

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Thrombolyse bei akutem ischämischem Schlaganfall

Aichner F, Topakian R

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2003; 10 (Supplementum E) 16-19

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

Veranstaltungskalender

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

Thrombolyse bei akutem ischämischen Schlaganfall

F. Aichner, R. Topakian

Kurzfassung: Die intravenöse Gabe von rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) ist für ausgewählte Patienten innerhalb drei Stunden nach Auftreten der Symptome eines akuten ischämischen Schlaganfalls eine evidenzbasiert hocheffektive Behandlung. Der Einsatz von rt-PA in dieser Indikation stützt sich auf die Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien, Metaanalysen und Post-Marketing-Erfahrungen. Die Implementierung der Thrombolysebehandlung in den klinischen Alltag erfordert

die kontinuierliche Ausbildung von Schlaganfall-Experten und eine fortlaufende Qualitätskontrolle. Unser Artikel bietet Klinikern einen Überblick zur intravenösen Gabe von rt-PA beim akuten ischämischen Schlaganfall.

Abstract: Intravenous rt-PA in Acute Ischaemic Stroke. Intravenous rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) within 3 hours after the onset of symptoms in patients with acute ischaemic stroke is a highly effective

tive treatment in selected patients. The use of rt-PA is supported by results from randomised controlled rt-PA trials, pooled analyses, meta-analyses and post-approval data. To guarantee safety and efficacy of rt-PA in acute ischaemic stroke its implementation in clinical routine requires continuous education of stroke physicians and quality control. Our aim is to provide clinicians with an overview of this evolving therapy. **Kardiol 2003; 10 (Suppl E): 16–9.**

■ Das Konzept der Penumbra: Rationale für die Thrombolyse beim Schlaganfall

Beim ischämischen Schlaganfall findet sich ursächlich meist ein partieller oder kompletter Gefäßverschluss, der zu einer Minderperfusion und innerhalb weniger Minuten zu einer Infarzierung in einem umschriebenen Hirnareal, dem „zentralen Infarktkern“, führt. In der Umgebung des zentralen Infarktkerns findet sich funktionsgestörtes Hirngewebe, welches morphologisch noch weitgehend intakt ist und bei rechtzeitig einsetzender Wiederherstellung einer ausreichenden Blutversorgung gerettet werden kann. Dieses Hirngewebe zwischen Ischämie- und Infarktschwelle, die sogenannte ischämische Penumbra, ist in seiner Ausdehnung abhängig vom Ausmaß der regionalen Blutflußminderung, der Lokalisation des Gefäßverschlusses, dem Status der Kollateralisation und der Dauer des Perfusionsdefizites.

Mit anhaltender Dauer der Minderperfusion kommt es zur Progression irreversibler neuronaler Schädigung vom Zentrum des Ischämieareals (mit bereits „initialer“ Infarzierung) zu den kritisch hypoperfundierten umgebenden Hirnarealen: Das endgültige Infarktareal nimmt an Größe zu, während die Penumbra bei fehlender suffizienter Wiederherstellung des Blutflusses zunehmend kleiner wird („time is brain“) [1]. Modernes funktionelles Imaging konnte das dynamische Konzept der Penumbra mit dem interindividuell unterschiedlichen Zeitfenster für therapeutische Interventionen wie der Thrombolyse eindrucksvoll bestätigen [2, 3].

■ rt-PA beim akuten ischämischen Schlaganfall: Datenlage

Die intravenöse Gabe von rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) ist für ausgewählte Patienten innerhalb drei Stunden nach Auftreten der Symptome eines akuten ischämischen Schlaganfalls eine evidenzbasiert hocheffektive Behandlung [4].

Aus der Neurologischen Abteilung, Wagner-Jauregg-Krankenhaus Linz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Raffi Topakian, Wagner-Jauregg-Krankenhaus, Neurologische Abteilung, Wagner-Jauregg-Weg 15, 4020 Linz; E-Mail: raffi.topakian@gespag.at

Die 1995 publizierte NINDS-Studie [5] war ein Meilenstein in der Thrombolysebehandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls und führte 1996 in den USA zur Zulassung von rt-PA für diese Indikation. In der NINDS-Studie erreichten im Vergleich zur Placebogruppe im rt-PA-Arm bei Dichotomisation der Outcomes in „unabhängig“ versus „abhängig oder tot“ – je nach verwendeter Outcome-Skala – 11–13 % mehr Patienten ein exzellentes funktionelles Outcome ohne signifikante Zunahme der Netto-Mortalität, obwohl sogenannte symptomatische Hämorrhagien etwa 10mal häufiger auftraten (6,4 vs. 0,6 %). Dabei wurde bei der Hälfte der mit rt-PA behandelten Patienten die Thrombolyse bereits innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn gestartet. Der Benefit von rt-PA konnte auch noch nach einem Jahr nachgewiesen werden [6].

■ Zeitfenster: „rt-PA so früh wie möglich!“

Eine gepoolte Analyse aller randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu rt-PA beim akuten Schlaganfall (NINDS, ECASS I und II, ATLANTIS) mit Untersuchung der individuellen Datensätze von 2776 Patienten wies nach, daß die Behandlungseffekte mit zunehmendem Zeitintervall vom Einsetzen der Schlaganfallsymptomatik bis zum Beginn der intravenösen Gabe von rt-PA geringer werden, ein Benefit aber auch außerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters erzielt werden kann [7–10] (Tab. 1).

Tabelle 1: Abhängigkeit des Behandlungseffekts vom Zeitpunkt des Therapiebeginns mit rt-PA [10]

Zeitintervall: Beginn der Symptome bis Beginn von rt-PA	Odds ratio für ein gutes Outcome (NIH-SS 0–1, mRS 0–1, BI 95–100)	95 %-Konfidenzintervall
0–90 Min.	2,8	1,8–4,5
91–180 Min.	1,5	1,1–2,1
181–270 Min.	1,4	1,1–1,9
271–360 Min.	1,2	0,9–1,5

(NIH-SS = National Institute of Health Stroke Scale; mRS = modified Ranking Scale; BI = Barthel-Index)

Eine Metaanalyse von NINDS, ECASS I und ECASS II [11] errechnete für das Zeitfenster von 3 Stunden eine „number needed to treat“ (NNT) von 7 zur Verhinderung eines Todesfalls bzw. von Abhängigkeit. Im Zeitfenster 0–6 Stunden lag die NNT bei 11, im Zeitfenster 3–6 Stunden hingegen betrug die NNT bereits über 25.

Die Anwendung von rt-PA außerhalb des zugelassenen 3-Stunden-Zeitfensters sollte spezialisierten Schlaganfall-Zentren vorbehalten sein [12].

■ Initialer Schweregrad des Schlaganfalls

In einer kumulativen Metaanalyse aller randomisierten, kontrollierten Studien mit rt-PA fand sich bei initial schwerer Schlaganfallsymptomatik ein statistisch nicht signifikanter Trend zu schlechteren Outcomes nach Gabe von rt-PA [13]. Demchuk et al. versuchten, unabhängige Prädiktoren für ein gutes Outcome nach intravenöser tPA-Behandlung zu definieren. Hierbei fand sich der initiale Schweregrad des Schlaganfalls, gemessen anhand spezifischer Schlaganfallsskalen, als wesentlichster Faktor für ein funktionell gutes Outcome. In absteigender Reihenfolge hinsichtlich ihrer Bedeutung waren das Fehlen eines Diabetes mellitus, eine initial unauffällige kraniale Computertomographie (CCT), initial im Normbereich gelegene Blutzuckerspiegel und „normale“ Blutdruckwerte vor Beginn der Gabe von rt-PA ebenfalls mit einem guten Outcome vergesellschaftet [14]. Patienten mit „milderen“ Schlaganfällen haben bei Gabe von rt-PA ein vergleichsweise geringes Blutungsrisiko und somit ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für rt-PA [15], so daß auch bei diesen Patienten die Thrombolysetherapie zur Vermeidung persistierender neurologischer Defizite zu erwägen ist. So hatte in einer retrospektiven Studie ein Drittel der Patienten, die aufgrund mild eingestufte Schlaganfallsymptome oder wegen berichteter zwischenzeitlicher neurologischer Verbesserung kein rt-PA erhalten hatten, als Outcome Abhängigkeit oder Tod [16].

■ Blutzucker bei Aufnahme

Erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme sind bei Gabe von rt-PA mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Blutungen und – auch im Falle rt-PA-induzierter Rekanalisation – mit einem größeren Infarktareal und einem funktionell schlechteren Outcome assoziiert. Ob durch aggressives Blutzuckermanagement die deletären Folgen der Hyperglykämie vermieden werden können, ist offen [17–20].

■ Alter

Hohes Alter war in der NINDS-Studie kein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome, war aber in *Post-hoc*-Analysen von ECASS I ein Prädiktor für hämorrhagische Transformation und parenchymale Blutungen [21]. Ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen könnte u. a. durch zerebrale Amyloidangiopathie oder auch eine eingeschränkte rt-PA-Clearance bedingt sein. Ein wesentlich ungünstigeres Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu jüngeren Patienten konnte für Patienten > 80 Jahre bislang nicht nachgewiesen

werden, die Datenlage dazu ist jedoch sehr limitiert. Alten Patienten sollte nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung bei sorgfältiger Einhaltung der Protokollkriterien die Behandlung mit rt-PA nicht vorenthalten werden [22].

■ Blutdruckmanagement

Höhere Blutdruckwerte bei Aufnahme waren in der STARS-Studie [23] mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Eine moderate Blutdrucksenkung könnte die Gefahr einer rt-PA-assoziierten Blutung vermindern. Bei Gabe von rt-PA wird vorerst die Orientierung am Blutdruckmanagementprotokoll der NINDS-Studie empfohlen [24].

■ Schlaganfall-Subtyp

In der NINDS-Studie fand sich hinsichtlich des Ansprechens auf rt-PA kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Schlaganfallsubtypen. Patienten mit lakunären Infarkten profitierten ebenso von rt-PA, obwohl man sich den größten Benefit bei Makroangiopathie bzw. embolischen Insulten erwarten würde [25].

■ Antithrombotika, Heparin

Unklar ist die Bedeutung einer Vorbehandlung mit Antithrombotika bzw. die Frage, wann und ob Antithrombotika und Heparin bei Anwendung von rt-PA eingesetzt werden sollen. In der NINDS-Studie wurde aus Angst vor einer Häufung symptomatischer Blutungen auf die Gabe von Heparin, Acetylsalicylsäure und anderen Antithrombotika innerhalb der ersten 24 Stunden nach Gabe von rt-PA verzichtet, die derzeitigen Empfehlungen der Fachinformation (Actilyse®) und der Guidelines sind an dieses Vorgehen angelehnt.

An der Universitätsklinik Köln, einem der erfahrensten Thrombolysezentren, wird zur Prophylaxe früher Reokklusionen, analog dem Vorgehen bei koronarer Thrombolyse, eine intravenöse, PTT-gesteuerte Vollheparinisierung unmittelbar nach Verabreichung von rt-PA begonnen und über ca. 10 Tage fortgesetzt [15].

■ Initiale CCT: Ischämiefrühzeichen

Über die Bedeutung von Ischämiefrühzeichen in der initialen CCT sind sich Schlaganfall-Experten uneinig [26, 27]. Es besteht weitgehender Konsens darüber, bei beträchtlichen Ischämiezeichen in der initialen CCT mit ausgedehnten hypodensen Arealen (über 33–50 % des betroffenen Gefäßterritoriums) auf die Gabe von rt-PA aufgrund des erhöhten Risikos für intrazerebrale Blutungen (ICH) zu verzichten. Die Reperfusion ausgedehnter Infarktareale führt sehr häufig zu einer hämorrhagischen Transformation, einer parenchymalen Blutung und/oder einem massiven ischämischen Hirnödem. Eine in der initialen CCT erkennbare parenchymale Hypodensität über 50 % des betroffenen Media-Territoriums ist mit einer 85-%-Chance für einen fatalen Ausgang assoziiert [28]. Die Erkennung von subtileren Ischämiefrühzeichen erfordert ein

entsprechendes Training, ihre prognostische Wertigkeit ist umstritten [29]. Neben den sogenannten ECASS-CT-Kriterien [28] werden zur Beurteilung der initialen CCT zunehmend die Kriterien von ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) angewandt [30].

■ Intrazerebrale Blutungen

Die Rate an großen, raumfordernden parenchymalen Hämorrhagien betrug in der gepoolten Analyse aller randomisierten, kontrollierten Studien 5,8 % in der rt-PA-Gruppe vs. 1,1 % in der Placebo-Gruppe. Trotz der deutlich höheren Rate an intrazerebralen Blutungen zeigte rt-PA eine signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit für Abhängigkeit oder Tod gegenüber Placebo [10].

Ein Vergleich von Studien anhand der Blutungskomplikationen fällt aufgrund der unterschiedlich verwendeten Definitionen von intrazerebralen hämorrhagischen Ereignissen schwer. Lediglich parenchymale Blutungen mit einem wesentlichen raumfordernden Effekt gehen mit einem erhöhten Risiko für eine neurologische Verschlechterung bzw. einem fatalen Outcome einher. Eine hämorrhagische Transformation findet sich häufig bei früh einsetzender Rekanalisation, während späte Rekanalisationen mit einem ausgedehnten Infarkt-areal und – bei weitgehender Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke – mit einer parenchymalen Blutung vergesellschaftet sind [31]. Eine geringe hämorrhagische Transformation ist als Marker einer frühen Reperfusion und somit als prognostisch günstiges Zeichen anzusehen [32]. Das Risiko für jede Form der intrazerebralen Blutung nach Gabe von rt-PA dürfte erhöht sein bei:

- positiver Anamnese von Diabetes mellitus und/oder KHK,
- initial schwerer Schlaganfallsymptomatik,
- ausgedehnten Ischämiefrühzeichen in der initialen CCT,
- hohem Alter,
- initial hohen Blutdruckwerten und
- Vorbehandlung mit Antithrombotika [20].

■ SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study

Die meisten Post-Marketing-Erfahrungen im klinischen Alltag waren bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem rt-PA im Vergleich zu kontrollierten Studien positiv, die hierzu publizierten offenen Studien wurden jedoch nahezu ausschließlich an Zentren durchgeführt, die über viel Erfahrung in der Thrombolyse verfügen [15, 23, 33, 34]. Der Zusammenhang von Protokollverletzungen bei der Behandlung mit rt-PA und gefürchteten Therapiekomplikationen, wie der intrazerebralen parenchymalen Blutung, ist bekannt [35]. Außergewöhnlich hohe Komplikationsraten wurden in einer Post-Marketing-Studie beschrieben, in der die empfohlenen Blutdruckkontrollen und die Erfassung des initialen Schweregrades des Schlaganfalls mittels NIH-SS-Scores bei nur 27 % der Patienten gewährleistet war [36].

Die Implementierung von rt-PA in den klinischen Alltag erfordert eine adäquate kontinuierliche Ausbildung von Schlaganfallspezialisten, um die Sicherheit und Wirksamkeit von rt-PA zu garantieren. rt-PA (Actilyse®) ist seit September 2002 in der Indikation „Fibrinolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall“ nun auch innerhalb der Europäischen Union zugelassen. Von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden dabei angesichts der heterogenen Studienlage zwei Bedingungen gestellt:

1. Möglichst alle mit rt-PA behandelten Schlaganfall-Patienten sollen im Rahmen einer europäischen Anwendungsbeobachtung in dem internetbasierenden Register SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study) erfaßt werden. Primäre (Sicherheits-) Endpunkte der Beobachtungsstudie sind dabei Tod und die symptomatische intrazerebrale Blutung, welche als parenchymale Blutung innerhalb von 36 Stunden nach Einsatz von rt-PA mit einhergehender neurologischer Verschlechterung und Zunahme des NIH-SS-Scores um mindestens 4 Punkte definiert ist. Der sekundäre (Wirksamkeits-) Endpunkt ist Unabhängigkeit für die Aktivitäten des täglichen Lebens, definiert durch den „modified Ranking Scale Score“ (mRS Score) nach 3 Monaten. Das Projekt steht unter der Leitung eines internationalen wissenschaftlichen Komitees, das koordinierende Zentrum ist das Karolinska Institut in Stockholm. Zentren, die rt-PA beim Schlaganfall anwenden, können sich unter www.acutestroke.org registrieren.
2. ECASS III – eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie – soll zur Beurteilung der Gabe von rt-PA im Zeitfenster von 3–4 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome im zweiten Halbjahr 2003 gestartet werden. Geplant ist der Einschluß von zumindest 1000 Patienten.

■ Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall: praktisches Vorgehen

Die Anwendung von rt-PA kann erst nach bildgebendem Ausschluß einer intrakraniellen Blutung durchgeführt werden: Eine Nativ-Computertomographie des Zerebrums bzw. eine vergleichbare Untersuchung ist essentiell.

Klinisch ist eine nichtvaskuläre Genese des fokalen neurologischen Defizits auszuschließen (Migräne, epileptischer Anfall, Hypoglykämie etc.). Die Behandlung ist von einem speziell in der neurologischen Intensivmedizin und Thrombolysetherapie ausgebildeten und erfahrenen Arzt („stroke physician“) vorzunehmen, ein kontinuierliches Monitoring des Patienten auf einer „stroke unit“ oder einer vergleichbaren Versorgungseinheit ist während der Thrombolysebehandlung und zumindest über weitere 24 Stunden nach Gabe von rt-PA zu gewährleisten.

Die empfohlene Dosis von rt-PA beträgt 0,9 mg pro kg Körpergewicht (Maximaldosis 90 mg), 10 % der Gesamtdosis werden als initialer intravenöser Bolus über 1–2 Minuten verabreicht, der Rest wird über eine Laufzeit von 1 Stunde infundiert. Laut Fachinformation sind hinsichtlich der Anwendung beim Schlaganfall neben den üblichen allgemeinen Kontraindikationen der Behandlung zusätzliche Gegenanzeigen zu beachten (Tab. 2).

■ Warum nur wenige Schlaganfall-Patienten rt-PA erhalten

Weltweit wird nur eine kleine Minderheit der Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall mit rt-PA behandelt, der „Public Health Impact“ von rt-PA ist, bezogen auf die Gesamtpopulation der Schlaganfall-Patienten, derzeit nur gering. In den USA erhielten in nichtuniversitären Krankenhäusern bis vor kurzem weniger als 2 % der Patienten mit ischämischem Schlaganfall rt-PA [33, 37]. Für den Verzicht auf die Gabe von rt-PA bei akuten Schlaganfall-Patienten gibt es zahlreiche Gründe [13, 16], der bedeutsamste ist das 3-Stunden-Zeitfenster (Tab. 3). Die übrigen Faktoren sind durch eine kontinuierliche Verbesserung der Organisation und Qualität in der Schlaganfallversorgung steuerbar.

Tabelle 2: Einsatz von rt-PA beim Schlaganfall: Spezielle Gegenanzeigen

- Alter unter 18 bzw. über 80 Jahre
- Beginn der Schlaganfallsymptome > 3 Stunden vor etwaiger Gabe von rt-PA zurückliegend
- Unbekannter Zeitpunkt des Einsetzens der Schlaganfallsymptome (z. B. aus dem Schlaf)
- Geringfügige neurologische Defizite oder Symptome, die sich vor Infusionsbeginn rasch bessern
- Klinisch (z. B. NIH-SS Score > 25) bzw. durch bildgebende Verfahren nachgewiesener sehr hoher Schweregrad des Schlaganfalls
- Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls
- Orale Antikoagulation oder Gabe von Heparin innerhalb der letzten 48 Stunden mit Thromboplastinzeit oberhalb des oberen Normwerts
- Vorangegangener Schlaganfall bei konkomitantem Diabetes
- Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Thrombozytenzahl < 100.000/mm³, Blutzucker < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl
- Wiederholt systolischer Blutdruck > 185 mm Hg bzw. diastolischer Blutdruck > 110 mm Hg bzw. Erfordernis aggressiver Maßnahmen zur Senkung des Blutdrucks unter diese Grenzen

(rt-PA = recombinant tissue plasminogen activator; NIH-SS Score = National Institute of Health Stroke Scale Score)

Tabelle 3: Gründe für den Verzicht auf rt-PA bei akutem ischämischem Insult

- Großteil der Patienten erreicht das Krankenhaus zu spät für eine Behandlung im 3-Stunden-Zeitfenster: Patient/Angehöriger/Arzt wartet auf Rückbildung der Symptome bzw. erkennt die Situation
- Schlaganfall wird im Krankenhaus nicht als solcher diagnostiziert
- Verzögerungen innerhalb des Krankenhauses/beim Transport vom Primärkrankenhaus zur „stroke unit“
- Kein Neurologe/„stroke physician“ vor Ort
- Keine „stroke unit“ oder vergleichbare Einrichtung zur Thrombolysebehandlung vorhanden
- Keine akute zerebrale Bildgebung verfügbar
- Skepsis der behandelnden Kliniker bezüglich des möglichen Benefits bzw. Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Unmöglichkeit der Einholung einer Einverständniserklärung zur rt-PA-Behandlung
- Schweregrad des Schlaganfalls wird als zu gering für eine risiko-behaftete rt-PA-Gabe eingeschätzt
- Vor geplanter Thrombolyse wird eine Besserungstendenz des Schlaganfalls beobachtet
- Patient wird als „zu alt“ für eine Thrombolysetherapie eingeschätzt
- Komorbidität des Patienten wird als signifikant eingestuft
- Initiale CT-Bildgebung zeigt Infarktfrühzeichen oder andere pathologische Veränderungen
- Unklarer Zeitpunkt des Beginns der Schlaganfallsymptome

Literatur:

1. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723–5.
2. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1276–93.
3. Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischemia. *Brain* 2001; 124: 20–9.
4. The 2000 Karolinska Stroke Update Consensus Statements. Thrombolysis for acute ischemic stroke. In: Wahlgren NG (ed). *Update on Stroke Therapy 2000–2001*. Karolinska Stroke Update, Stockholm, 2001; 23–38.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
6. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T, for the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Tissue Plasminogen Activator Study Group. Effects of tissue Plasminogen Activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 1999; 340: 1781–7.
7. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274: 1017–25.
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–51.
9. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019–26.
10. Kaste M, for the ATLANTIS, ECASS and NINDS Study Group Investigators. Is there a benefit after 3 hours? A pooled analysis of the ATLANTIS, ECASS and NINDS rtPA Stroke Trials. Presented at the 11th European Stroke Conference, 2002, Geneva.
11. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss WD, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G, Marler JR. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53: S3–S14.
12. Ringleb PA, Schellinger PD, Schranz C, Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke. Useful or harmful? *Stroke* 2002; 33: 1437–41.
13. Wardlaw JM, Sandercock PAG, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1437–42.
14. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, Levine SR and The Multicentre tPA Stroke Study Group. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001; 57: 474–80.
15. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, Jobst R, Neveling M, Lechleuthner A, Schneeweis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998; 29: 1544–9.
16. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from tPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001; 56: 1015–20.
17. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfusion tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003; 34: 1235–41.
18. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE and the NINDS rt-PA Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59: 669–74.
19. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20–8.
20. Tanne D, Kassner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR and the Multicenter rt-PA Stroke Study Group. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy of acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679–85.
21. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 957–60.
22. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, Binder JR, Dayno JM, Schultz LR, Levine SR and the Stroke Survey Group. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older. *Stroke* 2000; 31: 370–5.
23. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SC. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145–50.
24. Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, Broderick J, Kwiatkowski T, Lewandowski C, Haley Jr EC, Marler JR, Tilley BC, for the NINDS rt-PA Stroke Study Group. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998; 29: 1504–9.
25. Lindley RI. Thrombolytic therapy in acute stroke: controversies and unresolved issues. In: Wahlgren NG (ed). *Update on Stroke Therapy 2000–2001*. Karolinska Stroke Update, Stockholm, 2001; 135–48.
26. von Kummer R. Early major ischemic changes on computed tomography should preclude use of tissue plasminogen activator. *Stroke* 2003; 34: 820–1.
27. Lyden P. Early major ischemic changes on computed tomography should not preclude use of tissue plasminogen activator. *Stroke* 2003; 34: 821–2.
28. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Manefee SB, Bluhmki E, Ringleb PA, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327–33.
29. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke. Present status. *Stroke* 2003; 34: 575–83.
30. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM, for the ASPECTS Study Group (Alberta Stroke Program Early CT Score). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670–4.
31. von Kummer R. Brain hemorrhage after thrombolysis: good or bad? *Stroke* 2002; 33: 1446–7.
32. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F, Codina A. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction. A marker of early reperfusion, reduced infarct size and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1551–6.
33. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, Yatsu FM, Grotta JC. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998; 29: 18–22.
34. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanjia PN, Scott P, Dayno JM, for the tPA Stroke Survey Group. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology* 1999; 53: 424–7.
35. Buchan AM, Barber PA, Newcommon NJ, Karbalai H, Demchuk AM, Hoyte KM, Klein AM, Feasby TE. Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* 1999; 54: 679–84.
36. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank J, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283: 1151–8.
37. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 1457–62.

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