

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Lyse beim Schlaganfall: Von der Theorie zur Praxis

Hamann GF

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2002; 9 (Supplementum C) 11-12

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Lyse beim Schlaganfall: Von der Theorie zur Praxis

G. F. Hamann

■ Einleitung

Bisher gibt es nur wenige allgemein akzeptierte Therapien des akuten Schlaganfalls. Hierzu gehören die Behandlung auf einer Stroke Unit, die frühe Gabe von Aspirin und die systemische Thrombolyse mit rt-PA [1]. Die systemische Thrombolyse basiert zum einen auf den Erfahrungen in anderen Strombahngebieten, v. a. am Herzen, experimentellen Studien und klinischen Beobachtungen. So finden sich bei frühzeitiger Gefäßdarstellung bei 85 % der frischen Hirninfarkte zerebrale Gefäßverschlüsse [2]. Die Rekanalisation eines verschlossenen Hirngefäßes ist experimentell mit einer deutlichen Erholung, kleineren Infarkten und einem besseren funktionellen Outcome verbunden [3]. Nach der erfolgreichen NINDS-Studie [4] wurde rt-PA in einigen Ländern zur systemischen Lyse von frischen Hirninfarkten im 3-h-Zeitfenster zugelassen. Die nachfolgende Zusammenfassung soll die vorliegenden experimentellen und klinischen Daten zur Thrombolyse aufzeigen und Handlungshinweise zum möglichen Praxiseinsatz geben.

■ Experimentelle Untersuchungen zum Einsatz von Thrombolytika

Verschiedene Untersuchungen an unterschiedlichen Tiermodellen konnten einen Vorteil für frühe Reperfusion und den Einsatz von thrombolytischen Substanzen beim akuten Schlaganfall aufzeigen [3, 5–7]. Infarktmaturation und Effekte der Reperfusion haben in Tiermodellen allerdings durchaus andere Zeit-/ischämische Defektverläufe als beim Menschen, was die direkte Vergleichbarkeit erheblich einschränkt. So konnten Memezawa et al. [5] nachweisen, daß bei 3 h im Fadenmodell der Ratte ein endgültiger, ausgeprägter und durch weitere Ischämie nicht zunehmender Defekt erzeugt werden kann. Die intrakranielle Kollateralisierung wird bei der Ratte als besonders schlecht und als ursächlich für diese frühe Infarktmaturation angesehen. Overgaard [6] konnte feststellen, daß eine frühe Reperfusion die Infarktgröße, die neurologische Symptomatik und die Mortalität in verschiedenen experimentellen Ansätzen signifikant senkt. Die distale Embolisation von Thrombusfragmenten nach Thrombolyse wird als relevanter Faktor für die angiologisch erfolgreiche, aber klinisch wirkungslose Thrombolyse angesehen. Diese Ergebnisse konnten nachfolgend vielfach reproduziert werden (zum Beispiel [7]). Näher an der menschlichen Situation sind die experimentellen Daten von sogenannten „non-human primates“. Hier konnte durch die Arbeitsgruppe aus Caen (Frankreich) gezeigt werden, daß ein 6-h-Zeitfenster für die erfolgreiche Reperfusion mittels PET nachgewiesen werden

kann [3]. Neue Strategien schließen neben dem oben schon erwähnten Mismatch des MRT direkte Gewebeschädigungsparameter ein, wie z. B. den Gewebenatriumgehalt, mit dem zumindest experimentell die individuelle Schädigung und Revitalisierbarkeit des Hirngewebes bestimmt werden kann [8].

Die wesentliche Komplikation der Thrombolyse, die intrazerebrale Blutung, wurde ebenfalls ausführlich experimentell untersucht. Hamann und Mitarbeiter [9] konnten nachweisen, daß es zu einem progredienten Verlust von Basalmembranantigenen bei v. a. längerer Ischämie/Reperfusion in den Wänden der zerebralen Mikrogefäße kommt. Diese Veränderungen sind eng assoziiert mit dem Auftreten von zerebralen petechialen Blutungen (sog. Mikroblutungen) [10]. Ihr Auftreten scheint entscheidend für die spätere Entwicklung von konfluierenden Blutungen im Sinne hämorrhagischer Transformationen oder intrazerebraler Blutungen zu sein [11]. Wesentliche Komponenten, die an der Andauung der zerebralen Mikrogefäße beteiligt sind, umfassen das Plasminogen-Plasmin-System selbst, das Matrixmetalloproteinasesystem und die Einwanderung von Leukozyten in das Hirnparenchym [11, 12]. Experimentelle Strategien zum Mikrogefäßschutz und damit zur Vermeidung von intrazerebralen Blutungen werden derzeit erprobt [11].

■ Der Kenntnisstand zum Einsatz der Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt

Nach übereinstimmender Meinung der meisten Experten ist der Einsatz von Streptokinase beim akuten Schlaganfall mit einer erhöhten Rate von intrazerebralen Blutungen und weiteren Blutungen sowie dem Fehlen eines sogenannten Nettobenefits verbunden [13]. Es sollte deshalb außerhalb von klinischen Studien keine Streptokinase bei der Indikation „akuter Schlaganfall“ verabreicht werden [14]. Besser untersucht ist rt-PA, hier gibt es v. a. drei relevante Studien: ECASS-I, NINDS und ECASS-II. Viel ist bisher zu diesen Studien gesagt und geschrieben worden, hier eine kurze Zusammenfassung:

ECASS-I [15] untersuchte 620 Patienten in einem 6-h-Zeitfenster mit einer rt-PA-Dosis von 1,1 mg/kg KG. Patienten, die rt-PA erhielten, hatten deutlich mehr Blutungskomplikationen als die Kontrollen (19,8 % vs 6,5 %). Ein signifikanter Unterschied bzgl. des primären Endpunktes konnte nicht festgestellt werden. Wurde allerdings ECASS-I analog dem NINDS-Paradigma analysiert, konnten ebenfalls positive Ergebnisse für die Lyse erzielt werden [16]. Die NINDS-Studie schloß 624 Patienten innerhalb von 3 h nach Symptombeginn ein und verwendete 0,9 mg rt-PA/kg KG. Rund 13 % der Patienten unter rt-PA erzielten eine völlige Wiederherstellung gegenüber den placebobehandelten Kontrollen, dieser Unterschied war signifikant. Auf der Basis dieser Studie wurde rt-PA am 18. 6. 1996 in den USA im 3-h-Zeitfenster nach akutem Hirninfarkt zugelassen [4]. ECASS-II schloß 800 Patienten im 6-h-Zeitfenster und mit der NINDS-Dosis für rt-PA ein. Trotz sehr guter Trends für die Lyse war auch ECASS-II negativ. Die Ursache für die wieder

Aus der Neurologischen Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, Marchioninistraße 15, D-81377 München; E-Mail: hamann@brain.nefo.med.uni-muenchen.de

enttäuschenden ECASS-Daten werden allgemein in zwei Punkten gesehen: 1. Der primäre Endpunkt wurde zu eng gewählt; hätte man einen Rankin-Score von 0/1/2 statt nur 0/1 gewählt, wäre nach einer *Post-hoc*-Analyse die Studie signifikant gewesen [16]. 2. Durch die Verbesserung der Basisbehandlung der Schlaganfallpatienten in den sogenannten Stroke Units erreichte die Placebogruppe in ECASS-II das Ergebnis der Verumgruppe der NINDS-Studie. Wie immer ist es schwierig, etwas Wirksames noch weiter zu verbessern.

Unabhängig vom Einsatz der Thrombolyse mittels systemischer Gabe von Thrombolytika muß die Gabe von intraarteriellen Lytika gesehen werden. Lange mußte man sich hier auf Einzelfallberichte oder kleine Serien von Patienten, die meist monozentrisch gesammelt wurden, zurückziehen. Seit 1999 [17] sind aber die Daten der PROACT-II-Studie verfügbar, die bei angiographischer Kontrolle eines Mediaverschlusses, intraarterieller Gabe von Prourokinase und Einsatz des dichotomisierten Endpunktes Rankin 0/1/2 einen signifikanten Vorteil der Lyse im 6-h-Zeitfenster zeigte. Allerdings mußten über 12.000 Patienten gescreent werden, um letztendlich ca. 474 angiographieren und 121 Prourokinasepatienten mit 59 Placebopatienten vergleichen zu können. Derzeit sind Studien mit MRT-Kriterien zur Thrombolyse im Gange oder geplant. So wird in DIAS eine neue thrombolytische Substanz (Desmoteplase, sog. Vampir-Bat-PA) mittels MRT-Kriterien mit Placebo verglichen. Entscheidend für diese neuen Studien ist die Vorstellung eines „tissue at risk“ als Differenz einer großen Perfusionsstörung und einer kleineren Diffusionsstörung im MRT [18].

■ Praktische Empfehlungen

Abgesehen von regionalen oder nationalen Besonderheiten der Zulassung von rt-PA kann derzeit empfohlen werden [13]:

- Innerhalb von 3 h nach Symptombeginn sollte rt-PA in einer Dosis von 0,9 mg/kg KG gegeben werden. Hierbei sollten 90 mg Maximaldosis nicht überschritten werden, 10 % der Dosis sollte als Bolus, der Rest als Dauerinfusion über eine Stunde verabreicht werden.
- Vorher sollte eine CCT-Untersuchung eine Hirnblutung ausgeschlossen haben.
- Patienten mit ungewissem Symptombeginn (Schlaganfall im Schlaf) sollten nicht lysiert werden.
- Schwere Schlaganfälle können innerhalb von 6 h erfolgreich intraarteriell lysiert werden.
- Für Basilaristhrombosen wird der primäre intraarterielle Einsatz empfohlen.

Diese Empfehlungen wurden von der European Stroke Initiative (EUSI) gegeben. Zusätzlich kann man ergänzen:

- Patienten nach Lyse sollten intensiv überwacht werden (Stroke Unit oder Intensivstation), Vitalparameter, Vigilanz und klinisch-neurologischer Status sollten erfasst werden.
- Bei Verschlechterung sollte baldmöglichst eine CCT oder MRT durchgeführt werden, um eine intrazerebrale Blutung oder die Entwicklung eines Hirnödems auszuschließen.
- Die zusätzliche Gabe von Heparin kann nicht empfohlen werden (in Deutschland und in den USA sogar in den ersten 24 h verboten). Die zusätzliche hochdosierte Gabe von

Plättcheninhibitoren sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen. Derzeit wird die Kombination von Tirofiban und Thrombolyse untersucht [19].

- Nach rund 24 h sollte eine Darstellung der endgültigen Infarktgröße erfolgen.

■ Unklare Punkte

- Was passiert mit Patienten zwischen 3 und 6 h? Es gibt Hinweise, daß auch hier die systemische Lyse sinnvoll und hilfreich sein kann.
- Wie ist die Wertigkeit der early-ischaemic changes (EIC)? In Europa wird in der Nachfolge der ECASS-Studien großer Wert auf die Mitarbeiterschulung für die Erkennung von EIC gelegt, während dies in den USA nicht in diesem Umfang gemacht wird. Eine nachträgliche Auswertung der NINDS-Studie ergab, daß im Gegensatz zur Lehrmeinung in Europa sogar die Patienten mit großen EIC (> 33 % der MCA) besonders von der Lyse profitiert haben [20].
- Können die neuen Kernspintechiken die theoretischen Vorteile der Definition eines „tissue at risk“ in praktisch umsetzbare Vorteile für die Patientenselektion umsetzen?

Literatur

1. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457–63.
2. Hamann GF. Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte. *Radiologe* 1997; 37: 843–52.
3. Young AR, Touzani O, Derlon JM, Sette G, MacKenzie ET, Baron JC. Early reperfusion in the anesthetized baboon reduces brain damage following middle cerebral artery occlusion: a quantitative analysis of infarction volume. *Stroke* 1997; 28: 632–7.
4. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator or Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
5. Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992; 23: 552–9.
6. Overgaard K. Thrombolytic therapy in experimental embolic stroke. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994; 6: 257–86.
7. Yang Y, Li Q, Miyashita H, Howlett W, Siddiqui M, Shuaib A. Usefulness of post-ischemic thrombolysis with or without neuroprotection in a focal embolic model of cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2000; 92: 841–7.
8. Wang Y, Hu W, Perez-Trepichio AD, Ng TC, Furlan AJ, Majors AW, Jones SC. Brain tissue sodium is a ticking clock telling time after arterial occlusion in rat focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31: 1386–91.
9. Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1995; 26: 2120–6.
10. Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1373–8.
11. Hamann GF, del Zoppo GJ, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction—possible mechanisms. *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl 1): 92–4.
12. del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 65: 1–9.
13. Hacke W, Kaste M, Skjohoj OT, Bogousslavsky J, Orgogozo JM. Acute treatment of ischemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (Suppl 3): 22–33.
14. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000213.
15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–25.
16. Kaste M. Thrombolysis in ischaemic stroke – present and future: role of combined therapy. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 55–9.
17. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intravenous prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 28: 2003–11.
18. Schellinger PD, Hacke W. Thrombolysis. In: Hamann GF, Siebler M, von Scheidt W (eds). *Schlaganfallklinik, Diagnostik, Therapie*. Ecomed, Landsberg, 2002; 383–403.
19. Junghans U, Seitz RJ, Ritzl A, Wittsack HJ, Fink GR, Freund HJ, Siebler M. Ischemic brain tissue salvaged from infarction by the GP IIb/IIIa platelet antagonist tirofiban. *Neurology* 2002; 58: 474–6.
20. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung