszych badań.

### Tromboliza wspomagana („sonotromboliza”)

Zastosowanie ultradźwięków o częstotliwości 2 MHz korzystnie wpływa na skuteczność fibrynolizy, co wykazano w badaniach *in vitro* oraz potwierdzono w obserwacjach klinicznych. U pacjentów, u których monitorowano przepływ w niedrożnej tętnicy mózgowej za pomocą przezczaszkowego USG, obserwowano częstszą pełną rekanalizację naczynia oraz spektakularną poprawę stanu klinicznego już w trakcie infuzji rt-PA [16]. Zwiększona skuteczność działania fibrynolityku (rt-PA) może być związana z mechanicznym oddziaływaniem fali ultradźwiękowej na skrzeplinę, co zwiększa penetrację leku. U chorych uczestniczących w badaniu *combined lysis of thrombus in brain ischemia using transcranial ultrasound and systemic TPA* (CLOTBUST) (sonotromboliza 2 MHz) znacznie częściej obserwowano rekanalizację naczynia oraz poprawę funkcjonalną chorych [17].

### PIŚMIENNICTWO

- Ryglewicz D., Milewska D. Epidemiologia udaru mózgu. W: Mazur R., Książkiewicz B., Nyka W.M. (red.). Udar mózgu w praktyce lekarskiej. Via Medica, Gdańsk 2004: 5–14.
- Fieschi C., Argentino C., Lenzi G.L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J. Neurol. Sci.* 1989; 91: 311–322.
- Kozera G., Raniszewska E., Gąsecki D. i wsp. Pre hospital and emergency department procedures in acute ischaemic stroke. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2006; 8: 26–32.
- Indredavik B., Slordahl S.A., Bakke F., Rokseth R., Haheim L.I. Stroke-unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997; 28: 1861–1866.
- Sussman B., Fitach T. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *J. Am. Med. Assoc.* 1958; 167: 1705–1709.
- NINDS t-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
- Hacke W., Donnan G., Fieschi C. i wsp. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
- Hacke W., Kaste M., Bogousslavsky J. i wsp. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management — update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 311–337.
- Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. i wsp. for The 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.
- Hellier K., Hampton J., Guadagno J. i wsp. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 417–419.
- Furlan A., Higashida R., Wechsler L. i wsp. Intra-arterial arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999; 282: 2003–2011.
- Adams H., Adams R., Del Zoppo G. i wsp. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916–923.
- Higashida R.T. Recent advances in the interventional treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 20 (supl. 2): 140–147.
- Arnold M., Nedeltchev K., Schroth G. i wsp. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 857–862.
- Donnan G.A., Davis S.M., Schellinger P.D., Hacke W. Intra-arterial thrombolysis is the treatment of choice for basilar thrombosis: pro. *Stroke* 2006; 37: 2436–2437.
- Eggers J., Koch B., Meyer K., Konig I., Seidel G. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 797–800.
- Alexandrov A., Wojner A.W., Grotta J.C., CLOTBUST Investigators. CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J. Neuroimaging* 2004; 14: 108–112.