

Die systemische Fibrinolyse
mit rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator
bei akutem ischämischen Insult

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Natalia Fleischer-Orlova, geb. Orlova
aus Moskau

2010

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. A. Hartmann
2. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. T. Kral

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.07.10

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Rheinischen Friedrich Wilhelms- Universität
Bonn

Direktor Prof. Dr. Klockgether

In Zusammenarbeit mit dem St. Johannes Krankenhaus, Troisdorf-Sieglar

Chefarzt Dr. Handrup

Meinen lieben Eltern und Großeltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	7
1. Einführung	10
1.1. Epidemiologie	10
1.2. Einteilung der Schlaganfälle	11
1.2.1. Art des Gewebeschadens	11
1.2.2. Ätiologie	11
1.2.3. Pathogenethische Einordnung aufgrund anatomischer Muster	11
1.2.4. Klinische Einteilung	12
1.3. Pathophysiologie des ischämischen Insultes	13
1.3.1. Einführung	13
1.3.2. Regulation der Hirndurchblutung	13
1.3.3. Pathophysiologie der ischämischen Gewebsschädigung	13
1.3.4. Penumbra	15
1.4. Therapie des ischämischen Insultes	16
1.4.1. Infrastrukturelle Voraussetzungen	16
1.4.2. Spezielle Therapie in der Akutphase	17
1.5. Thrombolyse	19
1.5.1. Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall	19
1.5.2. Die thrombolytischen Substanzen	20
1.5.3. Komplikationen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der thrombolytischen Therapie mit rt-PA (Actilyse)	22
1.5.4. Rekanalisierende Verfahren	23
1.6. Fragestellung	24
2. Methodik	25
2.1. Neurologische Befunderhebung	25
2.1.1. Barthel-Index	25
2.1.2. Erweiterter Barthel-Index (EBI)	27
2.1.3. Modified Rankin Scale	27
2.1.4. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	28
2.1.5. Genesungsindex	29
2.2. CT-Befunderhebung	31
2.3. Therapieleitlinien	32
2.3.1. Monitoring	32
2.3.2. Therapieschema	32
2.4. Statistische Tests	33
2.4.1. t-Test	33
2.4.2. χ^2 -Test	34
2.4.3. Korrelationsanalysen	34

3. Ausgangsdaten der Patientenkollektive	35
3.1. Patientenkollektiv der Schlaganfallstation	35
3.2. Patientenkollektiv der Lysegruppe	36
3.2.1. Auswahlkriterien der Patienten	36
3.2.2. Patientengut der Lysegruppe	38
3.2.3. Diagnostische Maßnahmen	40
3.3. Patientenkollektiv der Kontrollgruppe	44
3.3.1. Auswahlkriterien der Kontrollgruppe	44
3.3.2. Diagnostische Maßnahmen	48
3.3.3. Therapie	51
4. Ergebnisse	52
4.1. Neurologische Veränderungen im klinischen Krankheitsverlauf	52
4.1.1. Auswertung der neurologischen Befunde	52
4.2. Statistische Auswertung der neurologischen Daten	58
4.2.1. Auswertungen mit t-Tests	58
4.2.2. Auswertungen mit den χ^2 -Test	58
4.3. Dauer des Krankenhausaufenthaltes	59
4.4. Auswirkung der Lysetherapie auf die Infarktgröße	60
4.5. Sicherheitsparameter	67
4.5.1. Mortalität	67
4.5.2. Hämorrhagische Ereignisse	67
4.6. Auswertungen mit Korrelationsanalysen	68
5. Diskussion	69
6. Zusammenfassung	83
7. Literaturverzeichnis	85
8. Danksagung	96

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arteria
A.a.	Arterien
AA.	Absolute Arrhythmie
Abb.	Abb.
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ADL Score	Activities of Daily Living (ein Verfahren zur Messung der Alltagskompetenz)
Anter.	Anterior
ASK	Australian Streptokinase Trial Group
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Arteria vertebralis
bds.	beidseits
BI	Barthel Index
Caps. int.	Capsula interna
CASES	Canadian Alteplase for Acute Stroke Effectiveness
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
CBF	cerebraler Blutfluß
CCT	cranielle Computertomographie
D.	Demarkierung des Infarktareals
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DTN	door to needle time
Diagr.	Diagramm
Diff.	Differenz
DM	Diabetes mellitus
DNS	Desoxiribonucleinsäure
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft

EBI	erweiterter Barthel Index
ECASS-I	The European Cooperative Acute Stroke Study (1995)
ECASS-II	European-Australian Acute Stroke Study (1998)
ECASS-III	The European Cooperative Acute Stroke Study (2005)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EP	Events Prevented Rate
EUSI	European stroke Initiative
gBI	Genesungsindex im Kontext zum Barthel Index
gEBI	Genesungsindex im Kontext zum erweiterten Barthel Index
gmRS	Genesungsindex im Kontext zur Modified Rankin Scale
gNIHSS	Genesungsindex im Kontext zur National Institute of Health Stroke Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
h	Hour
Herzinsuff.	Herzinsuffizienz
HPL	Hyperlipidämie
I. E.	Internationale Einheiten
I.v.	Intravenös
ICB	Intracerebrale Blutungen
ITT	Intention to treat
J.	Jahren
kg	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
Kompl.	Kompletter
li	Links
LIT	Lokale intraarterielle Thrombolyse
ACM	Arteria cerebri media
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
MIU	Milli-international units
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Patientenanzahl
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NNT	Number Needed to Treat
Orale	
Kontrazept.	Orale Kontrazeptiva
Pa	Partialer Druck
Pariet.-occip.	Parieto-occipital
Pat.	Patient
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Arteria cerebri posterior
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Pumpfunkt.	Pumpfunktion
re	Rechts
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
SAS	Schlaganfallstation
S.c.	Subkutan
SSS	Scandinavian Stroke Scale
STARS	The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke Study
Tab.	Tabelle
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
Z.n.	Zustand nach

Einführung

1.1. Epidemiologie

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Mortalitätsstatistik zeigt, dass Sterbefälle aufgrund von Krankheiten des zerebrovaskulären Systems nach Neubildungen und ischämischen Herzkrankheiten die dritthäufigste Todesursache sind (Anonymous, 1998). Die Inzidenz liegt bei 130 pro 100.000 Personen (Grond, 2000).

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung des höheren Alters. Der Anstieg der Erkrankungshäufigkeit mit steigendem Alter folgt einer exponentiellen Dynamik. Von den über 85-jährigen verstirbt im Durchschnitt jeder 6. an einem Schlaganfall (Bonita et al., 1984). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes betrug der Anteil der über 65-Jährigen in Deutschland im Jahr 1999 ca. 16% der Gesamtbevölkerung. Im Jahr 2030 wird der Anteil der über 65-Jährigen, demographischen Hochrechnungen zufolge, ca. 33% betragen (Opitz, 1995).

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Alter, Geschlecht, positive Anamnese für vaskuläre Erkrankungen, familiäre Belastung, ethnische Zugehörigkeit, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie und Übergewicht mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko korrelieren (Sacco et al., 1997).

Die Letalitätsrate ist in der unmittelbaren Zeit nach dem Schlaganfall besonders groß und nimmt während der Folgezeit langsam zu. Innerhalb des ersten Monats versterben ca. 20%, innerhalb der ersten 3 Monate ca. 30% und innerhalb des ersten Jahres ca. 40% der Schlaganfallpatienten (Pan European Consensus Meeting on Stroke Management, 1996). Die Fähigkeit zu einem selbstständigen Leben ist jedoch nahezu genauso wichtig wie die Überlebensfrage selbst. Nur etwa 50% der Patienten, die einen Insult überlebt haben, bleiben arbeitsfähig (Poeck, 1992). 15-25% aller Hirninfarktpatienten entwickeln eine relevante kognitive Funktionseinschränkung. Etwa 30% aller überlebenden Schlaganfallpatienten haben Sprach- oder Sprechfunktionsstörungen (Kelly-Hayes et al., 1998).

Das Risiko, in den folgenden 5 Jahren einen weiteren Schlaganfall zu erleiden, lag in der Framingham-Studie bei Männern bei 42% und bei Frauen bei 24% (Sacco et al., 1982).

1.2. Einteilung der Schlaganfälle

Der zerebrale Insult ist ein Syndrom, welches durch Ischämie (Inzidenz 137 / 100.000), intrazerebrale Blutung (Inzidenz 24 / 100.000) oder Subarachnoidalblutung (Inzidenz 6 / 100.000) verursacht wird (Kolominsky-Rabas, 1998).

1.2.1. Art des Gewebeschadens

Es wird unterschieden zwischen (vgl. Hartmann, 2001):

- ischämischem Insult: ohne und mit hämorrhagischer Komponente,
- intrakranieller Blutung:
 - intrazerebrale Massenblutung oder
 - Subarachnoidalblutung.

1.2.2. Ätiologie

Dem ischämischen Insult können die im Folgenden aufgeführten pathogenetischen Faktoren zugrunde liegen:

Die meisten Hirninfarkte werden durch arterioarterielle oder kardiale Embolien verursacht. Eine besondere Risikogruppe für kardiale Embolien stellen Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Vitien, Endokarditiden und nach einem Herzinfarkt dar. Der größte Anteil an Hirnembolien tritt im Bereich der A. cerebri media auf. Zudem können die Ischämien durch hypertensive Arteriosklerose, lokale Thrombose eines atherosklerotisch verengten Gefäßes oder Mikroangiopathie bedingt sein. Zu den seltenen Ursachen des ischämischen Insults gehören Dissektionen, Angiitiden, Spasmen, Migräne und Gerinnungsstörungen (Adams, 1993).

1.2.3. Pathogenethische Einordnung aufgrund anatomischer Muster

International hat sich eine weitgehend anerkannte Klassifikation durchgesetzt. Sie unterscheidet folgende Gruppen (Ringelstein et al., 1990):

Territorialinfarkte (knapp 30%):

Dies sind Infarkte im Versorgungsgebiet einer großen oder größeren funktionellen Endarterie bei zerebraler Makroangiopathie, soweit dieses Gebiet nicht durch Kollateralgefäße versorgt wird.

Endstrom bzw. Grenzzoneninfarkte (zusammen etwas über 10%):

Endstrominfarkte sind wahrscheinlich hämodynamisch bedingte Infarkte als Fernwirkung meist extrakranieller Stenosen oder Verschlüsse. Sie liegen oft subkortikal im terminalen Versorgungsgebiet der tiefen perforierenden Markarterien im Centrum semiovale.

Grenzzoneninfarkte haben die gleiche Pathogenese wie Endstrominfarkte und sind in den Grenzgebieten zwischen den großen Arterien gelegen.

Lakunäre Infarkte bei zerebraler Mikroangiopathie (über 30%):

Dies sind die häufigsten zerebralen Infarkte. Der Durchmesser der Läsionen beträgt < 1,5 cm. Sie entsprechen dem Versorgungsgebiet einer einzelnen perforierenden Markarterie (Aa. lenticulo-striatae, Aa. thalamoperforantes und paramedianes, perforierende Äste der A. basilaris) und entstehen durch spezifische zerebrale angiopathische Veränderungen in den engeren Arterienabschnitten und Arteriolen.

1.2.4. Klinische Einteilung

Die Symptomatik hängt vom Ausmaß und der Dauer der Durchblutungsunterbrechung ab und wird nach folgenden Kriterien klassifiziert (Grond, 2000; Hartmann, 2001):

- TIA: transitorische ischämische Attacke mit vollständiger Symptomrückbildung, in der Regel innerhalb einer Stunde, definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden;
- leichter Insult („minor stroke“): neurologisches Defizit mit vollständiger bzw. weitgehender Rückbildung der Symptomatik nach über 24 Stunden;
- progredientes neurologisches Defizit: vollständige Rückentwicklung innerhalb von 2 Wochen
- vollendeter Insult („major stroke“): bleibendes neurologisches Defizit.

1.3. Pathophysiologie des ischämischen Insultes

1.3.1. Einführung

Für die Funktion des Hirngewebes ist eine ausreichende Blutversorgung erforderlich. Wird diese unterbrochen oder sinkt unterhalb eines gewissen Wertes, kommt es zu funktionellen Ausfällen und bei anhaltender Minderversorgung zu morphologischen Schäden (Heiss, 2001).

1.3.2. Regulation der Hirndurchblutung

Die Durchblutung wird durch den zerebralen Perfusionsdruck bestimmt, welcher die Differenz zwischen arteriellem Mitteldruck und intrakraniellm Druck darstellt.

Bei einem arteriellen Mitteldruck von ca. 70-150 mmHg ist die Hirndurchblutung blutdruckunabhängig. Dies liegt an der Autoregulation der zerebralen Durchblutung. Steigt der systemische Blutdruck an, kontrahieren sich die Hirngefäße; bei sinkendem Druck erweitern sie sich und halten dadurch die Hirndurchblutung konstant (Harper et al., 1966). Anders ist es im infarzierten Gewebe und nach einer akuten hypertensiven Krise. Hier geht die Autoregulation verloren und die Durchblutung folgt passiv den Blutdruckveränderungen.

Außerdem spielt der Partialdruck des Kohlendioxid (pCO_2) eine große Rolle bei der Regulation der Durchblutung. Eine Zunahme des pCO_2 führt zur Vasodilatation, die Abnahme zur Vasokonstriktion. Diese Regulation findet in einem pCO_2 -Bereich von 25 mmHg bis etwa 60 mmHg statt. Jenseits eines pCO_2 von 60 mmHg nimmt die Hirndurchblutung nicht mehr zu. Die Vasodilatation ist dann maximal (Harper und Glass, 1965).

Ob der pH-Wert, die Kalium-Konzentration und Adenosin als entscheidende Faktoren für die Regulation der Gehirndurchblutung angesehen werden können, wird noch diskutiert.

1.3.3. Pathophysiologie der ischämischen Gewebsschädigung

Eine Minderperfusion im Zentralnervensystem kann unterschiedliche ätiopathologische Ursachen haben. Die Folge ist die Minderversorgung mit O_2 und Glukose. Da das Gehirn über keine lokalen Glukosespeicher verfügt, wird zunächst die Funktion der Gehirnzellen bei Unterbrechung der Sauerstoff- und Glukosezufuhr beeinträchtigt. Der Zelltod tritt dann bei Minderversorgung der Nervenzellen rasch ein.

Verschiedene Hirnregionen und sogar verschiedene Hirnzellen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Vulnerabilität auf Anoxie. So wurde der Hippocampus als hoch vulnerabel eingestuft, gefolgt von Cerebellum, Striatum und Neokortex (Brierly, 1976; Scholz, 1953).

Man nimmt an, dass spezifische funktionelle, metabolische Faktoren, wie z.B. ein hohes Angebot an exzitatorischen Transmittersubstanzen, für diese unterschiedliche Empfindlichkeit verantwortlich sind (Siesjö, 1981).

Der zerebrale Blutfluss liegt normalerweise bei 50-80 ml/100g/min (in der Hirnrinde) bei einem cerebralen Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml/100g/min. Unterschreitet die Durchblutung einen Wert von etwa 20 ml/100g/min, treten Störungen der neuronalen Funktion ein (Oligämie).

Die Funktionsschwelle ist dann unterschritten. Die evozierten Potentiale können ausfallen und das EEG flacht ab. Steigt die Durchblutung wieder an, können die neurologischen Ausfallerscheinungen reversibel sein. Bei Unterschreiten noch niedrigerer Durchblutungswerte (unter etwa 8-10 ml/min/100g) kommt es zum Zusammenbruch der Membranintegrität und zu irreversiblen morphologischen Schäden, wobei auch die Dauer der Mangelversorgung eine entscheidende Rolle spielt (Ischämie). Es kommt zur Infarzierung des Gewebes. Die oben genannte Schwelle wird aufgrunddessen als Infarzierungsschwelle bezeichnet (Astrup et al., 1979).

In der allgemeinen Pathogenese werden folgende Abstufungen der Hirndurchblutungsstörungen unterschieden:

- Indifferenzbereich (pO_2 35-28 mmHg): dabei wird durch die Reaktion der Chemorezeptoren in den Gefäßwänden die Hirndurchblutung gesteigert und der Sauerstoffbedarf gedeckt.
- Umstellungsbereich (pO_2 28-19 mmHg): hierbei treten erste EEG-Veränderungen auf, die Chemorezeptoren reagieren intensiv, eine Dauerschädigung der Nervenzellen ist noch nicht zu erwarten.
- Kritischer Bereich (pO_2 -Werte unter 19 mmHg): die vaskulären Chemorezeptoren reagieren nicht mehr, sodass die Hirndurchblutung nicht verbessert wird; es tritt ein Bewusstseinsverlust ein. Ob es dabei zu einer Nervenzellschädigung kommt oder nicht, hängt von der Dauer dieses Zustandes ab (Riede et al., 1989).

Die pathophysiologischen Vorgänge bei einer Ischämie kann man wie folgt darstellen:

Durch den Verlust von ATP während einer Ischämie kommt es zur Depolarisation von Membranen und vermehrtem Einstrom von Na^+ -Ionen. Das Versagen der Ionenpumpe führt zum Wassereinstrom und zur Entwicklung eines intrazellulären, zytotoxischen Ödems (Leonhardt und Diener, 1996).

1.3.4. Penumbra

Der Begriff Penumbra (lat.: Halbschatten) bezeichnet das nicht ganz dunkle Randgebiet um den Kern eines Sonnenflecks. In der Neurologie beschreibt er die ischämische Schädigung mit kritisch erniedrigtem Blutfluss am Rande eines Infarkts mit Ausfall der Funktion, jedoch ohne bleibende makroskopische und mikroskopische Veränderungen. Dabei ist der Übergang zu Infarkt, inkompletter Infarzierung oder Restitutio ad integrum möglich.

Bei dem Verschluss eines Blutgefäßes entsteht im Zentrum der Ischämiezone ein Kern mit einer schweren Ischämie, in dem das Gewebe mit einer Durchblutung unterhalb der Infarzierungsschwelle innerhalb weniger Minuten abstirbt. Am Rand dieser Zone entsteht ein Gebiet mit weniger starker Ischämie, möglicherweise noch im Bereich der Funktionsschwelle. Die übrigen ischämischen Gewebe liegen zwischen Funktions- und Infarzierungsschwelle. Das Schicksal dieses Gewebes hängt von den lokalen Perfusionsverhältnissen ab. Dieser Bereich wird Penumbra genannt (Astrup et al., 1981). In der Penumbra setzen die in Abb. 1 dargestellten pathogenetischen Mechanismen ein.

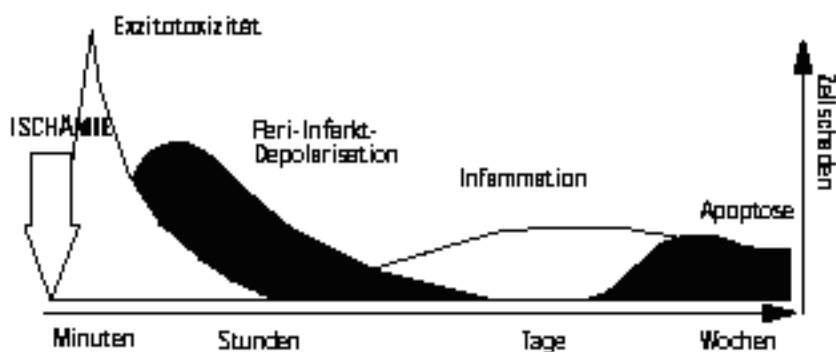


Abb. 1: Schädenskaskaden bei fokaler zerebraler Ischämie
Zeitlich versetzte Abfolge der Schädigung durch anoxische Depolarisation (Ischämie), Exzitotoxizität, Peri-Infarkt-Depolarisation, Inflammation und Apoptose. (Quelle: Nolte, 2002)

Als erstes tritt die Peri-Infarkt-Depolarisation auf. Sie kann für Stunden bis Tage nach dem Ereignisbeginn auftreten. Peri-Infarkt-Depolarisationen betreffen nur die hypoxische Penumbra, da der anoxisch geschädigte Kern nicht mehr zu einer Repolarisation in der Lage ist. Die weniger beeinträchtigten Zellen im Infarkttrand können das Membranpotenzial jedoch noch aufrechterhalten. Die Ursache für die erhöhte Depolarisationsintensität ist der Anstieg der extrazellulären Konzentration von Kalium und Glutamat. Da die Energie des minderperfundierten Gewebes für die Repolarisation aber nicht ausreicht, bleiben die Zellen depolarisiert.

Bei Nagetieren korreliert die Größe des Infarkts mit der Frequenz der Peri-Infarkt-Depolarisationen. Diese können über sechs bis acht Stunden nachgewiesen werden. Die Relevanz von Peri-Infarkt-Depolarisationen für die Ischämie im menschlichen Gehirn konnte noch nicht belegt werden.

Nach Schädigung durch die anoxische Depolarisation kommt es zur Zellschädigung durch Übererregung (Exzitotoxizität). Sie basiert auf einer Erhöhung der Kalziumkonzentration im Extrazellulärraum.

Inflammatorische Mechanismen, die früher nur als passive Reaktion auf Gewebsschaden dargestellt wurden, können einen zusätzlichen Schaden hervorrufen. Als Ursache der Schädigung wird die Verschlechterung der Mikrozirkulation durch Zelleinwanderung und Produktion der toxischen Mediatoren durch die Entzündungszellen vermutet.

Einen weiteren Schadensmechanismus stellt die Apoptose dar. Sie ist eine Art Selbstauslöschungsprogramm, welches insbesondere im Randgebiet ischämisch geschädigten Gewebes von Zellen auftritt. Apoptotische Zellen waren initial nicht so stark von Sauerstoffmangel betroffen wie Zellen im Infarktkern. Durch Apoptose entsteht also ein zusätzlicher, von potenziell intakten Zellen ausgehender Schaden. Der programmierte Zelltod in der Apoptose schreitet über viele Zwischenschritte und über die recht lange Zeit von Tagen voran.

Wenn die Perfusion in der Penumbra frühzeitig normalisiert wird, können sich die Neurone wieder regenerieren und die Funktionen aufnehmen. Ohne Therapie wird die Penumbra im Laufe der Zeit in einen Infarkt übergehen.

Das infarzierte Gewebe kann oft nur partiell reperfundiert werden. Als Ursache dafür wird das „No-Reflow-Phänomen“ vermutet. Hier kommt es zum Verschluss der kleinen Gefäße, z.B. durch Adhäsion von Leukozyten in Kapillaren oder durch die hypoxische Schwellung der cerebralen Endothelzellen. Auch bei der Perfusion eines Hauptgefäßes können die kleinen Gefäße nicht wieder reperfundiert werden.

1.4. Therapie des ischämischen Insultes

1.4.1. Infrastrukturelle Voraussetzungen

Eine frühe Behandlung des Schlaganfalls auf einer Schlaganfallspezialstation (Stroke Unit) verbessert die Überlebenschancen und führt zu einer Verringerung des neurologischen Defizits (Ringelstein et al., 1999). Elementar hierbei sind die Erhaltung der Sauerstoffsättigung, die Vermeidung einer frühen und abrupten Blutdrucksenkung, die konsequente Behandlung einer Hyperglykämie und die Senkung erhöhter Temperatur. Es sollten Blutdruckwerte um 180 - 190 /

100 mmHg angestrebt werden. Die Temperatur sollte in den ersten Tagen auf $< 37,5^{\circ}\text{C}$ gesenkt werden (Ginsberg und Busto, 1998).

1.4.2. Spezielle Therapie in der Akutphase

- Hämodilution

Es wird derzeit keine Empfehlung zur Hämodilution aufgrund von Studien gegeben, da sich keine Hinweise für eine Verbesserung des weiteren Krankheitsverlaufes nach Hämodilutionbehandlung bei Schlaganfallpatienten ergeben haben (Aichner et al., 1998; Asplund 1989). Neuere Studien, abgesehen von einer, welche die positive klinische Bedeutung der Volumentherapie belegen, fehlen. Die erhebliche Bedeutung der Fließverhältnisse im Ischämiegebiet muss beachtet werden.

- Neuroprotektive Therapie

Ziel der neuroprotektiven Therapie ist der Schutz der Penumbra vor ischämieinduzierter Selbstzerstörung, die durch den intrazellulären Kalziumanstieg getriggert wird (s.o.). Obwohl die Idee, den glutamatvermittelten Kalziumanstieg in der ischämischen Zelle durch Kalziumantagonisten wie z.B. Nimodipin zu reduzieren, vielversprechend war, konnte in mehreren randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblind-Studien (Hennerici et al., 1994; Hornig, 1991; Norris et al., 1994) kein eindeutiger Nutzen der Behandlung nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von Mohr et al. (1994) konnte lediglich ein positiver Trend für die Therapie mit 120 mg oralem Nimodipin in den ersten 12 Stunden nach Schlaganfall vermutet werden. Im Tierversuch haben NMDA-Rezeptorblocker zu einer Verkleinerung des ischämischen Areals geführt, sich in den klinischen Studien aber als nicht wirksam erwiesen.

- Hirnödetherapie

Die folgenden Maßnahmen sind zur Behandlung des Hirnödems wichtig: Hochlagerung des Patienten (Oberkörper bis 30 Grad), Geradelagerung des Kopfes, frühe Indikationsstellung zur Intubation und maschinellen Hyperventilation. Der Wert des Einsatzes von osmotisch wirksamen Substanzen wie Glycerol und ggf. Dexamethasongabe bei protrahiert zunehmendem Hirnödem ist zu vermuten, aber in klinischen Studien nicht belegt (Hartmann, 1992).

Bei Kleinhirn-Infarkten mit drohender Kompression des Hirnstamms oder bei großen Hirninfarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media mit rascher Zunahme des Hirndrucks kann eine operative Entfernung des Knochendeckels lebensrettend sein (Hartmann, 2006).

- Antikoagulation und Thrombozytenaggregation
 - Heparin

Der Einsatz von Heparin in der Akutphase ist umstritten. In der Hoffnung, einen klinischen Nutzen in der Akutphase des Schlaganfalls feststellen zu können, wurde Heparin in mehreren Studien eingesetzt. Dabei wurde kein eindeutiger Nutzen des Heparins festgestellt. In der im Jahre 2001 veröffentlichten internationalen TAIST Studie (Bath et al., 2001) wurden zwei Dosen Tinzaparin doppelblind und randomisiert gegen ASS 300 mg verglichen. Tinzaparin hatte in keiner Dosierung einen Vorteil gegenüber ASS. Nach sechs Monaten waren mit beiden Medikationen etwa 42% der Patienten unabhängig (Rankin Scale 0-2, d.h. funktionell irrelevantes oder geringgradiges neurologisches Defizit) und mit etwa 15% auch gleich viele Patienten verstorben.

In der NINDS Studie (1995) wurde aus Sorge 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. Dieses Vorgehen erfolgt in Anlehnung an die derzeitigen Empfehlungen der Fachinformation (Actilyse) und der Leitlinien. An der Universitätsklinik Köln wurde im Jahre 1998 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 empfohlen (Neveling, 1998). Wegen der erhöhten Anzahl der ICBs ist man von dieser Vorgehensweise später abgekommen.

Daher ist eine Vollheparinisierung derzeit nur bei bestimmten Fällen, in denen eine kardiale Emboliequelle mit einem Rezidivrisiko vorliegt, indiziert (EUSI, 2003).

- Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer beeinflussen die Plättchen-Endothel-Interaktion. In den Studien CAST (1997) und IST (1997) wurde die Wirkung von ASS in der Akutphase untersucht. Fasst man die Studien zusammen, ergibt sich ein geringer Effekt von ASS: Im Vergleich zur IST Studie, in der kein Unterschied in beiden Gruppen bezüglich der Mortalität nach 14 Tagen festgestellt wurde, führte Aspirin in der CAST Studie (1997) zu einer signifikant niedrigeren Mortalität während der Behandlungsphase (3,3% versus 3,9%). In beiden Studien erlitten die mit Aspirin behandelten Patienten seltener Rezidivischämien als die Patienten der Placebogruppe.

Weitere Aggregationshemmer der Plättchen sind Clopidogrel und Ticlopidin.

1.5. Thrombolyse

1.5.1. Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall

Die ersten Versuche, einen zerebralen Gefäßverschluss zu rekanalisieren, wurden schon Ende der 50er Jahre durchgeführt (Sussman und Fitch, 1958). Als Fibrinolytikum wurde Fibrinolysin angewendet. Nach einigen Misserfolgen wurde 1959 erstmals angiographisch nachgewiesen, dass die Streptokinase bei Menschen Thromben auflösen kann. Dabei hat man festgestellt, dass nur die Thromben aufgelöst werden können, die nicht älter als 5 Tage alt sind (Witten und O'Connell, 1958).

Die erste Erprobung der Fibrinolysebehandlung wurde von einer hohen Rate an Komplikationen überschattet. Besonders häufig traten Blutungen auf.

In den folgenden Jahren hat man versucht, die Risiken durch folgende Maßnahmen und Entwicklungen einzugrenzen:

- Durch die Weiterentwicklung der Computertomographie in den 70er Jahren konnte zwischen Ischämie und Gehirnblutung als auslösendem Faktor für die Symptome unterschieden werden.
- Durch die radiologischen Methoden mit der Möglichkeit zur Durchführung der lokalen selektiven Lyse konnte die Dosis der Streptokinase reduziert und somit die Rate der systemischen Komplikationen gemindert werden (Dotter et al., 1974).
- Es wurden neue Thrombolytika entwickelt.

In den frühen 80er Jahren wurden mehrere Studien mit niedrigdosierter Urokinase durchgeführt (Abe et al., 1981, Atarashi et al., 1985, Ohtohomo et al., 1985). Dabei wurde der klinische Erfolg bis auf Mortalität und Blutungskomplikationen nicht erfasst.

Nach den Erfolgen der Thrombolysetherapie bei der Behandlung des Herzinfarktes (ISIS-2, 1988; Wilcox et al., 1988) wurden Effektivitätsstudien für die Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall initiiert. Die lokale Thrombolyse wurde zunächst bei Thrombosen der A. basilaris, später auch im Mediastrombahngebiet eingesetzt (Brückmann et al., 1987; Hacke et al., 1988; Zeumer et al., 1982). Nachdem durch gentechnologische Produktion rt-PA in ausreichender Menge zur Verfügung stand, wurden in den frühen 90er Jahren mehrere verblindete oder doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Lyse-Studien mit intravenösem rt-PA durchgeführt (Haley et al., 1993; Jamaguchi et al., 1993; Mori et al., 1992), „...die zwar nicht groß genug waren, um einen klinischen Effekt nachzuweisen, wohl aber die logistische Durchführbarkeit und akzeptable Sicherheit einer akuten Thrombolysetherapie demonstrierten“ (Schellinger et al., 2001a).

1.5.2. Die thrombolytischen Substanzen

Thrombolytische Substanzen sind Plasminogenaktivatoren, die Plasminogen, das inaktive Proenzym des körpereigenen fibrinolytischen Systems, welches auch im wachsenden Thrombus eingelagert ist, in das proteolytische Enzym Plasmin umwandeln. Dieses ist in der Lage, quervernetztes Fibrin abzubauen (vgl. Schwab, 1999).

Das Ziel der Thrombolyse besteht in der Auflösung des Thrombus durch Zuführung einer thrombolytischen Substanz. Dadurch kann der Blutfluss wiederhergestellt werden und das Ausmaß der Schädigung des Gehirns, besonders in der Penumbra (s.o.), begrenzt werden. Außerdem stellt man bei der Fibrinolyse günstige Veränderung der rheologischen Eigenschaften des Blutes durch dosisabhängige Senkung des Fibrinogenspiegels fest. Bei der Urokinase-Therapie wurde eine spätere Hämatokritabsenkung beschrieben (Fletcher et al., 1976).

- Streptokinase

Schon im Jahre 1933 wurde entdeckt, dass Streptokokken eine Blutgerinnsel auflösende Substanz produzieren. Ihre Wirkung auf die Lyse der intravasalen Tromben wurde im Jahr 1959 von Johnson und Mc Carthy beschrieben.

Die Streptokinase ist ein einkettiges Protein mit dem Molekulargewicht von 47.000 Dalton und wurde früher aus dem Filtrat von hämolysierenden Streptokokken hergestellt.

Durch die Bildung des Komplexes mit dem Plasminogen wird das freie, zirkulierende Plasminogen zum Plasmin konvertiert. Nachteilig ist, dass durch zu viel Streptokinase die Plasminogenmoleküle blockiert und die Bildung von Plasminogen limitiert werden. Außerdem führt sie in höheren Konzentrationen zu dem Verbrauch der Gerinnungsfaktoren V und VIII und von α -2-Antiplasmin und Fibrinogen. Die Streptokinase hat außerdem den Nachteil, dass sie zur Bildung von Antikörpern führt. Alle Streptokinase-Studien wurden wegen erhöhter früher Mortalität und erhöhter ICB-Raten vorzeitig gestoppt. Daher ist die Gabe von Streptokinase außerhalb klinischer Studien bei akuten Schlaganfallpatienten kontraindiziert.

- Urokinase

Urokinase steht seit Mitte der 60er Jahre zur Verfügung und wurde aus menschlichem Urin gewonnen. Es ist eine doppelkettige Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 54.000 Dalton. Die Wirkung beruht auf der Umwandlung des gebundenen und zirkulierenden Plasminogens in Plasmin. Leider ist auch sie nicht fibrinspezifisch. Im Vergleich zu Streptokinase induziert Urokinase jedoch keine Immunantwort und weist geringere systemische Begleiteffekte und eine geringere Plasmahalbwertszeit auf. Nachteilig ist der höhere Preis gegenüber der Streptokinase.

- Pro-Urokinase

Die Pro-Urokinase ist eine inaktive einkettige Vorstufe von Urokinase mit niedrigerer Enzymaktivität. Eine ausgeprägte Fibrinspezifität wird durch die vornehmliche Aktivierung zu Urokinase an der Trombusoberfläche erreicht.

- Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA)

Der Gewebsplasminogen-Aktivator ist ein physiologischer Fibrinaktivator und befindet sich in den meisten menschlichen Organen, Geweben und Sekreten.

Er kann aus Endothelzellen durch psychischen und physischen Stress (Marsh und Gaffney, 1980), durch venöse Stauung (Clarke et al., 1960) sowie durch Infusion vasoaktiver Substanzen (Prowse und Cash, 1984) freigesetzt werden. t-PA ist eine Serinprotease mit einem Molekulargewicht von ca. 65.000 Dalton. Die rekombinierte Sekundärstruktur von rt-PA wird durch 17 Disulfidbrücken bestimmt. Die Anordnung der Brücken ist für die Ausbildung von charakteristischen Doppelschleifen oder Kringels verantwortlich, welche für die Fibrinspezifität wichtig sind (Camiolo et al., 1971; Hovoet et al., 1986; Ranby, 1982). Die fibrinolytische Aktivität bleibt weitgehend lokal begrenzt.

Die Gewinnung von t-PA für therapeutische Zwecke aus Plasma oder Organen ist wegen der geringen Konzentration kaum möglich. Auch eine chemische Synthese konnte wegen der Größe und der komplexen Struktur nicht durchgeführt werden. Somit blieb als einzige Alternative die biochemische Produktion mittels genetisch programmierter Zellen.

Mittels rekombinanter DNS-Technologie wurde die spezifische Nukleotidsequenz von t-PA aus einer menschlichen Zelle isoliert, in einen einzelligen Organismus integriert und das Glukoprotein biotechnisch hergestellt (Pennica et al., 1983). Komplexe Glukoproteine lassen sich nur mit Zellkulturen herstellen.

Seit August 2000 ist das rekombinante t-PA (Alteplase) für die thrombolytische Therapie akuter zerebraler Ischämien im 3-Stunden-Fenster zugelassen. In den USA wurde die Zulassung schon im Jahre 1995 durch die Food and Drug Administration erteilt.

Der therapeutische Nutzen jenseits des 3-Stunden Fensters ist kleiner, aber bei ausgewählten Patienten vorhanden. Folgendes kann dabei eine Rolle spielen: Die Entwicklung der ischämischen Schädigung wird in Schweregrad und zeitlicher Entwicklung entscheidend von biochemischen und molekularen Veränderungen mitgeprägt, die während der ischämischen Periode beginnen (s.o.), aber auch während der Perfusion in Form von kaum beeinflussbaren Kaskaden fortschreiten.

Unter diesen Umständen überwiegen die Risiken einer Perfusion (Pulsinelli, 1992). Distal des Verschlusses kommt es mit zunehmender Ischämiedauer zu einer Schädigung der Gefäßwand, die dann dem systolischen Blutdruck nicht mehr standhalten kann (Zeumer, 1985).

1.5.3. Komplikationen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der thrombolytischen Therapie mit rt-PA (Actilyse)

Die Behandlung mit Actilyse sollte ausschließlich von einem in der Thrombolysetherapie ausgebildeten und erfahrenen Arzt und unter Bedingungen, die eine kontinuierliche Überwachung des Patienten gewährleisten, durchgeführt werden. Als Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Thrombolyse muss die qualifizierte Befundung der CT einschließlich der sicheren Beurteilung früher Infarktzeichen gewährleistet sein (von Kummer et al., 1994, Schriger et al., 1998). Mit dem Ausmaß der frühen Infarktzeichen im CT steigt die Wahrscheinlichkeit, dem Patienten durch die Thrombolyse zusätzlich Schaden, z.B. durch Blutungskomplikationen, zuzufügen.

Frühe Infarktzeichen im CT sind:

- Zeichen der hyperdensen Arteria cerebri media (dense media sign)
- Geringgradige Hypodensität der Stammganglien oder kortikalen Strukturen
- Verlust der Inselrindendemarkation
- Verlust der Sulkuszeichnung durch frühe Schwellung und Ödem

Verglichen mit anderen Anwendungsgebieten tragen Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, die mit Actilyse behandelt werden, ein höheres Risiko für intrakranielle Blutungen, zumal die Blutungen vorwiegend in das vom Infarkt betroffene Gebiet hinein erfolgen. Besonders gefährdet sind u.a. ältere Patienten und Patienten mit Aneurysmen der Hirngefäße. In Hinblick auf das erhöhte Risiko von Gehirnblutungen sollte pro Patient nicht mehr als 0,9 mg Alteplase / kg Körpergewicht verabreicht werden.

Hierbei muss eingeräumt werden, dass es auch ohne fibrinolytische Therapie zu sekundären hämorrhagischen Transformationen kommen kann. In der Zusammenstellung von Hornig und Dorndorf (1983) werden 18 - 42% aller ischämischen Infarkte sekundär hämorrhagisch. Dies wurde mit der ischämischen Gefäßwandschädigung erklärt. Die ischämische Wand kann nach 6 Stunden Ischämie sogar dem normalen arteriellen Blutdruck nicht mehr widerstehen (Zeumer, 1985). Bei den embolischen Infarkten liegt diese Zahl sogar bei bis zu 81%. Andere Autoren nennen deutlich niedrigere Zahlen (Krijne-Kubat et al., 1987). Die Theorie über den Zusammenhang zwischen der Rekanalisation embolischer Verschlüsse und dem Auftreten hämorrhagischer Infarkte wurde durch die Hypothese ergänzt, dass die hämorrhagische Transformation nicht nur durch die ausgedehnte arterielle Perfusion zustande kommt, sondern dass andere vaskuläre Faktoren, wie beispielsweise Kollateralen, dafür verantwortlich sind (Fisher und Adams, 1987). Trotzdem wird ein Anstieg der Einblutungsfrequenz nach der Fibrinolyse beobachtet. Die Häufigkeit der symptomatischen

intrazerebralen Blutungen bei der intravenösen rt-PA Lyse wurde in der Fachinformation von Boehringer Ingelheim, Actilyse 2002, mit bis zu 10% angegeben.

Außerdem wurden im Rahmen klinischer Studien über signifikante gastrointestinale, urogenitale und retroperitoniale Blutverluste berichtet. In seltenen Fällen kann es auch durch die Thrombusfragmentation zu thrombotischer Embolisierung kommen. In Einzelfällen wurde über Krampfanfälle berichtet. Selten kam es zu anaphylaktischen Reaktionen.

1.5.4. Rekanalisierende Verfahren

Es gibt zwei Möglichkeiten für die Anwendung der Thrombolyse, die intraarterielle und die systemische Applikation, die im Folgenden beschrieben werden.

- Lokale (intraarterielle) Applikation (LIT)

Diese Anwendung bietet den Vorteil, dass die Substanz direkt in den Thrombus / Embolus gebracht werden kann. Dadurch wird eine höhere Konzentration des Thrombolytikums vor Ort erreicht. Dennoch ist die Applikation mittels eines Angiographiekatheters technisch komplizierter und zeitaufwendiger. Für die intraarterielle Lyse wird Urokinase, rt-PA oder Pro-Urokinase benutzt. Zu den Hauptindikationen gehören frische thrombotische Verschlüsse im proximalen Abschnitt der A. cerebri media oder im supraklinoidalen Abschnitt der A. carotis interna.

Die einzige kontrollierte Studie, PROACT-II, randomisierte 180 Patienten mit Verschluss des Hauptstamms (M1) oder eines Hauptastes (M2) der A. cerebri media (ACM) innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten der Schlaganfallsymptome in einem 2:1-Verhältnis mit rekombinanter pro-Urokinase plus Heparin oder nur Heparin. Der Anteil an selbstständigen Patienten nach 3 Monaten war in der Verumgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (40% vs. 25%; NNT 7). Einen Einfluss auf die Schlaganfallmortalität fand sich nicht. Die Rate von symptomatischen Hirnblutungen in den ersten 24 Stunden war 10% in der Verum- und 2% in der Kontrollgruppe.

- Intravenöse (systemische) Applikation

Diese Applikation ist technisch einfach, kann schnell eingeleitet werden und steht daher einem größeren Kreis von Anwendern zur Verfügung.

Seit 1995 wurden 6 rt-PA-Studien publiziert: ECASS-I (Hacke et al., 1995), NINDS (1995), ECASS-II (Hacke et al., 1998), ATLANTIS (Clark et al., 1999), CASES (2005) und ECASS-III (2008). Seit dem Erscheinen dieser Studien sind nur wenige Berichte mit Erfahrungen aus dem

klinischen Alltag veröffentlicht worden. Inwieweit die Behandlung mit Alteplase Einfluss auf die Größe des demarkierten Infarktareals haben kann, ist aus diesen Studien nicht abzuleiten.

Aufgrund dieser Tatsachen haben wir uns entschieden, über die Erfahrungen mit der Anwendung von rt-PA in der klinischen Routine zu berichten und die Möglichkeit eines Einflusses der Lysetherapie auf die Infarktgröße zu untersuchen.

1.6. Fragestellung

In unserer retrospektiven, monozentrischen Studie am St. Johannes Krankenhaus Troisdorf untersuchten wir die intravenöse Fibrinolyse mit Actilyse (Alteplase^R) als Therapieverfahren bei einem ischämischen Schlaganfall. Insbesondere gingen wir folgenden Fragestellungen nach:

1. Resultiert ein klinischer Nutzen aus der Therapie mit Alteplase?
2. Wird durch die Behandlung die Demarkierung von Infarkten im CCT verhindert oder das Infarktareal verkleinert?
3. Welche Risiken birgt die Behandlung und welche Kontraindikationen ergeben sich daraus?
4. Hat das Behandlungszeitfenster Einfluss auf den neurologischen Status?
5. Korreliert der neurologische Status mit der Infarktgröße?

2. Methodik

2.5. Neurologische Befunderhebung

Um die Intensität der klinischen Ausfälle quantitativ darstellen zu können, haben wir die im Folgenden aufgeführten neurologischen Skalen verwendet.

2.5.1. Barthel-Index

Der Barthel-Index (Tab. 1) dient der Erfassung von Alltagsfunktionen und psychosozialer Anpassung. Er wurde erstmals 1965 von Mahoney und Barthel vorgestellt.

Es ergibt sich eine Gesamtpunktzahl von 100 Punkten, wenn keinerlei Hilfen in den 10 Items benötigt werden. Der Vorteil des Barthel-Index liegt in seiner einfachen Handhabung und der zielgenauen Messung von alltagsrelevanten Problemen und Fähigkeiten.

Die Datenerhebung wurde prämorbid (retrospektiv), bei der Aufnahme und bei der Entlassung durchgeführt.

Range: 0 - 100 (100 = unabhängig, 0 = schwer abhängig).

Die Patienten wurden anhand ihres klinischen Zustandes in 4 Gruppen eingeteilt:

100 - 95	weitgehend unabhängig
90 - 55	gering eingeschränkt
55 - 0	stark eingeschränkt
Tod	

Blasenkontrolle	Essen
10 = unabhängig	10 = unabhängig
5 = braucht Hilfe	5 = auf Hilfe angewiesen
0 = inkontinent	0 = muss gefüttert werden
Waschen	Körperpflege
10 = unabhängig	5 = ohne Hilfe möglich
5 = auf Hilfe angewiesen	0 = völlig abhängig
0 = bettlägerig, auf Hilfe angewiesen	
Toilettenbenutzung	Rollstuhl-Bett-Transfer
5 = ohne Hilfe möglich	15 = unabhängig bei der Benutzung eines Rollstuhls
0 = nur mit Hilfe möglich	10 = minimale Unterstützung erforderlich
	5 = kann sitzen, braucht massive Hilfe
	0 = bettlägerig
Ankleiden	Mastdarmkontrolle
10 = unabhängig	10 = mit Hilfsmitteln unabhängig
5 = nur mit Hilfe möglich	5 = auf Hilfe angewiesen
0 = unmöglich	0 = unfreiwilliger Stuhlabgang
Treppensteigen	Bewegungsfähigkeit
10 = unabhängig	15 = kann 50 Schritte gehen
5 = nur mit Hilfe möglich	10 = kann mit Hilfe 50 Schritte gehen
0 = völlig abhängig	5 = kann mit Rollstuhl 50 Meter zurücklegen
	0 = kann Rollstuhl nicht selbst benutzen

Tab. 1 Der Barthel Index: Originale Skalierung der Items mit 0, 5, 10, 15 Punkten (vgl. Hegemann, 1999).

2.5.2. Erweiterter Barthel-Index (EBI)

Dieser Index erfasst Alltagsfunktionen und die psychosoziale Situation nach einem Schlaganfall. Auch hier wurden die Daten prämorbid (retrospektiv), bei der Aufnahme und bei der Entlassung aufgenommen. Die Punktevergabe (0 - 100) erfolgt in gleicher Weise wie bei dem Barthel-Index.

Hier wurden die Patienten in gleicher Weise in 4 Gruppen eingeteilt:

100 - 95 weitgehend unabhängig

90 - 95 gering eingeschränkt

55 - 0 stark eingeschränkt

Tod

Zu der Gesamtbewertung (Barthel-Index) sind zehn weitere Beurteilungen hinzugekommen: die Orientierung zu Ort, Zeit und Person; das Erinnerungsvermögen; das Verständnis sprachlicher Zusammenhänge; die Fähigkeit zur sprachlichen Äußerungen; korrekte Beantwortung mit Ja und Nein; die Fähigkeit, einzelne Mahlzeiten zuzubereiten; Teilnahme an Veranstaltungen im Familienkreis; die Fähigkeit, Spaziergänge und Ausflüge zu unternehmen; die Bewältigung normaler notwendiger Lebensmitteleinkäufe und die Teilnahme an kulturellen Veranstaltungen.

Dadurch werden neben den Dingen des täglichen Lebens auch soziale Einbußen und Aphasie mit einbezogen (Masur, 1995).

2.5.3. Modified Rankin Scale

Diese Skala (Tab. 2) ermöglicht eine globale Erfassung der Behinderung durch den Arzt. Hier wurden die Daten prämorbid (retrospektiv), bei der Aufnahme und bei der Entlassung aufgenommen.

keine Symptome, bzw. Einschränkungen	0
keine signifikante Behinderung	1
leichte Behinderung	2
mittelgradige Behinderung, leichte Hilfen notwendig, gehfähig ohne Hilfe	3
mittelgradige bis schwere Behinderung, bei der Körperpflege auf Hilfe angewiesen	4
bettlägerig	5
Tod	6

Tab. 2 Modified Rankin Scale

2.5.4. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Diese Skala (Tab. 3) dient der Quantifizierung der neurologischen Symptomatik. Hier wurden die Daten der Patienten bei Aufnahme und bei Entlassung aufgenommen.

Spanne: 0 - 42 (0 = kein Defizit, 42 = schwerstes Defizit).

Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

0 – 1 kein oder geringes Defizit

2 – 8 mittelschweres Defizit

9 - 42 schweres Defizit

Tod

Wachheitsgrad / Bewusstseinslage	0 - 3
Wachheitsgrad-Fragen	0 - 2
Wachheitsgrad-Kommando	0 - 2
Okulomotorik	0 - 3
Gesichtsfeld	0 - 3
Mimische Muskulatur (Lähmung)	0 - 3
Kraft - linker Arm	0 - 4
Kraft - rechter Arm	0 - 4
Kraft - linkes Bein	0 - 4
Kraft - rechtes Bein	0 - 4
Gliedmaßen - Ataxie	0 - 2
Sensibilitätsstörung	0 - 2
Sprachleistung	0 - 3
Dysarthrie	0 - 2
Neglekt (Extinktion, Aufmerksamkeit)	0 - 2

Tab. 3: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

2.5.5. Genesungsindex

Wie den Abb. 17 und 18 zu entnehmen ist, unterscheiden sich beide Gruppen in der präorbiden Situation: so erreichten z.B. 98,1% der Lysepatienten einen Barthel Index von 100 - 95, dagegen betrug der Anteil der Kontrollgruppepatienten mit dem oben genannten Index nur 88,7%.

Um die präorbide Situation der Patienten berücksichtigen zu können, haben wir den Genesungsindex verwendet.

Dieser wurde nach folgender Formel berechnet:

Für den BI:

$$\text{Genesungsindex} = (\text{BI Entlassung} - \text{BI Aufnahme}) / (\text{BI Präorbid} - \text{BI Aufnahme}).$$

Für den EBI:

$$\text{Genesungsindex} = (\text{EBI Entlassung} - \text{EBI Aufnahme}) / (\text{EBI Präorbid} - \text{EBI Aufnahme}).$$

Für mRS:

$$\text{Genesungsindex} = (\text{mRS Entlassung} - \text{mRS Aufnahme}) / (\text{mRS Prämorbid} - \text{mRS Aufnahme})$$

- Genesungsindex von 1 bedeutet vollständige Wiederherstellung der Ausgangssituation
- Genesungsindex > 1 bedeutet eine Verbesserung der klinischen Situation im Vergleich zum prämorbidem Zustand
- Genesungsindex > 0 – 1, hier wurde der prämorbid Zustand nicht erreicht
- Genesungsindex = 0, keine Verbesserung der klinischen Situation im Vergleich zum Aufnahmestand
- Negativer Genesungsindex = Verschlechterung im Vergleich zum Aufnahmestand

Die Patienten wurden je nach Genesungsindex in 5 Gruppen unterteilt.

-0,4 bis 0,0 – geringgradige Verschlechterung der neurologischen Situation bei der Entlassung im Vergleich zum Aufnahmestand

0,1 bis 0,5 – der prämorbid Zustand wurde nicht erreicht

0,6 bis 1 – nahezu vollständige Wiederherstellung der Ausgangssituation

Dabei war der Anteil der Patienten mit dem GI von 0,6 - 1, also mit dem günstigen Ergebnis, sehr wichtig für die Auswertung der Daten.

NIHSS-Genesungsindex:

Hier wurde eine Differenz aus den NIHSS-Punkten bei der Entlassung und der Aufnahme gebildet. Je geringer die NIHSS Punktzahl bei der Entlassung, desto besser war der Zustand des Patienten am Ende der Behandlung im Krankenhaus.

NIHSS Differenz = NIHSS bei Entlassung- NIHSS bei Aufnahme.

Daraus folgt:

- Negative Werte: je größer der Betrag des negativen Wertes, desto besser ist die neurologische Situation bei der Entlassung im Vergleich zur Aufnahmesituation. Je größer der Betrag der Differenz, desto deutlicher ist die Verbesserung
- Differenz = 0: der Zustand des Patienten hat sich im Vergleich zur Aufnahmesituation nicht geändert
- Positive Werte: der Zustand des Patienten hat sich in Vergleich zur Aufnahme verschlechtert. Je größer der Betrag des positivem Wertes, desto deutlicher ist die Verschlechterung der neurologischen Situation

Die Patienten wurden je nach Differenz aus den NIHSS-Punkten bei Entlassung und bei Aufnahme in 5 Gruppen eingeteilt:

-30 bis -20: deutliche Verbesserung der neurologischen Situation während des Krankenhausaufenthaltes

-19 bis -10: mittelgradige Verbesserung der neurologischen Situation während des Krankenhausaufenthaltes

-9 bis 0: geringgradige Verbesserung der neurologischen Situation während des Krankenhausaufenthaltes

1 bis 10: geringgradige Verschlechterung der neurologischen Situation während des Krankenhausaufenthaltes

11 bis 20: deutliche Verschlechterung der neurologischen Situation während des Krankenhausaufenthaltes

(Messwerte siehe Abb. 29).

2.6. CT-Befunderhebung

Eine CCT Untersuchung wurde vor der Lyse durchgeführt, um eine Blutung ausschließen zu können. Patienten mit Infarktfrühzeichen in mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums (Hypodensität, Raumforderungszeichen oder verwaschene Mark-Rindengrenze) wurden von der Lysetherapie ausgeschlossen. Es besteht ein weitgehender Konsens darüber, bei beträchtlichen Ischämiezeichen in der initialen CCT aufgrund des erhöhten Risikos für ICBs auf die Gabe von rt-PA zu verzichten. Die Reperfusion ausgedehnter Infarktareale führte sehr häufig zu einer hämorrhagischen Transformation, einer parenchymalen Blutung und/oder einem massiven ischämischen Hirnödem (Tilley et al., 2002).

In den einzelnen Schnittebenen des CCT vom Gehirn wurde das Areal des Infarktes lokalisiert und in seiner Ausbreitung abgeschätzt. Dabei wurde die maximale Länge und die Breite des Infarktes ermittelt und daraus die Infarktfläche berechnet. Diese wurde in mm² angegeben. Die Messwerte werden in den Tabellen 16 - 18 dargestellt.

Als CCT 1 bezeichneten wir eine vor der Lysetherapie durchgeführte Computertomographie. Als CCT 2 wird das CCT bezeichnet, in dem sich der Infarkt nach der Lyse am deutlichsten demarkiert hat. Der Zeitpunkt der Durchführung des CCT 2 hing von dem klinischen Verlauf und von der Ausdehnung des Infarktes im CCT 1 ab.

2.7. Therapieleitlinien

Die Leitlinien für die Therapie des akuten Schlaganfalls auf der Stroke Unit Station im St. Johannes KH Sieglar orientieren sich an denen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

2.7.1. Monitoring

Eine große Bedeutung wurde der engmaschigen Kontrolle der Vitalzeichen beigemessen. Außerdem wurden EKG- und Atemfrequenz-Monitoring und Pulsoxymetrie durchgeführt.

Blutdruck

Systolische Blutdruckwerte bis zu 180 mmHg und diastolische Blutdruckwerte bis zu 100 mmHg wurden bei Fehlen von Angina pectoris, Linksherzinsuffizienz oder hypertensiver Enzephalopathie in der Akutphase toleriert, höhere Blutdruckwerte vorsichtig gesenkt.

Blutdruckwerte unter 130 mmHg systolisch wurden angehoben.

Temperatur

Es wurden in den ersten Tagen 6-stündlich Temperaturkontrollen durchgeführt, wobei eine Temperatur von $< 37^{\circ}\text{C}$ angestrebt wurde.

Blutzucker

Es wurden 4-stündliche Blutzuckerkontrollen durchgeführt, wobei die Normoglykämie angestrebt wurde.

2.7.2. Therapieschema

i.v. Lyse

Die Patienten erhielten 0,9 mg rt-PA / kg KG, maximal 90 mg Gesamtdosis, hiervon wurden 10% als Bolus und 90% als Infusion über 60 Minuten gegeben. Die Lysedosis der Patienten lag zwischen 38 und 86 mg.

Heparinisierung

Hinsichtlich der Heparintherapie wurde in den Jahren 1998 - 2004 wie folgt vorgegangen: 4 Patienten bekamen Heparin in PTT-wirksamer Dosierung. Nach der Zulassung der rt-PA in den

USA 2001 und der Publikation der Richtlinien zur Behandlung des Schlaganfalls bekamen die Patienten in den ersten 24 h nach der Lyse 10.000 IE Heparin i.v., 27 Patienten wurden nach 24 Stunden vollheparinisiert. Nach der Zulassung der rt-PA in Europa und Publikation der neuen Richtlinien wurde keine PTT-wirksame Heparinisierung in den ersten 24 h durchgeführt. Außerdem wurden keine Thrombozytenaggregationshemmer in den ersten 24 h nach Lysetherapie und unter der PTT-wirksamen Heparinisierung gegeben.

Antiödemprophylaxe

Mit Beginn der Lysetherapie wurde parallel eine Hirnödemprouphylaxe mit Mannit nach folgendem Schema durchgeführt: Mannit 20% in den ersten 3 Tagen 0,25 - 0,5 g/kg KG alle 4 - 6 Stunden.

Sekundärprophylaxe (Tab. 8)

- Frühe Rezidivprophylaxe mit Heparin bei folgenden Indikationen: kardiale Embolie, symptomatische intra- und extrakranielle Stenosen, ggf. 24 h nach Lyse
- Thrombozytenaggregationshemmer ASS:
bei fehlender Indikation zur therapeutischen Heparinisierung
- Clopidogrel: bei Kontraindikationen für ASS und Therapieversagern oder Unverträglichkeiten unter der Therapie mit ASS. Primäre Therapie mit Clopidogrel bei gleichzeitigem Vorliegen einer KHK, einer pAVK oder eines Diabetes mellitus sowie bei Vorhofflimmern und Kontraindikationen zur Marcumartherapie (vgl. Schlier, 2004).

2.8. Statistische Tests

2.8.1. t-Test

Bei dem t-Test handelt es sich um einen Vergleich von Mittelwerten. Es werden immer 2 Stichproben miteinander verglichen. Voraussetzungen für die Anwendung eines t-Tests sind die Normalverteilung beider Stichproben und keine signifikante Unterscheidung der Varianzen innerhalb der Gruppen. Ausgangspunkt für den t-Test ist die Festlegung eines bestimmten Vertrauens- oder Konfidenzintervalls (KI). Für unseren Test wählten wir eine statistische Sicherheit von 95%. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt hiernach 5% (Alpha-Fehler, α). Die Hypothese, dass zwei Kollektive hinsichtlich eines Merkmals oder mehrerer Merkmale übereinstimmen, wird Nullhypothese genannt. Es wird angenommen, dass die wirkliche Differenz Null ist und eine gefundene nur auf einer zufälligen Abweichung beruht.

Mit Hilfe des t-Tests wollten wir 2 Stichproben, also das Kollektiv der Lysepatienten und das Kollektiv der Kontrollpatienten, hinsichtlich der Mittelwerte der Genesungsindizes vergleichen.

2.8.2. χ^2 -Test

Durch den χ^2 -Homogenitätstest kann festgestellt werden, ob empirische Verteilungen kategorialer Variablen gleich sind oder nicht.

Die H_0 Hypothese lautete: Die Ergebnisse von Lysegruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht. Für unseren Test wählten wir ein Signifikanzniveau von 0,05.

Anhand der Tabelle 4 wird die Durchführung des Tests am Beispiel des Barthel-Index gezeigt.

	BI 95 - 100	BI < 95	Summe
Lysegruppe	18 (a)	35 (b)	53 (a+b)
Kontrollgruppe	11 (c)	42 (d)	53 (c+d)
Summe	29 (a+c)	77 (b+d)	212 (a+b+c+d)

Tab. 4: Vierfeldertafel - χ^2 Test am Beispiel des Barthel-Index

$$X^2 = \frac{(axd - bxc)^2 \cdot n}{((a + c) \cdot (b + d) \cdot (a + b) \cdot (c + d))}$$

Das Resultat wurde mit dem dazugehörigen kritischen Wert von $\chi^2 = 3,8414$ verglichen. War der ausgerechnete Wert größer als 3,8414, konnte die H_0 Hypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 verworfen werden.

2.8.3. Korrelationsanalysen

Bei der Berechnung einer Korrelation wird vorausgesetzt, dass die Variablen intervallskaliert und normalverteilt sind sowie in linearer Abhängigkeit stehen.

Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten lässt sich feststellen, ob es eine Beziehung zwischen zwei Merkmalen gibt. Der Korrelationskoeffizient gibt die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen an. Der Koeffizient r kann zwischen 1 und -1 liegen. Ist r negativ, bedeutet dies einen gegenläufigen Zusammenhang. Der Betrag nahe 1 oder -1 bedeutet einen starken und der Betrag nahe 0 keinen oder einen schwachen Zusammenhang.

Es gelten folgende Abstufungen für die Größe des Betrags:

Wert bis 0,2 sehr geringe Korrelation

Wert bis 0,5 geringe Korrelation

Wert bis 0,7 mittlere Korrelation

Wert bis 0,9 hohe Korrelation

Wert über 0,9 sehr hohe Korrelation

(vgl. Lütter, 2000).

3. Ausgangsdaten der Patientenkollektive

3.5. Patientenkollektiv der Schlaganfallstation

Die Schlaganfallstation am St. Johannes-Krankenhaus in Troisdorf-Sieglar wurde im Oktober 1996 eröffnet. Zunächst standen 6 intensivstationär ausgestattete Behandlungsplätze mit modularem Monitoring und Beatmungsmöglichkeit zur Verfügung. Im Jahr 1997 wurde die Station um einen Rehabilitationsbereich mit 6 Betten erweitert.

Von Beginn an wurde die intravenöse Lysetherapie mit rt-PA nach dem Protokoll der NINDS-Studie in einem Zeitfenster von 3 Stunden angeboten.

Gleichzeitig wurden Qualitätssicherungsmaßnahmen eingeleitet und in einer Datenbank umfangreiche Parameter zum Therapieverlauf mit Erfassung von ADL-Scores (Rankin-Scale, Barthel-Index) und neurologischen Scores (NIHSS, ESS, SSS) erfasst und ausgewertet.

Aus dieser Statistik können folgende Fakten entnommen werden (Abb. 2):

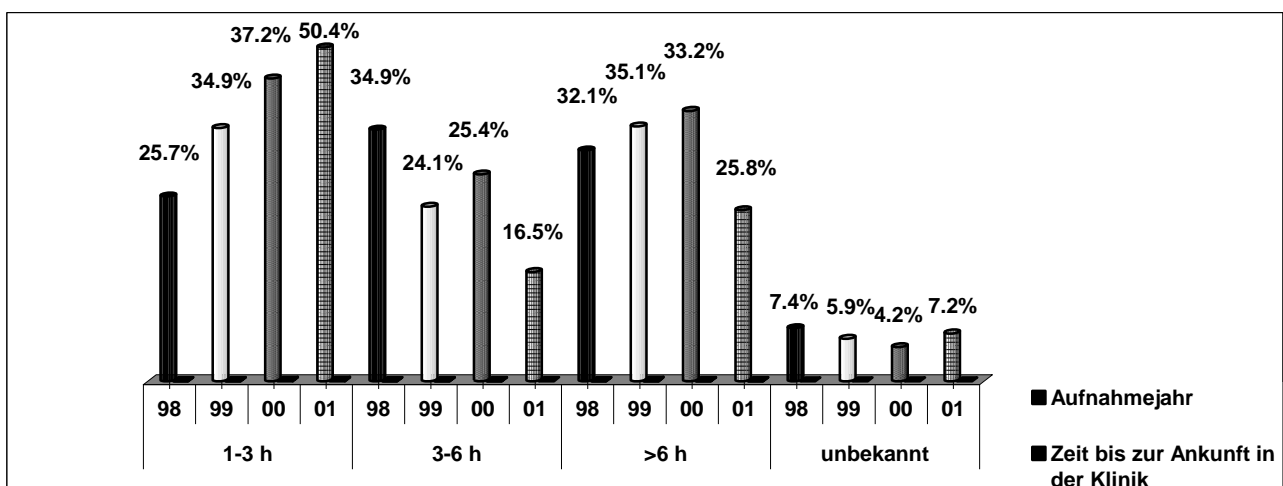


Abb. 2: Zeitintervall von Symptomauftritt bis Eintreffen der Patienten im Krankenhaus in den Jahren 1998 bis 2001

Abbildung 2 beschreibt die prozentuale Verteilung der stationär aufgenommenen Patienten nach verschiedenen Einlieferungszeiten (Zeitintervall von Symptomauftritt bis Eintreffen im Krankenhaus) in den Jahren 1998 bis 2001.

Wie Abb. 2 zeigt, ist der Anteil der Patienten, die innerhalb des 3 Std. Fensters im Krankenhaus stationär aufgenommen wurden, von 25,7% im Jahre 1998 bis auf 50,4% im Jahre 2001 gestiegen. Das korreliert mit der Anzahl der Patienten, die lysiert werden konnten. Dabei hat sich die Anzahl der aufgenommenen Patienten in diesem Zeitraum nicht wesentlich verändert: so wurden in diesen Jahren zwischen 580 und 677 Patienten jährlich aufgenommen (Tab. 5).

Aufnahmejahr	n
98	660
99	580
00	677
01	649
02	634
03	630

Tab. 5: Übersicht über die Anzahl der aufgenommenen Patienten auf der Schlaganfallstation in den Jahren 1998–2003

Es konnten 1,38% der auf der Schlaganfallstation (SAS) aufgenommenen Patienten lysiert werden. Dies hat folgende Gründe:

Es wurden 1.115 Patienten mit Ischämie der Hirnarterien im oben genannten Zeitraum aufgenommen. Von diesen Patienten befanden sich nur 332 in dem für die Lysetherapie notwendigen 3-Stundenfenster. Davon wurden 29 Patienten in den Jahren 1998 - 2001 lysiert. 229 Patienten konnten wegen unterschiedlicher Kontraindikationen keine rt-PA Lyse erhalten.

3.6. Patientenkollektiv der Lysegruppe

3.6.1. Auswahlkriterien der Patienten

In unserer retrospektiven monozentrischen Studie wurden alle 53 Patienten untersucht, die eine Lysetherapie in den Jahren 1997 - 2003 auf der Schlaganfallstation des St. Johannes Krankenhauses erhalten haben. Die Anzahl der pro Jahr mit einer Lysetherapie behandelten Patienten hat sich von 1997 bis 2003 verdoppelt (Abb. 3).

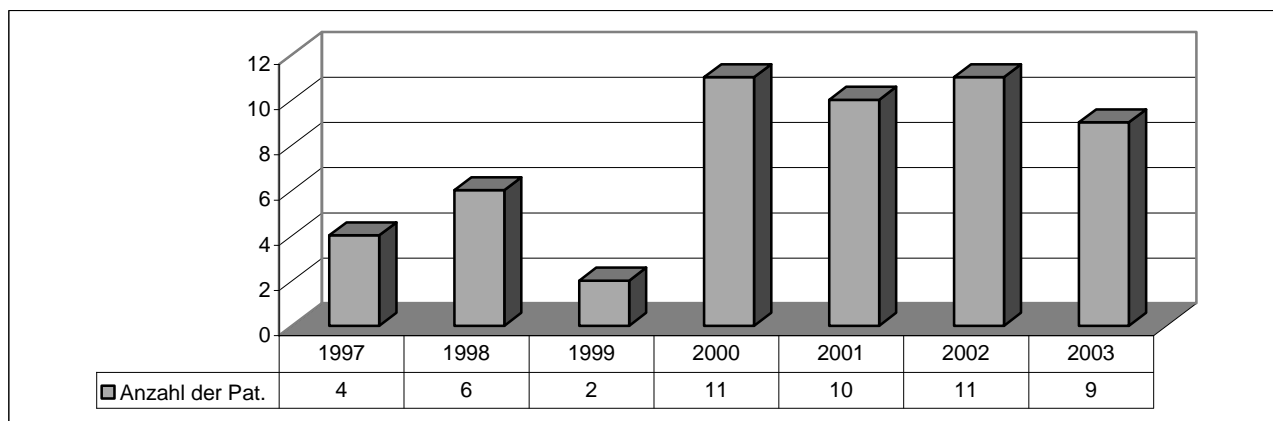


Abb. 3: Anzahl der Lysepatienten auf der Schlaganfallstation in den Jahren 1997 – 2003

Als Indikation für die Lysetherapie wurden folgende Kriterien festgelegt:

- klinischer Nachweis eines Mediainsultes, wobei der direkte Nachweis eines Verschlusses der A. cerebri media nicht erforderlich war
- maximal 3 Stunden andauernde Symptomatik bis zum Therapiebeginn
- mittelschweres bis schweres, funktionell bedeutsames, persistierendes, neurologisches Defizit, u.a. motorische u./o. sensorische Aphasien
- in der Computertomographie kein Nachweis einer Blutung und keine Insultfrühzeichen in mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums (Hypodensität, Raumforderungszeichen oder verwaschene Mark-Rindengrenze)

Kontraindikationen für die rt-PA Lysetherapie waren:

- überschrittenes Zeitfenster von 3 Stunden seit Symptombeginn oder unbekanntes Zeitfenster
- pathologischer CCT-Befund (s.o.)
- nur geringe neurologische Symptomatik (z.B. Parese Kraftgrad IV)
- schwerste neurologische Symptomatik mit Bewusstseinstörung oder Paralyse (hier aber in Einzelfällen auch Ausnahmen möglich)
- erhebliche Besserung der neurologischen Symptomatik vor Beginn der Lyse
- Z.n. ischämischem oder hämorrhagischem Insult in den letzten 3 Monaten
- Z.n. intrakranieller Blutung
- therapieresistente arterielle Hypertonie (aktuell RR systolisch >180 mmHg, RR diastolisch >110 mm Hg nach Einleitung einer antihypertensiven Therapie)
- bestehende Antikoagulation (auch Heparintherapie in therapeutischer Dosierung)
- regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. anderen Thrombozytenaggregationshemmern (Ausnahmen möglich)
- Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls
- biologisches Alter über 80 Jahre
- allgemeine Kontraindikationen der Lysetherapie wie: bakterielle Endokarditis, Perikarditis, akute Pankreatitis, nachgewiesene ulzerative Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes innerhalb der vergangenen 3 Monate, Ösophagusvarizen, arterielle

Aneurysmata, schwere Lebererkrankungen, schwere OPs, kurz zurückliegende (weniger als 10 Tage) externe Herzmassage, hämorrhagische Retinopathie, z.B. bei Diabetes

- fehlende Einverständniserklärung .

3.6.2. Patientengut der Lysegruppe

Insgesamt wurden 25 weibliche und 28 männliche Patienten untersucht, die eine i.v. rt-PA-Lysetherapie erhalten haben.

Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 65,5 Jahren, was in etwa mit den Altersdurchschnitten der Lysepatienten in der ECASS Studie (65 Jahre) und der Kölner Studie (Heiß, 1998) übereinstimmt. Die meisten Patienten waren zwischen 60 und 79 Jahren alt. Die Anzahl der über 80-jährigen betrug 8 (Abb. 4).

Nach der Auswertung der Patientendaten der Lysegruppe haben wir festgestellt, dass die Lysepatienten eine deutlich schlechtere neurologische Ausgangssituation hatten als das Gesamtkollektiv der auf der Schlaganfallstation aufgenommenen Patienten. Als Kriterium nahmen wir den NIHSS. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Schlaganfallstation (36,9% der Patienten mit einem schweren neurologischen Defizit) betrug der Anteil schwer erkrankter Patienten in der Lysegruppe 88,7% (Tab. 6).

Schweregrad nach NIHSS	Lysegruppe: Anteil der Pat. in %	Gesamtkollektiv: Anteil der Pat. in %
0 – 1 Punkte (geringes neurologisches Defizit)	1,9	13,7
2 – 8 Punkte (mittelschweres neurologisches Defizit)	9,4	49,4
9 – 42 Punkte (schweres neurologisches Defizit)	88,7	36,9

Tab. 6: Schweregrad des neurologischen Defizites der Lysepatienten bei der Aufnahme

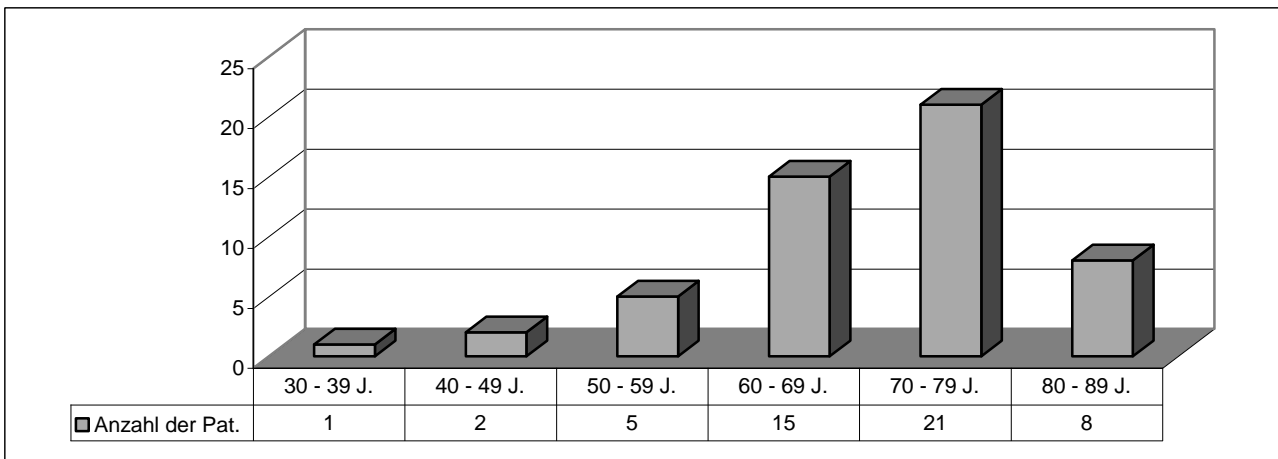


Abb. 4: Altersgruppen der Lysepatienten

Durch Anamnese und anhand der Laborwerte wurden die Risikofaktoren der Schlaganfallpatienten ermittelt. Ein großer Teil der Patienten litt an arterieller Hypertonie. Der zweithäufigste Risikofaktor war der Nikotinabusus. Bei einigen Patienten wurden mehrere Risikofaktoren festgestellt. Die Verteilung der Risikofaktoren wird in Abb. 5 dargestellt:

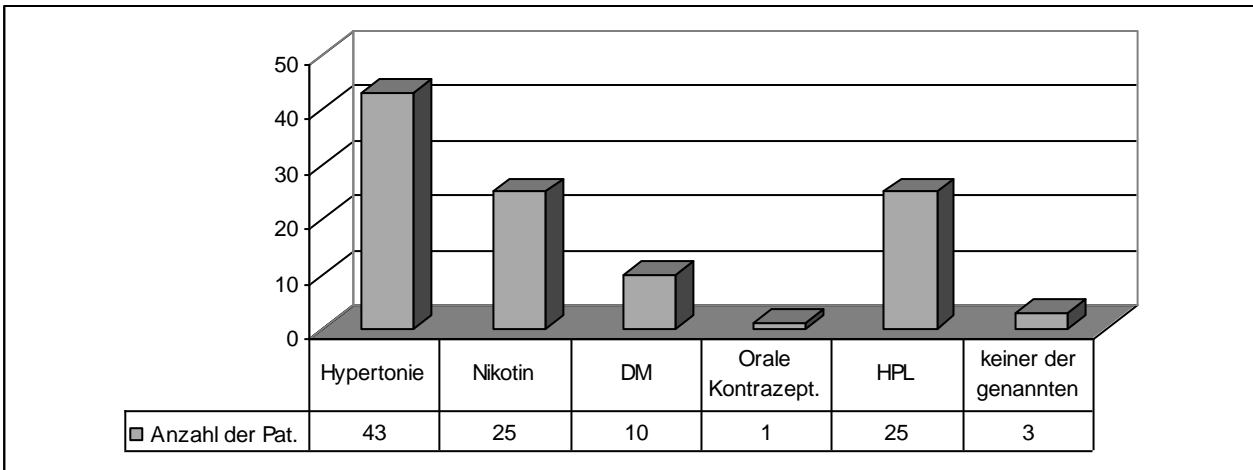


Abb. 5: Risikofaktoren der Lysepatienten

Die meisten Patienten wiesen eine oder mehrere kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen auf. KHK und absolute Arrhythmie gehörten dabei zu den häufigsten Diagnosen (Abb. 6). 6 Patienten haben bereits in der Vorgeschichte einen klinisch relevanten ischämischen Insult erlitten. Bei 27 Patienten wurden Zeichen einer zurückliegenden zerebralen Ischämie in dem Aufnahme-CCT festgestellt. (Tab. 7 a).

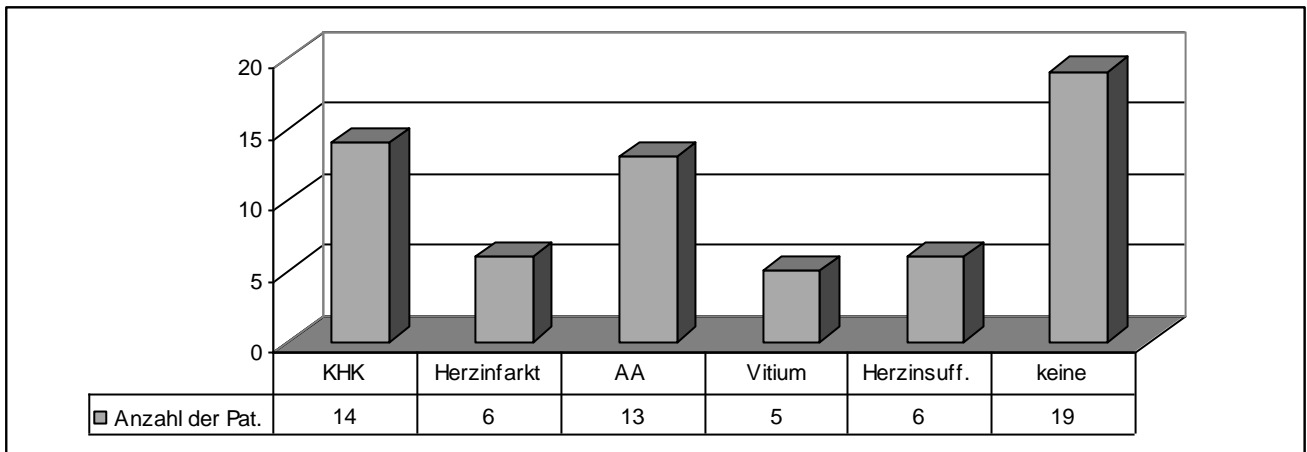


Abb. 6: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen der Lysepatienten

Es wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Bei allen Patienten der Lysegruppe bestand eine Hemiparese. 75% der lysierten Patienten wiesen eine Aphasie auf (Tab. 6).

Symptomatik	n	(%)
Bewusstseinstörungen	15	28
Hemihypästhesie	27	51
Hemiparese	53	100
Aphasie	40	75
Hemianopsie	3	5
Neglect	11	21
Amaurosis fugax	1	2
Epileptischer Anfall	1	2
Koordinationsstörungen	26	49
Hirnnervenausfall	24	45

Tab. 6: Klinische Symptome der Lysepatienten bei Aufnahme

3.6.3. Diagnostische Maßnahmen

Bei allen Patienten mit Schlaganfall - unabhängig vom Ziel, eine Lyse durchführen zu wollen - wurde die Diagnostik nach der Aufnahme so rasch abgeschlossen, dass die Lysetherapie innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn begonnen werden konnte. Die durchschnittliche Zeit zwischen Symptombeginn und Lysetherapie (onset to needle: OTN) betrug 119 Minuten. Nach der Aufnahme wurden die Patienten im Durchschnitt innerhalb von 57 Minuten lysiert (door to needle time: DTN). Innerhalb dieser Zeit wurden folgende diagnostische Maßnahmen durchgeführt:

- Computertomographie (Ergebnisse Tab. 7 a, b und c)
- EKG: Bei 17 Patienten wurde absolute Arrhythmie diagnostiziert
- Röntgen Thorax

- Duplex hirnersorgender Arterien: Bei 64% der Lysepatienten beobachtete man Plaques in den hirnersorgenden Arterien. Ein ACI Verschluss wurde bei 7 Patienten der Lysegruppe festgestellt (Abb. 7)
- Bei der Echokardiographie wurde in 6 Fällen ein Thrombus nachgewiesen (Abb. 8)
Bei einigen Patienten wurden eine duplexsonographische Darstellung der hirnersorgenden Arterien und eine Echokardiographie nach der Lysetherapie durchgeführt, um die Zeit bis zur Lyse so gering wie möglich zu halten

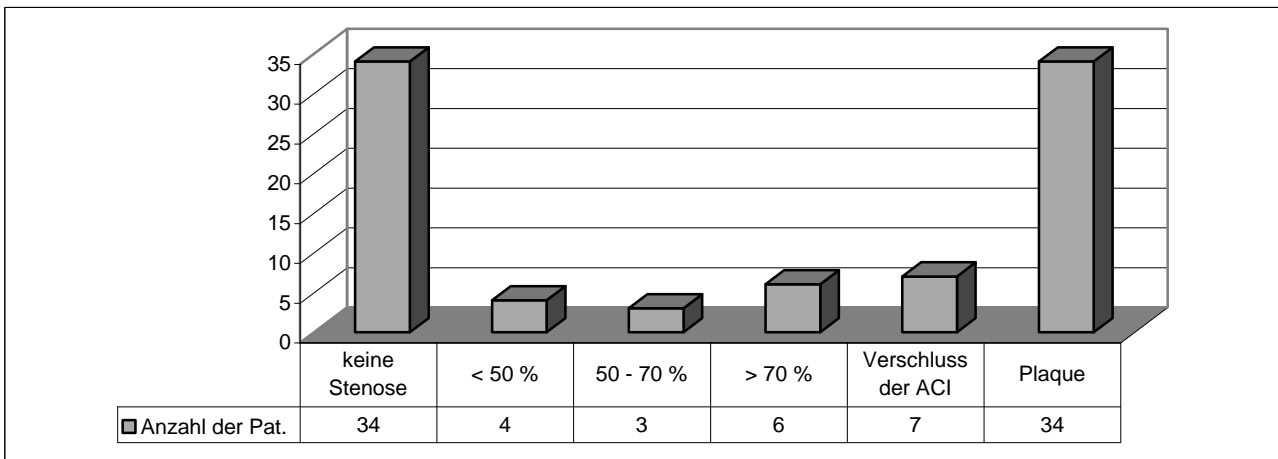


Abb. 7: Duplexbefunde der Lysepatienten hinsichtlich des Stenosegrades der hirnersorgenden Arterien

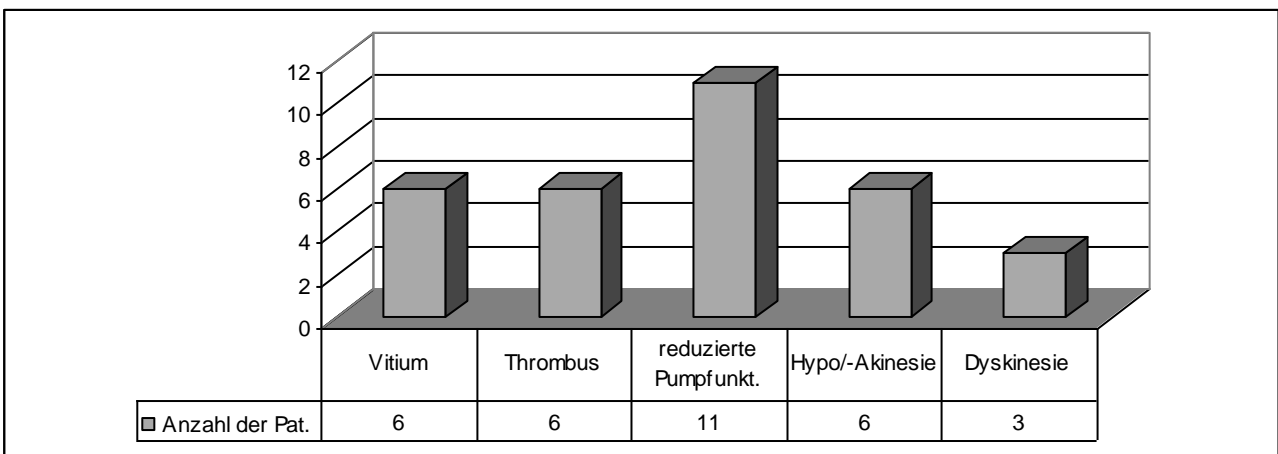


Abb. 8: Echokardiographie-Befunde der Lysepatienten

In den Tabellen 7 a - c werden die CCT Befunde der Lysepatienten dargestellt.

Tab. 7 a zeigt, dass bei 26 Patienten ein alter Infarkt im CCT festgestellt wurde. Tab. 7 b ist zu entnehmen, dass bei 27 Patienten bereits im Aufnahme-CCT Frühzeichen der Ischämie gesehen wurden.

Wie in der Tab. 7 c dokumentiert, betrafen die meisten Hirninfarkte die A. cerebri media. In 50 Fällen kam es trotz Lysetherapie zur Demarkierung des Infarktes. In drei Fällen kam es nicht zu einem Infarkt. Ob die Lysetherapie eine Infarktdemarkierung verhinderte, konnte nicht festgestellt werden. Bei zwei Patienten wurde eine Hirnblutung diagnostiziert.

		n
Infarktseite	rechts	7
	links	9
	beidseits	10
Infarktart	lacunär	13
	territorial	11
	beides	1
Lokalisation	ACM	21
	ACM+ACP	1
	ACP	1
	AV	3

Tab. 7a: Infarktart und -lokalisierung alter Infarkte bei den Patienten der Lysegruppe

Art der Befunde		n
Frühzeichen		27
Keine Infarktfrühzeichen		26
dens artery sign		8
keine Raumforderung		24
Raumforderung	gering	7
	mäßig	7
	deutlich	0
	deutlich, mit Mittellinienverlagerung	0
Großhirnatrophie		15

Tab. 7 b: Befunde in den vor der Lysetherapie durgeführten CCTs (CCT 1)

		n
keine Demarkierung		3
Demarkierung		50 (davon 8 Frühzeichen im CCT 2)
Hirnseite	rechts	26
	links	22
	beidseits	2
Infarktart	lakunär	0
	territorial	50
Lokalisation	ACM	45
	ACM + ACA	2
	ACM + ACA + ACP	1
	ACM + AV	1
	AV	1
Größe des Infarkts	Inkompletter ACM-Infarkt	44
	Infarkt des kompl.Versorgungsgebiets der ACM ohne Mittellinienverlagerung	3
	Infarkt des kompl.Versorgungsgebiets der ACM mit Mittellinienverlagerung	4
Einblutung		2
Hämorrhagische Imbibierung		5 (davon 1 mit Einblutung)
dens artery sign		8
keine Raumforderung		5
Raumforderung (visuelle Schätzung)	gering	10
	mäßig	27
	deutlich	5
	deutlich, Mittellinienverlagerung	6

Tab 7 c: Befunde der nach der Lysetherapie durchgeführten CCTs (CCT 2) mit den wichtigsten Anhaltspunkten zur Beurteilung des Infarktschweregrades

Alle Patienten der Lysegruppe erhielten mindestens 2 CCTs. Sie sollten Aufschluss über Lokalisation, Größe, Einblutungen und in etwa über den Verlauf des Hirninfarktes geben.

Therapieart	n
ASS 300mg	18
ASS 100 mg	1
ASS 300 mg + Heparin s.c.15000IE/d	12
ASS 100 mg + Heparin s.c.15000IE/d	1
Heparin s.c.15000IE	2
Clexane	4
Marcumar	5
Clopidogrel 75mg	4
keine Therapie (Patienten verstorben oder eingeblutet)	5
unbekannt	1

Tab. 8 Sekundärprophylaxe der Lysepatienten (Therapiestandpunkt bei der Entlassung)

3.7. Patientenkollektiv der Kontrollgruppe

3.7.1. Auswahlkriterien der Kontrollgruppe

Aus dem Gesamtkollektiv der Schlaganfallstation haben wir eine Gruppe von Patienten ausgewählt, die eine möglichst ähnliche neurologische Ausgangssituation hatte wie die Lysegruppe.

Den Aufnahme-NIHSS Median der Lysegruppe von 16 und den Altersmedian von 68 Jahren nahmen wir als Ausgangskriterium für die Bildung der Kontrollgruppe (Tab. 9). Im Vergleich zu den anderen Studien (ECASS-I: Altersmedian 65 Jahre, NIHSS Median 13; NINDS: Altersmedian 63 Jahre, NIHSS Median 14; Kölner Studie NIHSS Median 14) sind Lysepatienten der Schlaganfallstation in Sieglar älter und haben ein schwereres neurologisches Ausgangsdefizit.

	Alter der Patienten		Schweregrad des Defizits (NIHSS)	
	Lysegruppe (n=53)	Kontrollgruppe (n=53)	Lysegruppe (n=53)	Kontrollgruppe (n=53)
Mittelwert	66,51	65,26	16,30	16,09
Standardabweichung	1,55	1,86	0,95	1,14
Median	68	68	16	16
Konfidenzniveau (95,0%)	3,10	3,74	1,90	2,29

Tab. 9 Populationskenngrößen Lysegruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich des Alters und des Schweregrades des Defizits

Als weiteres Einschlusskriterium nahmen wir die Zeit vom Symptomanfang bis zur stationären Aufnahme im Krankenhaus. Sie sollte 3 Stunden nicht überschreiten. Dieses Zeitfenster betrug bei der Kontrollgruppe im Durchschnitt 1,4 Stunden.

Wir wählten für die Kontrollgruppe diejenigen Patienten aus, die aufgrund einer Kontraindikation nicht lysiert wurden. In Tab. 10 werden die individuellen Ausschlusskriterien für die Lysetherapie dargestellt. In 20 Fällen wurde wegen einer geringen oder sehr schweren Symptomatik bei Aufnahme von der Lysetherapie abgesehen. In 6 Fällen konnten die Patienten wegen einer globalen Aphasie nicht aufgeklärt werden, so dass das Einverständnis als Voraussetzung der Lyse nicht gewonnen werden konnte.

Art der Kontraindikation	Anzahl der Patienten mit der Kontraindikation
Zahnwurzelbehandlung vor 3 Wochen	1
ACI-Verschluss	4
therapieresistente Hypertonie	4
Malignom	2
epileptischer Anfall zu Beginn der neurologischen Symptomatik	2
keine Aufklärung möglich bei globaler Aphasie	6
unklarer CCT Befund re frontotemporal	1
Fehlentscheidung (retrospektive Bewertung)	2
fehlendes Einverständnis	2
weniger als drei Monate zurückliegender Insult	2
effektive Antikoagulation in der Vormedikation	2
Ulcus ventriculi	2
Abrasio vor 14 Tagen	1
geringe neurologische Symptomatik	7
schwerste neurologische Symptomatik	6
spontane Besserung der Symptomatik	7
biologischer Alter > 80 Jahre	2

Tab. 10: Individuelle Ausschlusskriterien für die Lysetherapie in der Kontrollgruppe

Alle Patienten der Kontrollgruppe wurden in den Jahren 1998 - 2002 auf die Schlaganfallstation aufgenommen (Abb.9).

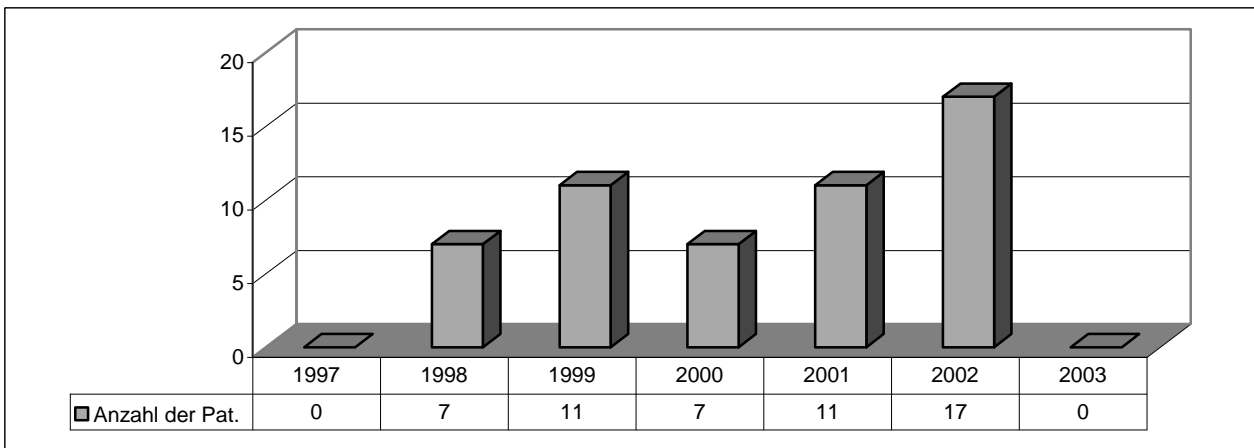


Abb. 9: Die Anzahl der aufgenommenen Patienten der Kontrollgruppe in den Jahren 1997 – 2003

Die Kontrollgruppe bestand aus 24 weiblichen und 29 männlichen Patienten. Die meisten Patienten waren zwischen 60 und 79 Jahre alt. Bei 7 Patienten betrug das Alter mehr als 80 Jahre. Der Altersdurchschnitt lag, wie bei der Lysegruppe, bei 65,5 Jahren (Abb. 10).

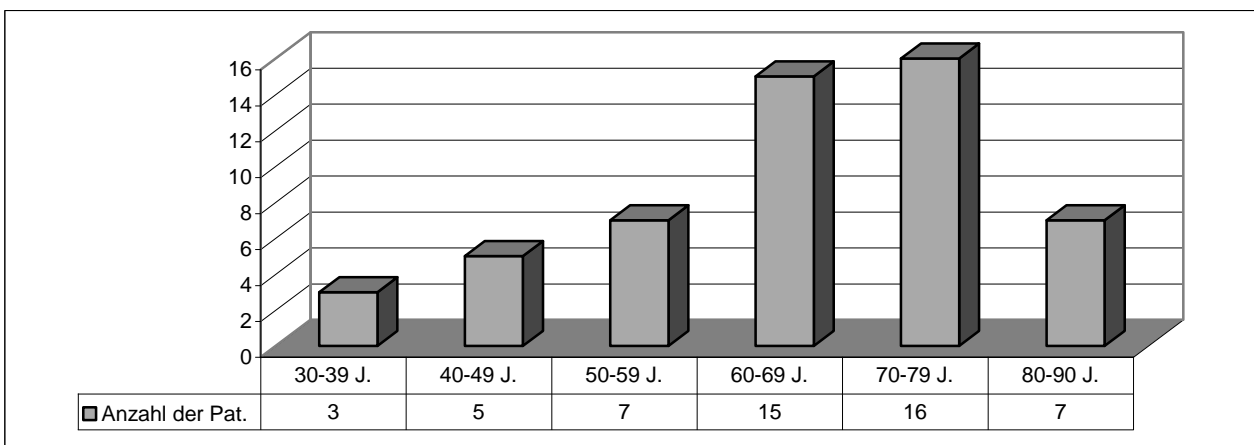


Abb.10: Altersverteilung der Patienten der Kontrollgruppe

Auch bei den Patienten der Kontrollgruppe wurden die Risikofaktoren ermittelt. Hier war die Hypertonie, wie bei den Patienten der Lysegruppe, der häufigste Risikofaktor (Abb. 11):

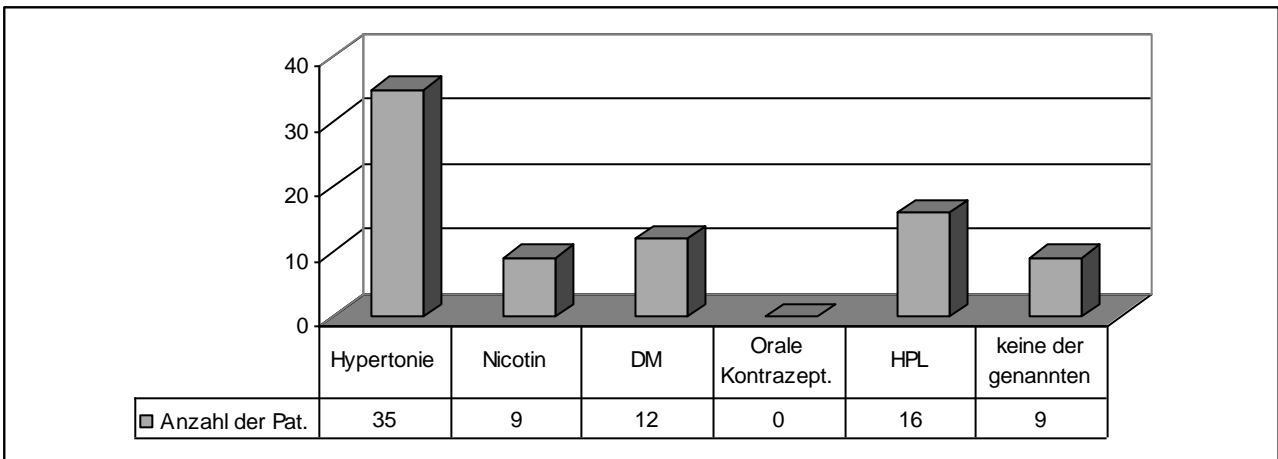


Abb. 11: Risikofaktoren in der Kontrollgruppe

Zudem wurden kardio- und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen erfasst. Auch hier stellten wir fest, dass bei jeweils ca. 1/3 der Patienten eine KHK bzw. eine absolute Arrhythmie bekannt war. (Abb. 12). 12 Patienten gaben einen ischämischen Infarkt und zwei Patienten eine TIA in ihrer Vorgeschichte an. Bei 25 Patienten wurden Ischämiezeichen im Aufnahme-CCT festgestellt (Tab. 7 b).

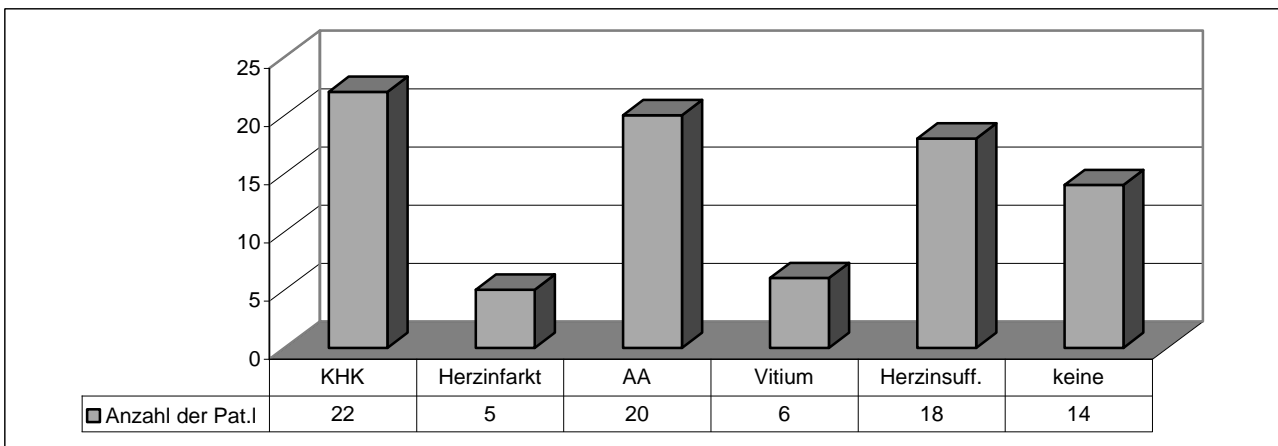


Abb. 12: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen in der Kontrollgruppe

Bei den Patienten der Kontrollgruppe führten folgende Symptome zur Aufnahme: 51 Patienten hatten bei Aufnahme eine Hemiparese. Zu den weiteren häufigen Symptomen gehörten die Hemihypästhesie, die Aphasie und Bewusstseinstörungen. Zwei Patienten erlitten einen epileptischen Anfall (Tab. 11).

Symptomatik	n	(%)
Bewusstseinstörungen	31	58
Hemihypästhesie	26	49
Hemiparese	51	96
Aphasie	41	77
Hemianopsie	6	11
Neglect	16	30
Amaurosis fugax	0	0
Epileptischer Anfall	2	4
Koordinationsstörungen	31	58
Hirnnervenausfall	37	3

Tab. 11: Klinische Symptomatik bei Patienten der Kontrollgruppe bei der Aufnahme

3.7.2. Diagnostische Maßnahmen

Es wurden die gleichen diagnostischen Maßnahmen wie bei den Lysepatienten durchgeführt (s.o.).

Bei 20 Patienten wurde im EKG eine absolute Arrhythmie diagnostiziert.

In den hirnersorgenden Arterien von 34 Patienten wurden Plaques nachgewiesen (Duplex). Bei 9 Patienten war die ACI und bei zwei die ACE verschlossen (Abb. 13).

Bei der Echokardiographie wurde in 3 Fällen ein Thrombus nachgewiesen (Abb. 14).

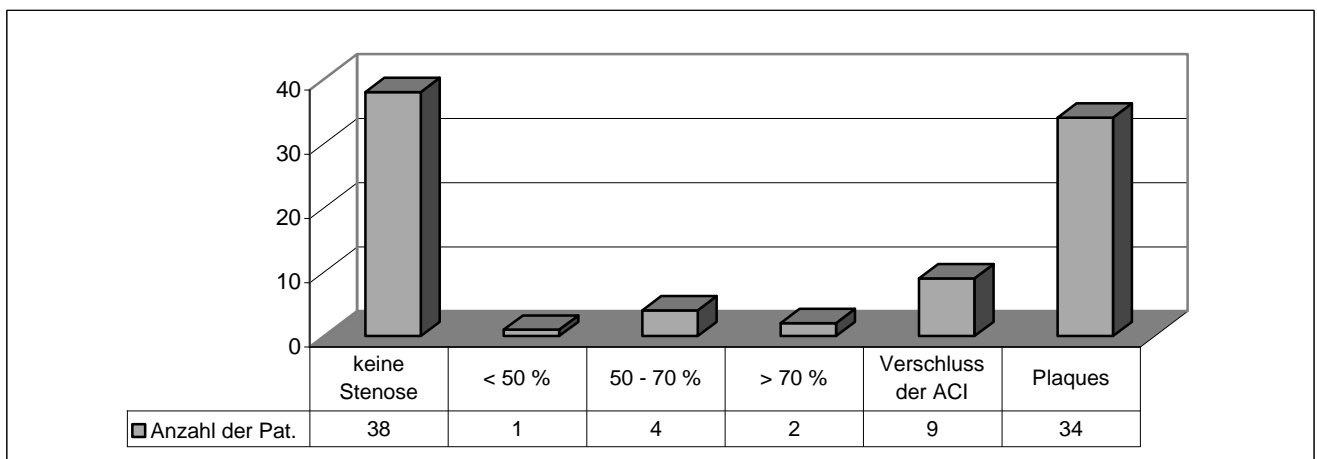


Abb. 13: Duplexbefunde der hirnersorgenden Arterien der Patienten der Kontrollgruppe

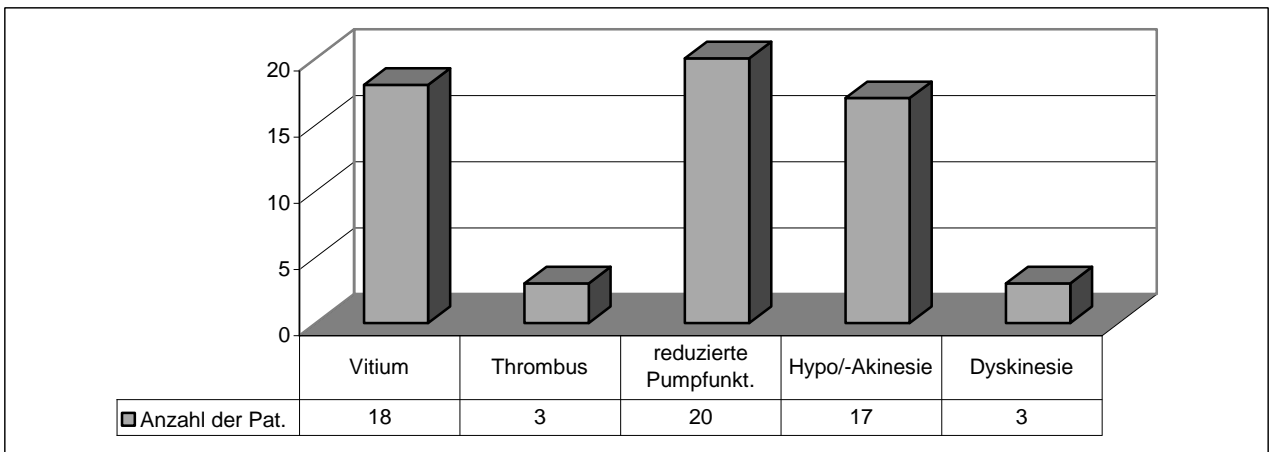


Abb.14: Auswertung der Echokardiographie-Befunde der Patienten der Kontrollgruppe

In den Tabellen 12 (a, b, c) werden CCT Befunde der Kontrollgruppe dargestellt. Die Tabelle 13 a zeigt, dass bei 25 Patienten ein alter Infarkt im CCT festgestellt wurde. Im Aufnahme-CCT konnten bei 13 Patienten Frühzeichen der Ischämie nachgewiesen werden (Tab. 12 b). Ähnlich wie bei den Lysegruppepatienten betrafen die meisten Hirninfarkte das Versorgungsgebiet der ACM. In drei Fällen kam es zu keiner Infarktdemarkierung. Bei 7 Patienten wurde eine Hirnmassenblutung diagnostiziert (Tab. 12 c).

		n
Hirnseite	rechts	9
	links	9
	beidseits	7
Infarkt	lacunär	13
	territorial	9
	Grenzzoneninfarkt	1
Lokalisation	ACM	18
	ACM+ACP	1
	ACP	1
	AV	2

Tab 12 a: Infarktart und Lokalisation der alten Infarkte bei den Patienten der Kontrollgruppe

		n
Frühzeichen		13
keine Infarktfrühzeichen		40
dens artery sign		2
keine Raumforderung		34
Raumforderung	gering	1
	mäßig	0
	deutlich	0
	deutlich, mit Mittellinienverlagerung	0
Großhirnatrophie		18

Tab 12 b: Befunde der bei der Aufnahme durchgeführten CCTs (CCT 1)

		n
keine Demarkierung		3
Demarkierung		50 (davon 2 mit Frühzeichen im CCT 2)
Hirnseite	rechts	24
	links	27
	beidseits	1
Infarktart	lacunär	0
	territorial	51
Lokalisation	ACM (davon 1 Media + Grenzzoneninfarkt zwischen ACM und ACP)	43
	ACM und ACA	3
	ACM und ACP	1
	ACP	2
	A.vertebralis	1
Größe des Infarkts	ACM Teilinfarkt	43
	ACM komplett + ACA partiell	2
	Infarkt des kompl. Versorgungsgebiets der ACM ohne Mittellinienverlagerung	2
	Infarkt des kompl. Versorgungsgebiets der ACM mit Mittellinienverlagerung	4
Einblutung		7
hämorrhagische Imbibierung		16
dens artery sign		4
keine Raumforderung		19
Raumforderung (visuelle Schätzung)	gering	9
	mäßig	6
	deutlich	10
	deutlich mit Mittellinienverlagerung	9

Tab 12c: Befunde der Kontroll-CCTs (CCT 2) bei der Patienten der Kontrollgruppe

3.7.3. Therapie

Um die Auswirkung der Begleittherapie auf das Outcome der Patienten berücksichtigen zu können, haben wir die Daten der Initialtherapie und der Sekundärprophylaxe aufgenommen (Tab. 13, 14).

Therapieart		n
Heparin	PTT wirksam	15
	nicht PTT wirksam	35
ASS 300 mg		33
Clopidogrel		3
Neuroprotektion		1
Haes 6%		10
Glycerosteril 10%		2

Tab. 13: Initialtherapie (Therapie bei der Aufnahme) der Patienten in der Kontrollgruppe

Therapieart	n
ASS 300 mg	25
ASS 100 mg	0
ASS 300 mg + Heparin s.c. 15000 IE/d	4
ASS 100 mg + Heparin s.c. 15000 IE/d	0
Heparin s.c.15000IE/d	2
Clopidogrel 75 mg	3

Tab. 14: Sekundärprophylaxe der Patienten in der Kontrollgruppe (Therapie bei der Entlassung)

Somit sind beide Gruppen (Lyse- und Kontrollgruppe) miteinander weitgehend vergleichbar.

4. Ergebnisse

4.1. Neurologische Veränderungen im klinischen Krankheitsverlauf

4.1.1. Auswertung der neurologischen Befunde

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die bei der Entlassung ein günstiges Ergebnis in der neurologischen Befunderhebung aufwiesen. Besonders wichtig waren die Änderung der Ausgangspunkte auf den BI- und EBI-Skalen sowie die Änderung der Ausgangswerte in mRS und NIHSS. Außerdem bildeten wir aus allen vieren einen kombinierten Gesamtwert oder Endpunkt (gutes Outcome: $\text{NIHSS} \leq 1$, $\text{BI} \geq 95$; $\text{EBI} \geq 95$; $\text{mRS} \leq 1$). Des Weiteren untersuchten wir die Änderung der klinischen Situation während des Krankenhausaufenthaltes mit Hilfe des Genesungsindex.

Als sekundäre Endpunkte galten die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Mortalitätsrate und die Auswirkung der Lysetherapie auf den Verlauf des Hirninfarktes.

Wie aus den Abb. 15 und 16 zu entnehmen ist, verringerte sich der Anteil der Patienten mit einem schweren Grad der Behinderung (nach BI) nach der Lysetherapie um 49%. Dabei wurden 34% der Patienten ohne oder mit einem geringen Defizit entlassen. 7,5% der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Im Vergleich dazu reduzierte sich der Anteil der Patienten mit einem schweren Grad der Behinderung in der Kontrollgruppe um 37%. 20,8% der Patienten der Kontrollgruppe erreichten 95-100 Barthel-Punkte bei der Entlassung. Auch hier verstarben 7,5% der Patienten.

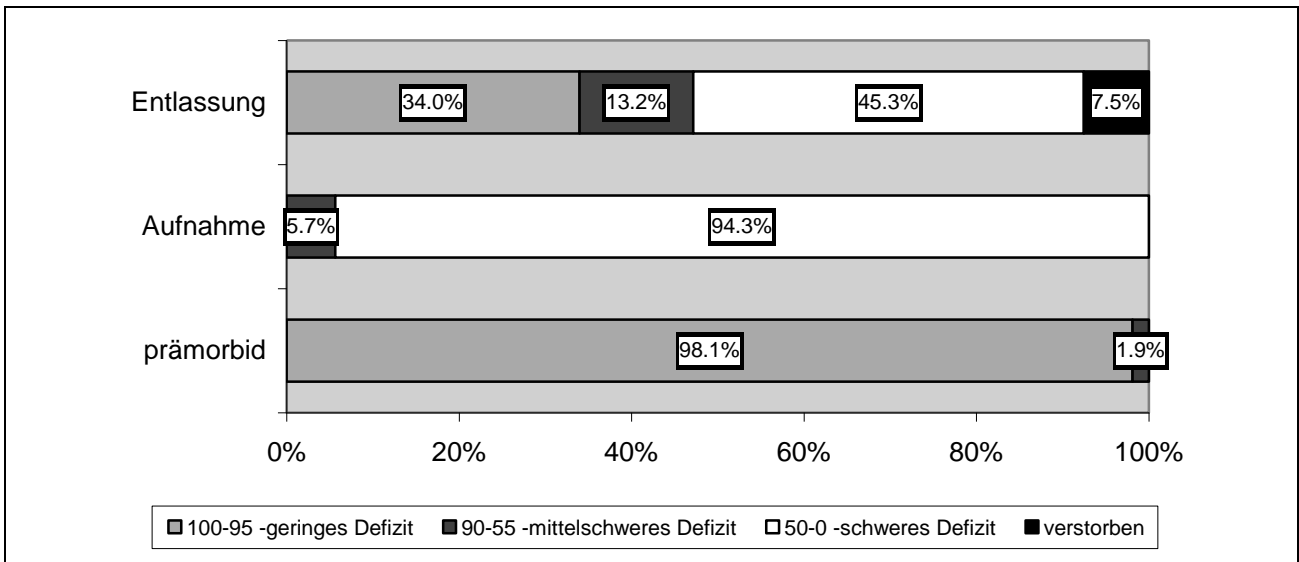


Abb. 15: Zeitzugeordnete prozentuale Verteilung des Barthel-Index der Patienten in der Lysegruppe

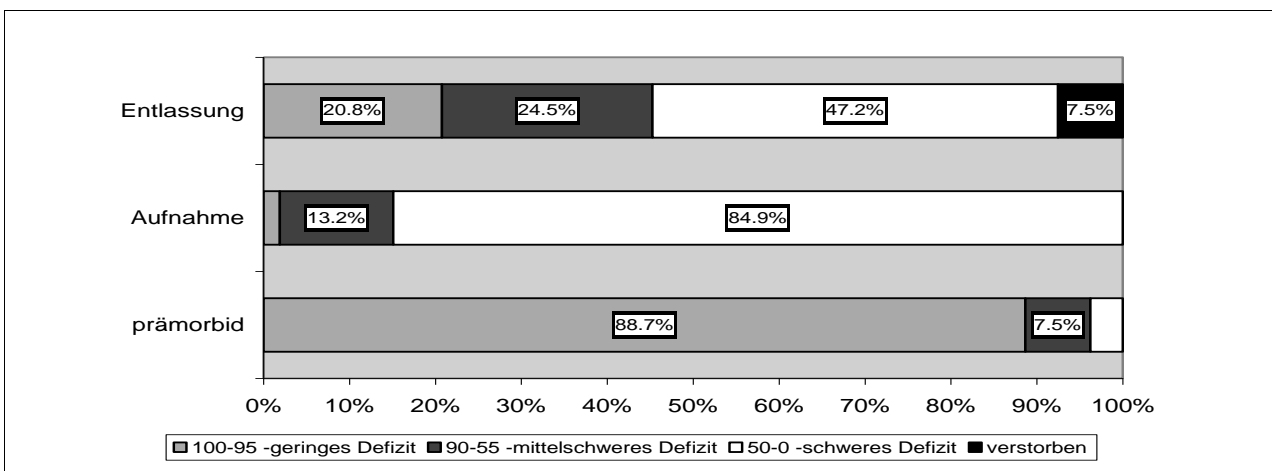


Abb. 16: Zeitzugeordnete prozentuale Verteilung des Barthel-Index der Patienten in der Kontrollgruppe

Hinsichtlich des EBI konnte der Anteil der Patienten mit einem schweren Grad der Behinderung in der Lysegruppe um 66,1% verringert werden, dagegen betrug der Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe nur 40,9% (Abb. 17, 18).

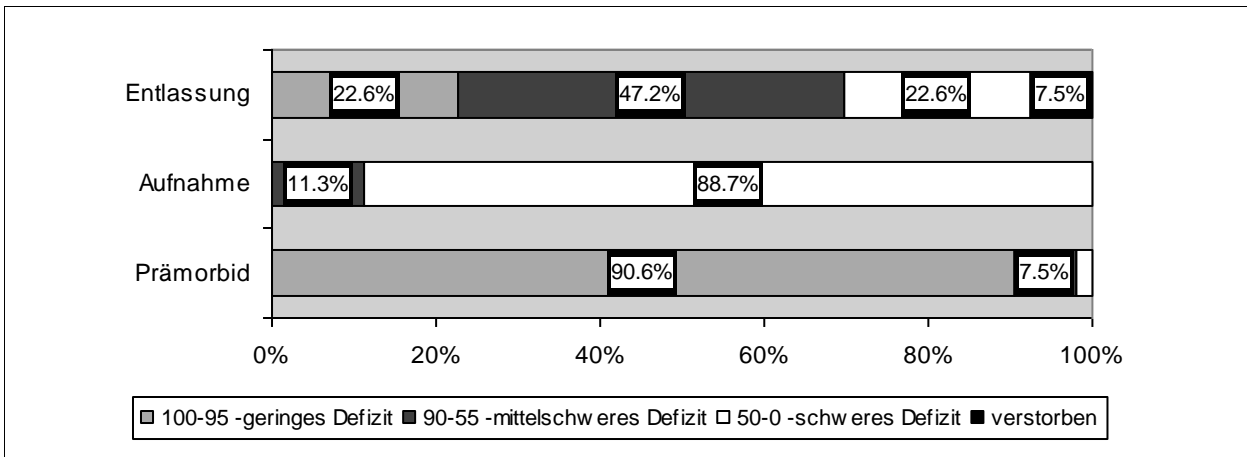


Abb. 17: Zeitzugeordnete prozentuale Verteilung des erweiterten Barthel-Index der Patienten in der Lysegruppe

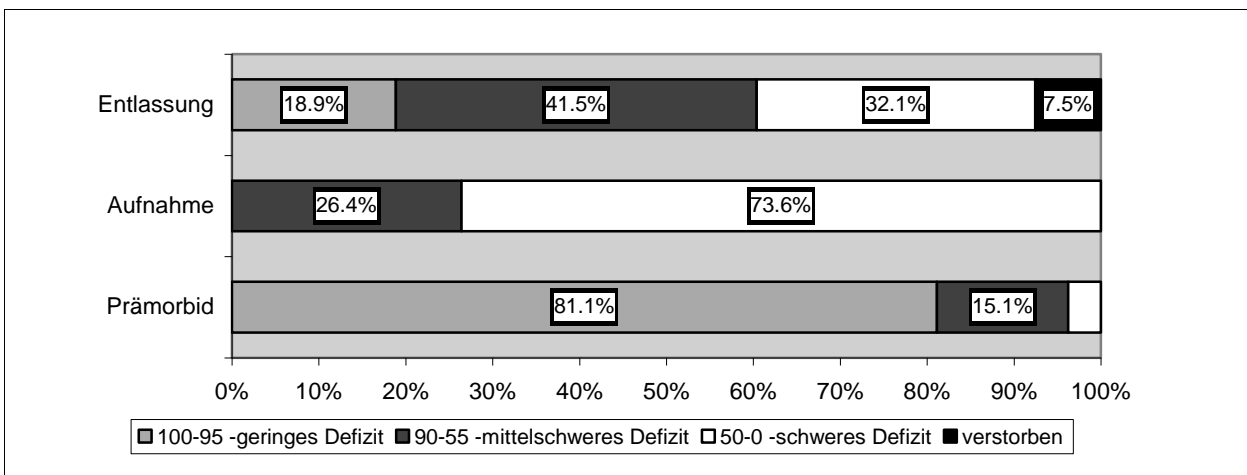


Abb. 18: Zeitzugeordnete prozentuale Verteilung des erweiterten Barthel-Index der Patienten in der Kontrollgruppe

Hinsichtlich der mRS konnte eine Reduktion von Abhängigkeit und Tod während des Aufenthaltes im Krankenhaus (mRS ≤ 4 bei 45,3% in der Lysegruppe vs. 26,5% in der Kontrollgruppe) festgestellt werden. (Abb. 19, 20).

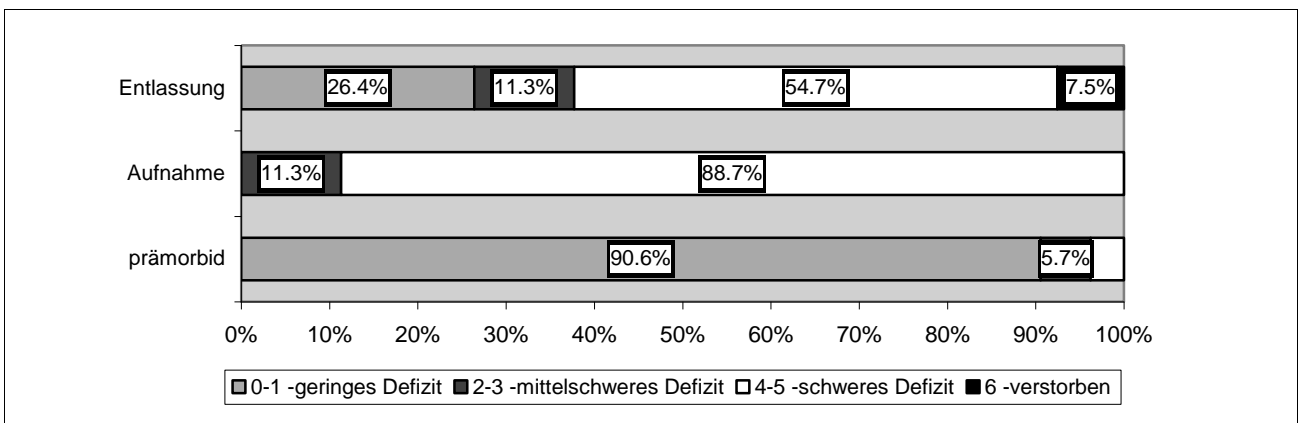


Abb. 19 Zeitzugeordnete prozentuale Verteilung der Rankin Scale der Patienten in der Lysegruppe

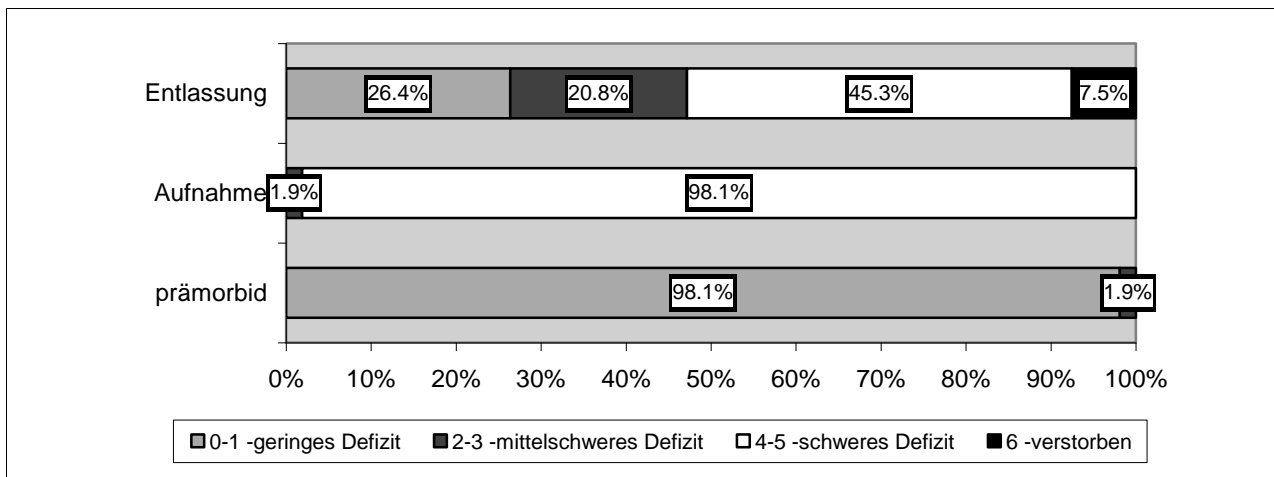


Abb. 20 Zeitzugeordnete prozentuale Verteilung der Rankin Scale der Patienten in der Kontrollgruppe

Aus Abb. 21, 22 entnehmen wir die Reduktion des Patientenanteils mit einem schweren Grad der Behinderung (nach NIHSS) in der Lysegruppe um 58,5% und in der Kontrollgruppe um 43,4%.

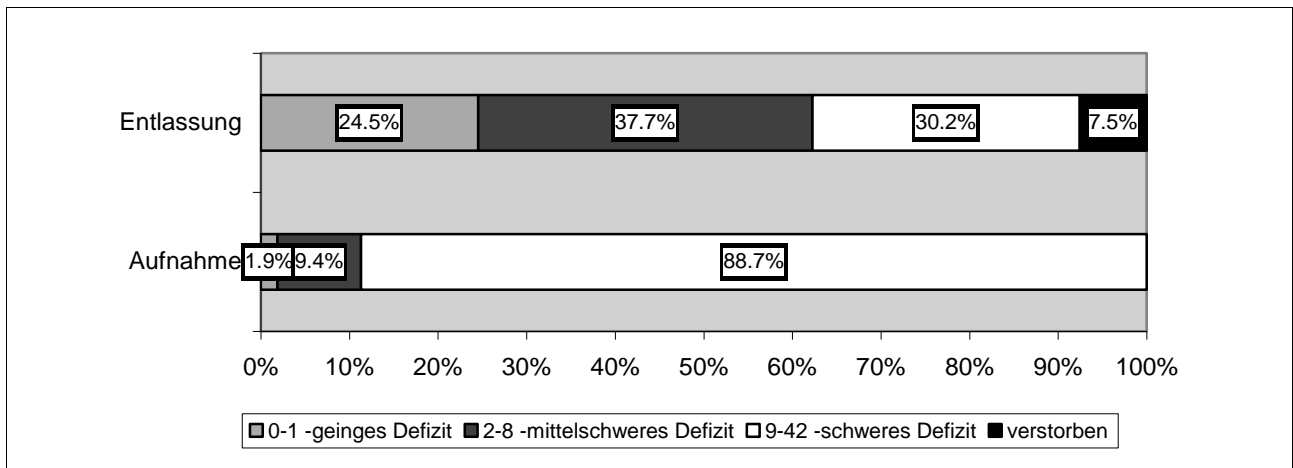


Abb. 21: Zeitzugeordnete prozentuale Verteilung des NIHSS der Patienten in der Lysegruppe

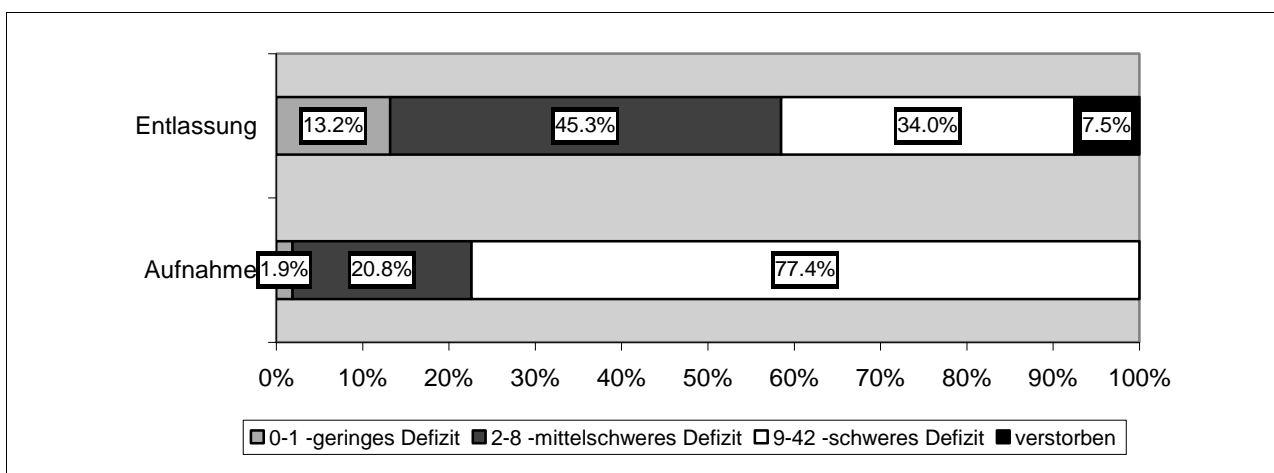


Abb. 22 Zeitzugeordnet prozentuale Verteilung des NIHSS der Patienten in der Kontrollgruppe

Die Auswertung des Genesungsindex wird in den Abb. 23 - 26 dargestellt.
(Erläuterungen zum Genesungsindex siehe Seite 30).

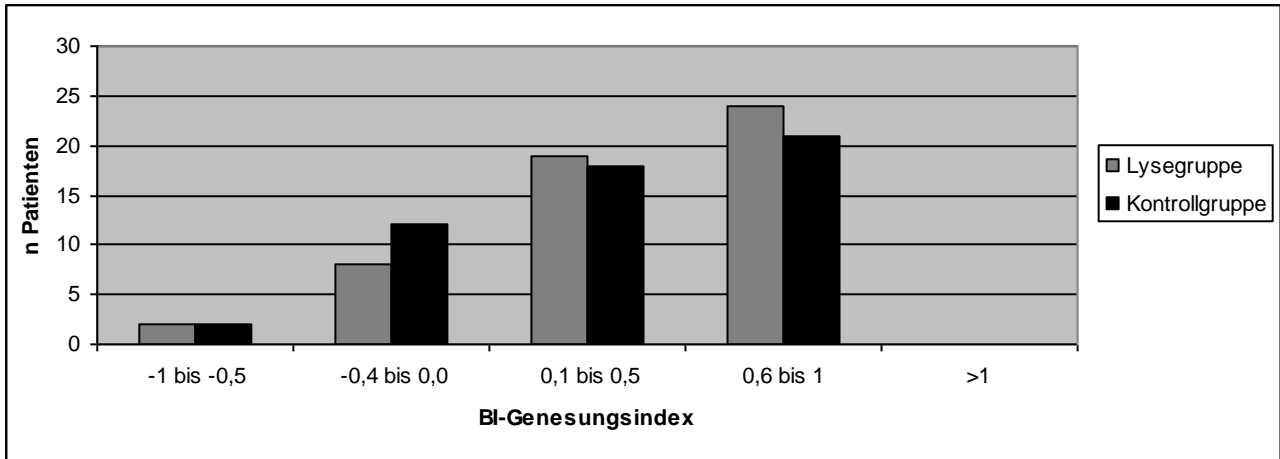


Abb. 23: Vergleich der Verteilung des BI-Genesungsindex bei den Patienten in der Lyse- und in der Kontrollgruppe

Abb. 24 zeigt, dass in der Lysegruppe die Anzahl der Patienten mit dem BI-Genesungsindex von 0,6 - 1 (also mit der deutlichen Verbesserung der neurologischen Situation) um 3 Patienten (5%) größer ist und die Anzahl der Patienten mit dem Index von -0,4 - 0, also mit der Verschlechterung der Ausgangssituation, um 5 Patienten (9%) kleiner .

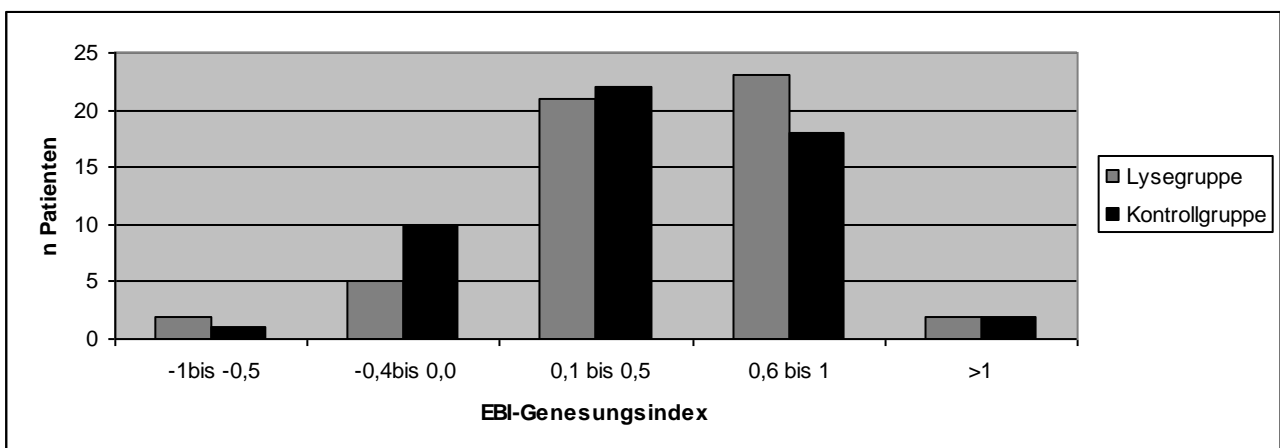


Abb. 24: Vergleich der Verteilung des EBI-Genesungsindex bei den Patienten in der Lyse- und der Kontrollgruppe

In der Lysegruppe ist die Anzahl der Patienten mit dem EBI-Genesungsindex von 0,6 - 1 (also mit der deutlichen Verbesserung) um 5 Patienten (9%) größer, dabei ist die Anzahl der Patienten mit dem Index von -0,4 bis 0, also mit der Verschlechterung der Ausgangssituation, um 5 Patienten (9%) kleiner (Abb. 25).

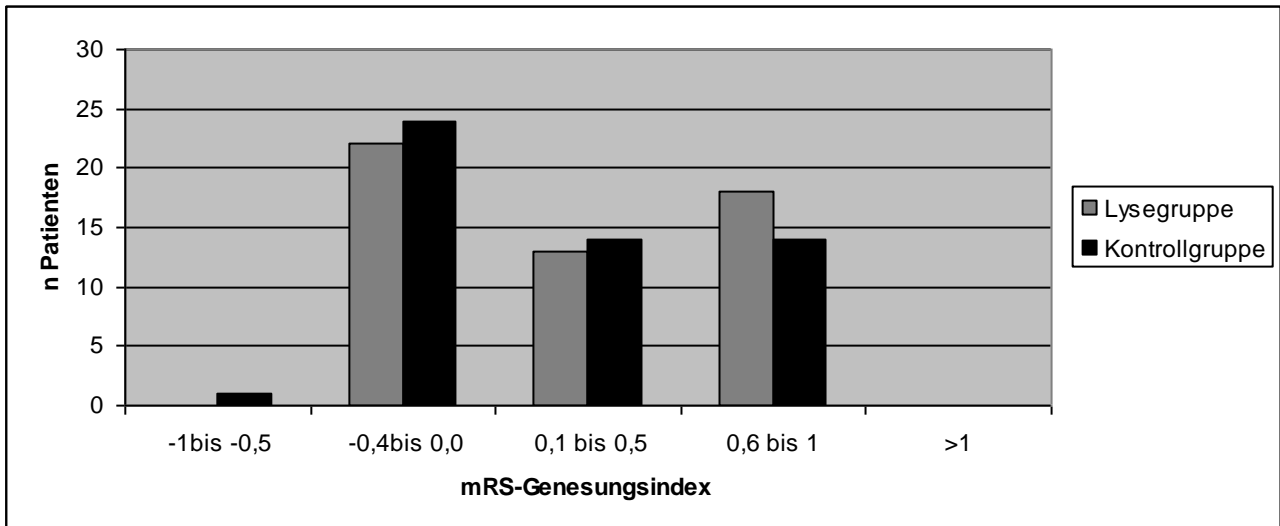


Abb. 25: Vergleich der Verteilung des mRS-Genesungsindex der Patienten in der Lyse- und Kontrollgruppe

In der Lysegruppe ist die Anzahl der Patienten mit dem mRS-Genesungsindex von 0,6 - 1 (also mit der deutlichen Verbesserung) um 4 Patienten (7%) größer, dabei ist die Anzahl der Patienten mit dem Index von -0,4 bis 0, also mit der Verschlechterung der Ausgangssituation, um 2 Patienten (4%) kleiner. Ein Patient aus der Kontrollgruppe erlitt sogar eine deutliche Verschlechterung im Vergleich zur Aufnahmesituation (Abb. 26).

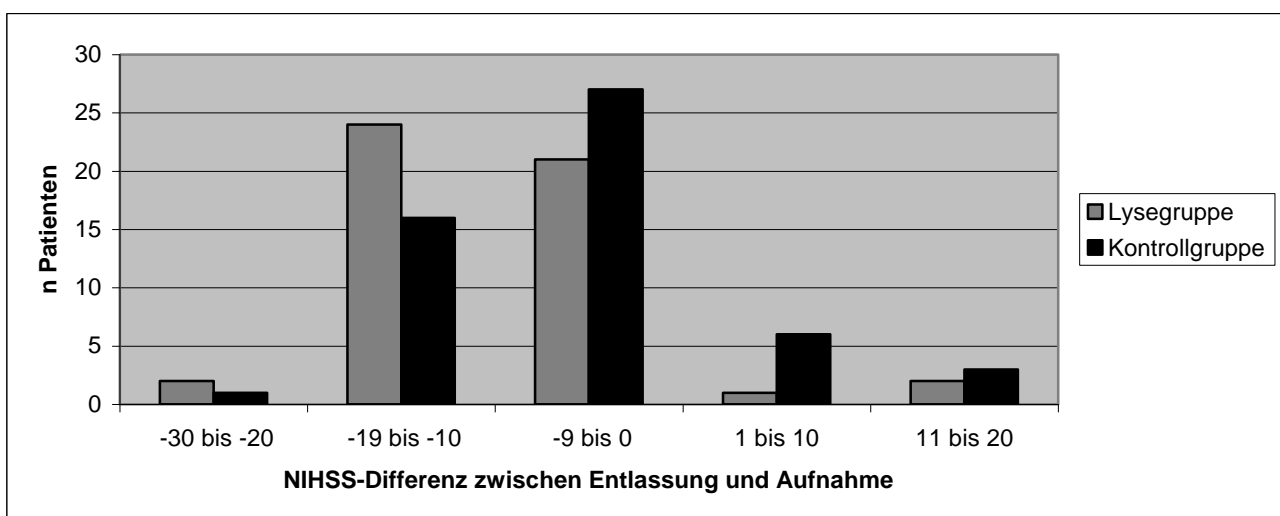


Abb. 26: Vergleich der NIHSS-Differenzwerte zwischen Entlassung und Aufnahme in der Lyse- und Kontrollgruppe

Auch beim NIHSS-Genesungs-Index stellten wir fest, dass in der Lyse-Gruppe die Anzahl der Patienten in der Gruppe mit der Differenz von -19 bis -10 (also Patienten mit mittelgradiger Verbesserung der neurologischen Situation) um 8 (15%) größer war. Die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung ist in beiden Gruppen gleich.

4.2. Statistische Auswertung der neurologischen Daten

4.2.1. Auswertungen mit t-Tests

Mit Hilfe des t-Tests haben wir die zwei Stichproben (Lyse- und Kontrollgruppe) hinsichtlich der Differenz der Mittelwerte der Genesungsindizes gBI, gEBI, gmRS und gNIHSS überprüft. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Dabei wurden folgende Werte ermittelt:

- gBI: $p(\text{zweiseitig}) = 0,32$
- gEBI: $p(\text{zweiseitig}) = 0,17$
- gmRS: $p(\text{zweiseitig}) = 0,42$
- gNIHSS: $p(\text{zweiseitig}) = 0,38$

Unsere Nullhypothese besagt, dass es keinen Unterschied in der Auswertung der neurologischen Scores (BI, EBI, mRS, NIHSS) zwischen der Lyse- und Kontrollgruppe gibt. Unter der Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit α von 0,05 konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden.

4.2.2. Auswertungen mit den χ^2 -Test

Dieser Test wurde für folgende Parameter durchgeführt:

- BI bei Entlassung:
34% vs. 20,8% ($\chi^2 = 4,65$ - signifikanter Unterschied) => Abb.15, 16
- EBI (95 - 100 Punkte) bei Entlassung:
22,6% vs. 18,9% ($\chi^2 = 0,46$ - kein signifikanter Unterschied) => Abb. 17, 18
- mRS (0 - 1 Punkte) bei Entlassung
26,4% vs. 26,4% ($\chi = 0$ - kein signifikanter Unterschied) => Abb. 19, 20
- NIHSS (0 - 1 Punkte) bei Entlassung:
24,5% vs. 13,2% ($\chi = 4,44$ - signifikanter Unterschied) => Abb. 21, 22.

Reduktion von Abhängigkeit und Tod während des Aufenthaltes im Krankenhaus (mRS \leq 4): 45,3% vs. 26,5% ($\chi^2 = 8,02$ - signifikanter Unterschied).

Es zeigte sich, dass die rt-PA Lyse zu einer 45,3%-igen Reduktion von Abhängigkeit und Tod (mRS \leq 4) führte. Im Vergleich dazu wurde nur bei 26,5% der Kontrollgruppe diese Reduktion beobachtet.

Außerdem haben wir den Test für alle Genesungsindizes und die ICB Rate durchgeführt.

- gBI (95 - 100 Punkte) bei Entlassung:
45% vs. 39,6% ($\chi^2 = 0,69$ – kein signifikanter Unterschied) => Abb. 23
- gEBI:
47,2% vs. 37,7% ($\chi^2 = 1,93$ - kein signifikanter Unterschied) => Abb. 24
- gmRS:
33,9% vs. 26,4% ($\chi^2 = 1,43$ - kein signifikanter Unterschied) => Abb. 25
- gNIHSS:
49,0% vs. 32,1% ($\chi^2 = 6,34$ - signifikanter Unterschied) => Abb. 26

Die ICB Rate betrug in der Lysegruppe 3,8% und in der Kontrollgruppe 13,2% ($\chi^2 = 6,07$ signifikanter Unterschied).

4.3. Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei den überlebenden Patienten fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zugunsten der mit rt-PA behandelten Patienten (Tab. 15). So blieben die Lysepatienten im Durchschnitt 16,8 Tage, die Patienten der Kontrollgruppe dagegen 20 Tage im Krankenhaus. Die verstorbenen Patienten wurden aus der Berechnung ausgeschlossen.

	Lysegruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	16,78	20,04
Beobachtungen	49	49
hypothetische Differenz der Mittelwerte	0	
Freiheitsgrade (df)	96	
t-Statistik	-1,75	
P (T ≤ t) einseitig	0,04	
Kritischer t-Wert bei einseitigem t-Test	1,66	
P (T ≤ t) zweiseitig	0,08	
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test	1,98	

Tab. 15.: Zweistichproben t-Test unter Annahme gleicher Varianzen für KH Aufenthaltsdauer (Vergleich Lyse - Kontrollgruppe)

4.4. Auswirkung der Lysetherapie auf die Infarktgröße

Wir versuchten die Frage zu beantworten, ob die rt-PA-Lyse-Therapie eine Auswirkung auf die Entwicklung des Infarkt-Areals haben kann. Zu diesem Zweck haben wir bei jedem Patienten die Infarktflächen des Schnitts mit der größten Infarktfläche in den CCTs ausgemessen.

Als CCT 1 wurde das Computertomogramm vor der Lysetherapie bzw. beim Eintreffen des Patienten bezeichnet, als CCT 2 bezeichneten wir das Folge-CCT mit dem am deutlichsten demarkierten Infarktareal.

Die Infarktfläche berechneten wir nach der Formel: **Breite x Länge x π (Fläche der Ellipse) (mm²).**

Die Messwerte werden in der größten Flächenausdehnung angegeben.

In den folgenden Tabellen werden die Messwerte der Infarktflächen der beiden Kollektive dargestellt (Tab. 16, 17).

Datum des CCT 1	Infarktfläche in mm ² im CCT 1	Datum des CCT 2	Einblutung	Infarktfläche in mm ² im CCT 2
23.01.2002	1144	24.01.2002		10807
08.02.2003	8278	04.03.2003	ja	10367
05.10.1997	1662	08.10.1997		5944
20.04.2003	1885	21.04.2003		1602
16.02.2001	keine D.	19.02.2001		keine D.
06.05.2002	201	07.05.2002		1178
10.07.2000	keine D.	11.07.2000		726
17.07.2002	18143	22.07.2002		17279
19.11.2001	keine D.	20.11.2001		6531
11.11.2002	keine D.	11.11.2002		707
18.05.2000	keine D.	18.05.2000		79
12.11.1999	1640	14.11.1999		13700
18.09.1998	6868	29.09.1998		14844
04.05.2001	keine D.	07.05.2001		503
31.12.2000	keine D.	02.01.2001		keine D.
19.09.2002	5027	04.10.2002		1015
21.05.1999	keine D.	07.06.1999		5027
30.11.2000	14137	01.12.2000		14844
05.10.2000	10839	08.10.2000		16022
07.05.1997	908	07.05.1997		1134
23.07.2003	1520	24.07.2003		3770
09.11.2002	314	09.11.2002		1963
13.05.2001	110	17.05.2001		9503
19.12.2000	4562	24.12.2000		11762
10.03.2001	keine D.	14.03.2001		113
24.04.2000	3619	02.05.2000		4320
01.03.2000	943	08.03.2000		471
25.11.2003	1969	27.11.2003		14844
17.07.2001	10053	18.07.2001		14844
02.04.2001	keine D.	03.04.2001		6362
31.08.1998	keine D.	01.09.1998		283
25.07.2003	207	31.07.2003		6125
17.12.2000	1810	29.12.2000		427
21.07.1998	keine D.	05.08.1998		220
17.04.2001	2576	24.04.2001		314
16.06.1997	keine D.	18.06.1997		3534
18.06.1998	1257	23.06.1998		1963
18.10.2003	keine D.	20.10.2003		keine D.
09.02.2001	3848	12.02.2001	ja	5513

16.09.2002	keine D.	16.09.2002		1810
29.05.1998	keine D.	02.06.1998		452
08.08.2000	2749	09.08.2000		2859
25.09.1998	314	16.10.1998		616
25.11.2001	keine D.	03.12.2001		7229
07.08.2002	10819	08.08.2002		14844
30.08.2000	3142	05.09.2000		6032
18.07.2003	6912	19.07.2003		27907
07.05.2002	6597	12.06.2002		4188
22.05.2003	keine D.	23.05.2003		2827
18.08.2002	14844	29.08.2002		14844
21.04.2003	15708	05.05.2003		14844
29.12.1997	7854	27.01.1998		7854

Tab. 16: Vergleich der Infarktareale vor und nach der Lysetherapie

Datum des CCT 1	Infarktfläche in mm ² im CCT1	Datum des CCT 2	Einblutung	Infarktfläche in mm ² im CCT 2
28.11.1998	keine D.	05.12.1998	ja	14844
07.02.2000	keine D.	09.02.2000		14844
28.07.1999	1963	04.08.1999		2827
03.08.2000	2827	11.08.2000		1414
17.08.2000	804	19.08.2000		2902
06.10.1999	keine D.	08.10.1999	ja	14844
14.12.1998	4489	05.01.1998		9817
07.01.1999	keine D.	11.01.1999		keine D.
08.08.2002	1649	13.08.2002		5702
28.12.1999	keine D.	29.12.1999		10053
27.12.2001	keine D.	28.12.2001	ja	19176
08.08.2000	1257	19.08.2000		2969
16.12.1998	keine D.	21.12.1998		754
23.07.1999	9503	23.08.1999		7854
21.10.2002	keine D.	29.10.2002		keine D.
15.06.1999	14844	27.06.1999		14844
11.11.2002	keine D.	12.11.2002		79
21.09.2001	14844	24.09.2001	ja	14844
21.08.2001	314	24.08.2001		942
21.11.1999	keine D.	22.11.1999		1963
15.09.1999	keine D.	23.09.1999		3676
26.11.1999	keine D.	29.11.1999		8796
20.05.2001	314	21.05.2001		2278
25.06.2002	keine D.	01.07.2002		14451
08.05.2002	11310	17.05.2001		11461
22.01.2001	2777	30.01.2001	ja	2463
08.03.1998	keine D.	11.03.1998		15356
10.09.2001	keine D.	12.09.2001		12108
27.11.1999	keine D.	29.11.1999		1414
08.12.2002	keine D.	10.12.2002		1521
07.07.2002	11938	08.07.2002		12723
11.01.2000	14844	22.02.2000		14844
03.06.2000	14819	13.06.2000		12698
08.03.2011	keine D.	11.03.1999		1414
18.05.1999	14137	01.06.199	ja	7841
11.11.1998	keine D.	16.11.1998		3142
31.01.1998	1257	03.02.1998		2906
23.03.2001	keine D.	28.03.2001		keine D.
12.05.1998	2356	27.05.1998	ja	4665
17.05.2000	3770	22.05.2000		14238
30.09.2002	16650	02.10.2002		17464

18.07.2002	603	23.07.2002		1671
24.06.2001	keine D.	25.06.2001		8796
28.01.2002	keine D.	30.01.2002		19352
08.02.2002	keine D.	09.02.2002		6362

Tab. 17: Ausdehnung der Infarktareale bei den Patienten der Kontrollgruppe. Vergleich der Messwerte in CCT 1 und CCT 2

Wie der Tab. 18 zu entnehmen, ist die Anzahl der Patienten, bei denen im CCT 1 bereits ein Infarkt demarkiert ist, in der Lysegruppe um 10 größer.

Im CCT 2 kam in beiden Gruppen bei jeweils 50 Patienten ein demarkierter Infarkt zur Darstellung. Der Durchschnitt der Infarktflächen bei den Patienten der Kontrollgruppe war im CCT 2 um 1.406 mm² größer. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Tab. 19).

	Lysegruppe		Kontrollgruppe	
	CCT 1	CCT 2	CCT 1	CCT 2
Anzahl der Patienten mit demarkiertem Infarkt	34	50	24	50
Durchschnitt der Infarktfläche im CCT 2		6420		7826

Tab.18: Vergleich der Infarktflächen Lyse- vs. Kontrollgruppe im CCT 2
Berechnung der Durchschnittsfläche der infarzierten Areale in beiden Gruppen

	Lysegruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert der Infarktflächen	6419,8	7826,12
Beobachtungen	50	50
Hypothetische Differenz der Mittelwerte	0	
Freiheitsgrade (df)	98	
t-Statistik	-1,14	
p (T ≤ t) einseitig	0,13	
Kritischer t-Wert bei einseitigem t-Test	1,66	
p (T ≤ t) zweiseitig	0,26	
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test	1,98	

Tab. 19: Zweistichproben t-Test unter Annahme gleicher Varianzen für Infarktmesswerte im CCT 2 (Vergleich Lyse- vs. Kontrollgruppe)

Folgende Bilder (Abb. 27 - 30) zeigen beispielhaft Befunde aus der Lyse- und Kontrollgruppe.



Abb. 27: Maligner Infarkt nach Lysetherapie

Demarkierung eines kompletten ACM-Territorialinfarkts sowie ACP-Territorialinfarkts rechts mit Kompression des Subarachnoidalraumes und des rechten Seitenventrikels sowie Mittellinienverlagerung um ca. 5 mm am ersten Tag nach der Lyse.



Abb. 28: Maligner Infarkt bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe

Kompletter ACM-Territorialinfarkt links und ACA-Infarkt links mit deutlichem linkshemisphärischem Hirnödem und geringer Mittellinienverlagerung bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe.

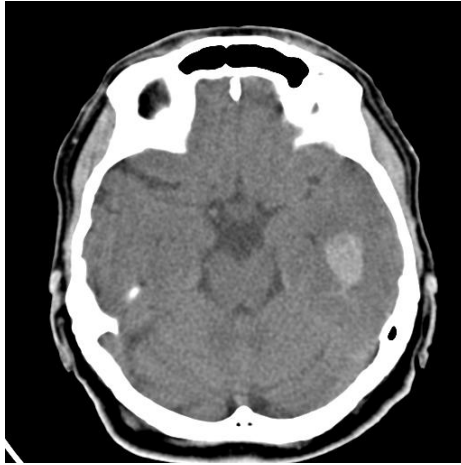


Abb. 29: Einblutung nach Lysetherapie

Ischämischer ACM-Territorialinfarkt links, die mittlere und hintere Astgruppe betreffend, mit zentraler Einblutung im Temporallappen lateral des Unterhorns 7 Stunden nach Lyse.



Abb. 30: Einblutung bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe

26 x 17 mm große Einblutung links mit Ventrikeleinbruch. Der linkshemisphärische Subarachnoidalraum ist verstrichen, der linke Seitenventrikel teilkomprimiert mit Mittellinienverlagerung.

4.5. Sicherheitsparameter

4.5.1. Mortalität

Insgesamt verstarben jeweils 4 Patienten aus jeder Gruppe, so dass kein signifikanter Unterschied bestand.

Lysegruppe:

Die Patienten verstarben in den ersten 7 Tagen an den Folgen des Infarktes. Es bestand keine Korrelation zur Einblutung. Bei 3 dieser Patienten wurde ein kompletter ACM-Infarkt festgestellt, dabei waren bei 2 Patienten außer der ACM noch andere Hirnarterien betroffen.

Keiner dieser Patienten ist an den Folgen der Hirnblutung verstorben.

Kontrollgruppe:

Auch hier verstarben die Patienten innerhalb von 8 Tagen nach dem Schlaganfall. Davon ist 1 Patient an den Folgen einer intrakraniellen Einblutung verstorben. Auch hier wurde bei 3 der Patienten ein kompletter ACM-Infarkt festgestellt, wobei bei 2 Patienten mehrere Arterien infarziert waren.

4.5.2. Hämorrhagische Ereignisse

Ein kraniales CT wurde vor Beginn der Therapie sowie je nach klinischer Indikation durchgeführt. Meistens wurden mehrere CCTs angefertigt.

Eine der Variablen zur Beurteilung der Sicherheit stellte die Häufigkeit der intrakraniellen Blutungen dar. Die Blutungsereignisse wurden in 2 Gruppen unterteilt:

Die hämorrhagische Imbibierung wurde als petechiale Blutung definiert.

Die parenchymatöse Blutung wurde als Blutansammlung im Infarktgebiet definiert. Diese Gruppe ist in den meisten Fällen für den klinischen Verlauf von großer Bedeutung.

Paradoxerweise stellten wir eine höhere Rate an symptomatischen Einblutungen in der Kontrollgruppe (13,2%) als in der Lysegruppe (3,8%) fest. Dieses hängt möglicherweise damit zusammen, dass bei nicht lysierten Gefäßverschlüssen der Schutz der progredient geschädigten Blut-Hirn-Schranke Blutungen fehlt, während bei früher Lyse die Blut-Hirn-Schranke besser erhalten bleibt. Dabei kam es in der rt-PA Gruppe deutlich häufiger zu einer hämorrhagischen Imbibierung (Lyse 30% vs. Kontrollgruppe 9%). Dies hatte aber keine Auswirkung auf den klinischen Zustand.

4.6. Auswertungen mit Korrelationsanalysen

Wir vermuteten einen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis Beginn der Lysetherapie, welches in Minuten angegeben wird, und dem neurologischen Befund am Ende der Behandlung. Nach Berechnung des Korrelationskoeffizienten stellten wir eine sehr geringe Korrelation zwischen den beiden genannten Größen fest. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,18.

Außerdem vermuteten wir einen Zusammenhang zwischen dem neurologischen Befund bei der Entlassung und der Infarktgröße im CCT 2. Dies wurde ebenfalls nicht bestätigt. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,16.

5. Diskussion

Im Jahre 1997, als die ersten Patienten im Rahmen eines Heilversuches auf der Schlaganfallstation des St. Johannes Krankenhauses Troisdorf lysiert wurden, war die Thrombolyse noch am Anfang des klinischen Einsatzes. Im Jahre 1996 wurde die rt-PA nur in den USA für die Behandlung akuter ischämischer Schlaganfälle im 3-Stunden Zeitfenster nach den positiven Ergebnissen der NINDS-Studie (1995) zugelassen.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die Thrombolyse in verschiedenen klinischen Studien mit unterschiedlichen Substanzen untersucht, wobei diese zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt hatten.

Nachfolgend wird eine Übersicht über die bisher veröffentlichten Studien zur intravenösen Lyse bei einem akuten Schlaganfall gegeben.

Schon in den frühen 80er Jahren wurden 3 Studien mit niedrig dosierter Urokinase bei akuter zerebraler Ischämie durchgeführt (Abe et al., 1981; Atarashi et al., 1985; Ohtomo et al., 1985). In diesen Studien erfolgte die Randomisierung 5-14 Tage nach Ereignis. Kardioembolische Infarkte wurden ausgeschlossen. Die Urokinase wurde in niedriger Dosierung über mehrere Tage appliziert. Der klinische Verlauf wurde bis auf Mortalität und ICB nicht erfasst.

Außerdem wurden 3 große Effektivitätsstudien zur Untersuchung des Nutzens von Streptokinase durchgeführt. Die Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) wurde im Jahre 1995 publiziert. Es war eine nicht placebokontrollierte, randomisierte Studie, die Streptokinase gegen Aspirin und Streptokinase plus Aspirin innerhalb von 6 h nach Auftreten der Symptome verglich. Insgesamt wurden 622 Patienten randomisiert. Die Studie musste wegen erhöhter Letalität in der Streptokinasegruppe abgebrochen werden. Streptokinase führte allein oder mit Aspirin zu einer Erhöhung der 10-Tage-Letalität.

Die Multicenter Acute Stroke Trial-Europe (MAST-E), die 1996 publiziert wurde, randomisierte 310 Patienten mit Schlaganfällen im Karotisstromgebiet innerhalb von 6 h. Der primäre Endpunkt war ein mRS ≥ 3 nach 6 Monaten. Die Studie musste ebenfalls abgebrochen werden, da es zu einer signifikant erhöhten 10-Tages-Letalität (meist durch ICB; 34% vs. 18,2%, $p = 0,002$) kam. Dabei hat man keinen Unterschied beim primären Endpunkt feststellen können.

Die ebenfalls im Jahre 1996 publizierte randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Australien Streptokinase Studie (ASK, Donnan et al., 1996) schloss 340 Patienten innerhalb von 4 Stunden nach Syptombeginn ein. Die Patienten bekamen 1,5 Mill. Einheiten Streptokinase oder Placebo.

Die Studie wurde nach Einschluss von 340 Patienten gestoppt, da es zum folgenden Ergebnis kam: Die Patienten im 3- bis 4-h-Fenster hatten einen signifikant schlechteren Verlauf als jene im 3-h-Fenster, außerdem waren die Letalität und das Blutungsrisiko in der Verumgruppe signifikant erhöht.

Mori et al. haben im Jahre 1992 31 Patienten randomisiert. Sie bekamen 20-30 MIU Duteplase (entspricht 40 mg Duteplase bzw. 60 mg rt-PA) innerhalb von 60 Minuten. Eine Antikoagulation wurde in den ersten 24 h nicht durchgeführt. Die Patienten befanden sich im 6-Stundenfenster. Bei 50% der 30-MIU Gruppe kam es zur partiellen oder vollständigen Rekanalisation (44% der 20-MIU Gruppe, 17% der Kontrollgruppe; $p < 0,05$).

Man stellte eine frühere und bessere Rückbildung neurologischer Symptome in der 30-MIU Gruppe fest. Dabei kam es zu einer intrazerebralen Blutung pro Studienarm.

Kummer und Hacke untersuchten im Jahre 1992 32 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Die Patienten erhielten 100 mg rt-PA i.v. und wurden parallel zur Lyse vollheparinisiert. Dabei ließ sich bei 34% der Patienten innerhalb von 90 Minuten und bei 53% der Patienten innerhalb von 24 h eine Rekanalisation nachweisen. 3 Patienten sind an den Folgen parenchymatöser Hämatomate verstorben. Bei 14 Patienten konnte eine deutliche klinische Besserung festgestellt werden.

Im Jahre 1993 wurde eine Studie von Yamaguchi et al. publiziert. Es wurden 98 Patienten mit 20 MIU Duteplase oder Placebo über 60 Minuten behandelt. Das Zeitfenster betrug 6 Stunden. Es kam bei 21% der Patienten in der Verumgruppe und bei 4% der Patienten in der Placebogruppe zu einer Rekanalisation. Eine Besserung des neurologischen Befundes wurde bei 16% der Verumgruppe und 6% der Placebogruppe festgestellt. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen war in beiden Gruppen etwa gleich.

Außerdem wurden große randomisierte Studien zur rt-PA Lyse durchgeführt.

Die NINDS-Studie (1995) war eine randomisierte, doppelblinde Studie mit intravenös verabreichtem, rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator. 624 Patienten wurden randomisiert (je 312 zu

Plazebo oder rt-PA) innerhalb von 3 h nach Symptombeginn. Die Patienten erhielten 0,9 mg/kg KG rt-PA Lyse (maximal 90 mg). Die Verabreichung von Heparin, oralen Antikoagulantien, hämorheologischen sowie neuroprotektiven Substanzen war in den ersten 24 Stunden nicht gestattet. Primärer Endpunkt war das klinische Outcome nach 3 Monaten mit Auswertung der einzelnen Scores (GOS, NIHSS, BI, mRS) und allen vieren als kombiniertem Endpunkt (gutes Outcome: NIHSS \leq 1, GOS = 01, BI \geq 95, mRS \leq 1). Der mediane NIHSS-Score bei Einschluss betrug 14 (rt-PA Gruppe) vs. 15 (Placebogruppe).

Es zeigte sich ein positiver Behandlungseffekt für rt-PA bei allen vier 3-Monats-Outcome-Parametern:

- BI: 50% vs. 38%, p = 0,026
- mRS: 39% vs. 26%, p = 0,019
- GOS: 44% vs. 32%, p = 0,033
- NIHSS: 31% vs. 20%, p = 0,033

Die absolute prozentuale Differenz zwischen der rt-PA- und der Placebogruppe mit gutem Outcome betrug 2% (11% vs. 13%). Symptomatische ICBs innerhalb von 36 h nach Symptombeginn waren in der rt-PA Gruppe signifikant häufiger (6,4% vs. 0,6%; p < 0,001).

Nach Publikation dieser Studie wurde rt-PA in den USA für die Behandlung akuter ischämischer Schlaganfälle im 3-Std.-Zeitfenster zugelassen.

Die ECASS-I Studie (Hacke et al., 1995) war eine prospektive, multizentrische, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Sie wurde zwischen 1992 und 1994 in 75 klinischen Zentren in 14 europäischen Staaten durchgeführt. Es wurden 620 Patienten entweder für die rt-PA- oder für die Placebogruppe randomisiert. Die Verabreichung von Heparin, oralen Antikoagulantien, hämorheologischen sowie neuroprotektiven Substanzen war in den ersten 24 Stunden nicht gestattet. Die Patienten der Lysegruppe erhielten 1,1 mg/kg KG innerhalb von 6 h nach Symptombeginn. Patienten mit frühen CT-Ischämiezeichen > 33% des Mediaterritoriums wurden ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren Raumforderungszeichen im initialen CCT und Einblutungen. Außerdem wurden Patienten mit komplettem Hemiplegiesyndrom (Hemiplegie, fixierte Kopf- und Blickparese, Bewusstseinsminderung), Patienten mit leichten neurologischen Ausfällen sowie rascher Besserung der Symptome aus der Bewertung ausgeschlossen.

Primäre Endpunkte waren ein Unterschied zwischen Lyse und Kontrollgruppe von 15 Punkten im BI und einem Punkt auf der mRS am Tag 90. Sekundäre Endpunkte waren kombinierter BI und mRS-Score, SSS am Tag 90 und 30-Tage-Letalität. Tertiäre Endpunkte waren frühe neurologische Besserung (SSS) und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Bei der Auswertung hat man festgestellt, dass 109 Patienten fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren, obwohl sie eindeutige Ausschlusskriterien aufwiesen. Deswegen wurde zusätzlich zur primären „Intention to treat - Gruppe (ITT)“ prospektiv eine „Target-Population (TP)“ gebildet. Der mediane initiale NIHSS-Score war 13 (rt-PA Gruppe) bzw. 12 (Placebogruppe).

In der ITT-Gruppe gab es keinen Unterschied bei den primären Endpunkten. In der TP Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der rt-PA Gruppe für die mRS ($p = 0,035$) und den kombinierten BI und mRS ($p < 0,001$). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der rt-PA Gruppe signifikant kürzer. In der Behandlungsgruppe kam es zu deutlich mehr Parenchymblutungen (19,8% vs. 6,5%; $p < 0,001$).

Die ECASS-II Studie (Hacke et al., 1998) war eine randomisierte, prospektive, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sie wurde in 108 Zentren in 14 europäischen Ländern sowie in Australien und Neuseeland durchgeführt. Es wurden von Oktober 1996 bis Januar 1998 800 Patienten randomisiert, 409 in die rt-PA Gruppe und 391 in die Placebogruppe. Da es in der ECASS-I Studie zur Erhöhung der Sterblichkeit und parenchymatösen Blutungen in der Alteplasegruppe kam, wurde ECASS-II mit einer niedrigeren Dosis durchgeführt. Die Patienten erhielten 0,9 mg/kg KG rt-PA innerhalb von 6 h nach Symptombeginn (stratifiziert in 0-3 und 3-6 h). Wie in der ECASS-I Studie wurden die Patienten mit einer parenchymatösen Hypodensität im CCT, sofern diese mehr als 1/3 des Stromgebiets der ACM umfasste, ausgeschlossen. Im Gegensatz zu ECASS-I, in der eine diffuse Schwellung einer gesamten Hemisphäre des Gehirns ein Ausschlusskriterium war, wurden Patienten in der ECASS-II ausgeschlossen, wenn die Hirnschwellung $>33\%$ des Versorgungsgebiets der ACM betrug. Außerdem wurden die Vorgaben für eine Blutdruckkontrolle strenger angelegt. Die Verabreichung von Heparin mit Ziel einer Verlängerung der PTT wurde nicht gestattet. Dagegen war die Vorbehandlung mit ASS und Gabe von Heparin s.c. in den ersten 24 h zulässig.

Primärer Endpunkt war der mRS an Tag 90, dichotomiert in ein günstiges (mRS 0-1) und ungünstiges (mRS 2-6) Outcome. Sekundäre Endpunkte waren kombinierter BI und mRS Score am Tag 90 und NIHSS am Tag 30. Post-hoc wurde ein alternativer mRS durch Dichotomisierung gebildet (mRS 0-2 vs. 3-6). Der initiale Schweregrad im NIHSS betrug 11 (2-3-NIHSS-Punkte niedriger als in der NINDS, 1995).

ECASS-II zeigte keinen signifikanten Unterschied für den primären Endpunkt (mRS 0-1: 40,3% vs. 36,6%; $p = 0,277$) bei einem signifikanten Unterschied für Tag 30 ($p = 0,035$). Das Ergebnis der post-hoc-Analyse mit mRS war 0-2: 54% vs. 46% ($p = 0,024$).

Die Letalität war in beiden Studien ähnlich (10,5% vs. 10,7%). Die Anzahl der ICB war in der ECASS-II deutlich geringer als in der ECASS-I (13 vs. 36). Im Vergleich der 3-Stundenkohorten war der Anteil der benignen Spontanverläufe bei Placebopatienten in ECASS-II überraschend hoch (ECASS-I rt-PA: 38,5%; NINDS (1995) rt-PA: 38,7%; ECASS-II Placebo: 37,7%).

Neben den bekannten Risikofaktoren (Größe der Hypodensität im initialen CCT und Blutdruck) wurden in der vorliegenden Studie ein Alter > 70 Jahre und die vorherige Aspirineinnahme als blutungsgefährdend identifiziert: 19,7% der lysierten Patienten über 70 Jahre und 24,1% der mit Aspirin vorbehandelten Patienten hatten eine parenchymatöse Blutung nach Lyse. Da die Aspirinassoziation weite Konfidenzintervalle hatte, sind diese Ergebnisse ohne eine bestätigende Studie noch ungesichert.

Die ATLANTIS Studie (Clark et al., 1999) begann 1991 und sollte initial die Effektivität und Sicherheit einer thrombolytischen Therapie mit rt-PA im 6-Stundenfenster überprüfen. Im Jahre 1993 wurde das Zeitfenster wegen Sicherheitsbedenken auf 0-5 Stunden, 1996 nach FDA Zulassung für das 3-Stunden-Fenster auf 3-5 Stunden beschränkt. Es wurde eine ITT –Population von 613 Patienten eingeschlossen, davon wurden 547 innerhalb von 3-5 Std behandelt. Der initiale NIHSS betrug 10 vs. 14 Punkte. Der primäre Endpunkt war ein NIHSS \leq 1 am Tag 90. Sekundäre Endpunkte waren BI, mRS, GOS am Tag 30 und 90. Es fanden sich keine Unterschiede bei primären und sekundären Endpunkten (34% vs. 32%, $p = 0,65$). In der Post-hoc Studie wurde ein signifikanter Unterschied in der vollständigen oder nahezu vollständigen Rückbildung neurologischer Symptome (NIHSS) festgestellt (44,9% vs. 36%), jedoch ohne Effekt auf den Gesamt-Outcome. Im Gegensatz zu ECASS-II war ATLANTIS auch negativ für die alternative Outcome-Analyse (mRS 0-2 vs. mRS 3-6: rt-PA 54% vs. Placebo 56%; $p = 0,75$). Die ICB Rate in der rt-PA Gruppe war signifikant höher als in der Placebogruppe (7,0% vs. 1,1%).

In der CASES-Studie (2005) wurden 1.135 Patienten mit akutem Schlaganfall innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn mit 0,9 mg/kg KG Alteplase (rt-PA) behandelt. Die Schlaganfallpatienten waren im Mittel 73 Jahre alt, der Schweregrad des Schlaganfalls entsprach mit 14 Punkten auf der NIHSS-Skala dem der Patienten der NINDS-Studie (1995) und war damit etwas höher als in den ECASS Studien. Bis zum Therapiebeginn waren etwa 155 Minuten vergangen. Die Zeit von der Aufnahme bis zum Therapiebeginn lag mit 85 Minuten allerdings deutlich über dem angestrebten Ziel von einer Stunde. Von den Patienten erreichten 31 Prozent ein gutes klinisches Ergebnis mit einer völligen Erholung nach 90 Tagen. Die Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen belief sich auf 4,6 %, vergleichbar etwa zum Ergebnis der NINDS-Studie.

Die ECASS-III Studie (Hacke et al., 2008) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie, die in 110 Zentren in 15 europäischen Ländern durchgeführt wurde. Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von rt-PA bei Therapiebeginn zwischen 3 und 4,5 Stunden nach Beginn einer akuten neurologischen Symptomatik, die auf eine supratentorielle Ischämie schließen lässt. Insgesamt wurden 2 x 400 Patienten eingeschlossen. Sie bekamen rt-PA in der üblichen Dosierung von 0,9 mg/kg KG, max. 90 mg über eine Stunde. Schlaganfallpatienten zwischen 18 und 80 Jahren mit einem neurologischen Defizit < 25 auf der NIHSS, Blutungsausschluss im CCT, ohne vorangegangenen Schlaganfall und ohne Diabetes wurden in die Studie aufgenommen, wenn keine der üblichen Kontraindikationen gegen rt-PA vorlag. Der primäre Endpunkt war die dichotomisierte Rankin-Scale (mRS) 0-1 vs. 2-6 an Tag 90. Sekundärer Endpunkt war der in der NINDS-Studie verwendete kombinierte Endpunkt aus mRS 0-1, Barthel-Index 95-100, NIHSS 0-1 und Glasgow-Outcome-Skala 0-1 an Tag 90. Weitere Endpunkte waren die Infarktgröße zu verschiedenen Zeitpunkten und die mRS, stratifiziert anhand der initialen NIHSS, sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Als wesentliche Sicherheitsendpunkte wurden die Mortalität bis Tag 90, die schlaganfallbezogene Mortalität, symptomatische intrazerebrale Blutungen, zerebrale Herniation und Hirnödeme, Vitalparameter, unerwünschte Ereignisse und Laborwerte verwendet. In Oktober 2005 wurden die letzten Follow-up-Untersuchungen abgeschlossen. In dieser Studie zeigte sich, dass 52 % der mit Alteplase behandelten Patienten gut auf die Therapie ansprachen und keine oder nur geringfügige Behinderungen davontrugen. In der Placebo-Gruppe betraf das nur 45 %. Die Behandlung hat nicht zur Veränderung der Mortalität (8 %) geführt.

Außerdem existieren größere Metaanalysen. Die erste wurde von Hacke et al. (1999) durchgeführt und schloss NINDS (1995) und beide ECASS Studien mit insgesamt 2.044 Patienten ein. Die Autoren untersuchten die Reduktion der Zahl der abhängigen oder toten Patienten (mRS Score ≥ 3) sowie die Reduktion eines ungünstigen Outcomes (mRS 0-1 vs. mRS 2-6). Demgegenüber wurde die rt-PA Therapie hinsichtlich eines erhöhten Letalitätsrisikos und Auftretens symptomatischer ICBs untersucht. Unterschiede im Studiendesign (rt-PA-Dosis und Zeitfenster) wurden berücksichtigt.

Man war dabei zu folgenden Ergebnissen gekommen:

- ICBs waren signifikant häufiger bei rt-PA Patienten (144/1034 vs. 43/1010); das galt auch für ein 3-Stunden Fenster und eine Dosierung von 0,9 mg/kg KG.
- Man stellte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Letalität fest. Dabei gab es einen Trend zu einer niedrigeren Letalität in der rt-PA Gruppe im 3-Std.-Fenster. Die rt-PA Lyse führte zu einer 37%-igen Reduktion von Abhängigkeit und Tod (mRS ≥ 3), unabhängig von

Dosis und Zeitfenster. Außerdem wurde eine 45%-ige Reduktion eines ungünstigen Outcomes ($mRS \geq 2$) bei Niedrigdosis im 3-Std.-Fenster festgestellt.

- Für alle Zeitfenster und Dosierungen beträgt die „Events Prevented Rate“ (EP) 90/1.000 für Tod oder Abhängigkeit. Für das 3-Stunden-Fenster und die 0,9 mg/kg KG Dosis beträgt sie 140/1.000. Die Anzahl zu behandelnder Patienten für ein Ereignis („Number Needed to Treat“, NNT) betrug für alle Dosen und Zeitfenster 11, bei Niedrigdosis und 3-Std.-Fenster NNT 7.

Wardlaw et al. (2000 a, b) schlossen in die „Cochrane library“-Metaanalyse alle randomisierten Thrombolysestudien unabhängig von Zeitfenster, Dosis, Applikationsart und Substanz ein. Es wurden insgesamt 17 Studien mit 5.216 Patienten (davon 2.889 aus rt-PA-Studien) eingeschlossen. Zu den Studien zählten: NINDS, ECASS-I und II, ATLANTIS, PROACT I und II, ASK, MAST-E, MAST-I, frühe Studien von Abe, Atarasi, Haley, Mori, Morris, Ohtomo und Yamaguchi.

Dabei wurde festgestellt, dass die Thrombolyse eine signifikante Erhöhung der 7-10 Tage-Letalität bewirkte. Symptomatische und tödliche ICBs waren signifikant häufiger bei den Thrombolysepatienten (70 zusätzliche ICB pro 1.000 behandelte Patienten). Aufgeschlüsselt für r-PA vs. Streptokinase fand man 29 zusätzliche ICB bei rt-PA vs. 92 bei Streptokinase.

Dagegen stellte man eine signifikante Reduktion des Parameters „Tod oder Abhängigkeit“ bei der Thrombolysegruppe fest (44/1.000 verhinderte Ereignisse; 57/1.000 für rt-PA alleine; 126/1.000 für das 3-Stunden-Fenster) und eine signifikante Reduktion eines ungünstigen Outcomes ($mRS \geq 2$).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der signifikante Anstieg von Letalität, tödlichen und nicht-tödlichen ICB durch die ebenso signifikante Reduktion von permanenter Behinderung und Abhängigkeit der Überlebenden mehr als ausgeglichen wird. Außerdem war die rt-PA mit weniger Komplikationen und einem höheren Benefit als andere thrombolytische Substanzen assoziiert.

Die letzte Metaanalyse wurde vom US-National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS, 2004) veranlasst und im März 2004 publiziert.

Es wurden ATLANTIS, ECASS und NINDS Studien (insgesamt 2.775 Patienten) eingeschlossen. Das Outcome wurde anhand von mRS, Barthel Index und NIHSS nach 3 Monaten analysiert. Es wurden 3 Gruppen hinsichtlich der Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zum Anfang der Lysetherapie gebildet (0-90, 91-180, 181-270, und 271-360 Minuten).

Die Autoren dieser Studie sind zu folgenden Ergebnissen gekommen:

Die besten Behandlungserfolge sind in den ersten 90 Minuten nach Symptombeginn zu erreichen. In den folgenden 90 Minuten halbiert sich der Behandlungserfolg, bleibt dann in den dritten 90 Minuten stabil und ist nach viereinhalb Stunden nicht mehr signifikant. Während der Vorteil bei einem frühen Behandlungsbeginn steigt, bleiben die Risiken gleich. Im Vordergrund stehen hier die

intrakraniellen Blutungen. Die Metaanalyse zeigt noch einmal, dass das Blutungsrisiko keineswegs unerheblich ist. Eine substanzielle intrakranielle Blutung trat bei 5,9 % der Lysegruppepatienten gegenüber 1,1 % Placebogruppepatienten auf.

Außerdem können wir auf die Ergebnisse der Phase IV Studien zur rt-PA Lyse zurückgreifen.

Eine offene, monozentrische prospektive Studie (Grond et al., 1998), die in Köln durchgeführt wurde, hat von März 1996 bis August 1997 22% der mit Verdachtsdiagnose auf Schlaganfall im 3-Stunden-Fenster aufgenommenen Patienten mit rt-PA behandelt. Im Gegensatz dazu werden schätzungsweise nur 2% der im 3-Std.-Fenster ins Krankenhaus eingelieferten Patienten in den übrigen Kliniken behandelt. Die relativ hohe Rate der behandelten Patienten in Köln wurde durch eine Kooperationsinitiative von Notfallmedizinern, Internisten und Neurologen erreicht. Patientenkollektive wurden vorselektiert, d.h. die Patienten mit einer für die rt-PA-Indikation relevanten Symptomatik wurden in das Universitätsklinikum Köln auch aus umliegenden Krankenhäusern überwiesen.

Der initiale NIHSS betrug 14. Die durchschnittliche „Tür-Nadel-Zeit“ betrug 48 Minuten.

Die Häufigkeit von ICBs betrug durchschnittlich 11%, davon waren 5% symptomatisch und 1% tödlich. Die Sterblichkeitsrate betrug insgesamt 12%. Nach 3 Monaten waren 53% der Patienten ohne Behinderung.

Im Sommer publizierte dieselbe Gruppe (Schmulling et al., 2000) eine Arbeit, in der 150 innerhalb von 3 h thrombolysierte Patienten nach 1 Jahr nachuntersucht wurden. 41% der Patienten hatten einen mRS Wert von ≤ 1 und 52% der Patienten einen von ≤ 2 .

In Houston wurden 30 Patienten mit rt-PA behandelt und untersucht (Chiu et al., 1998). Die Untersuchungskriterien entsprachen dem NINDS-Protokoll. Die durchschnittliche DTN betrug 1 h 40 min. Es wurden dabei folgende Resultate erzielt: Die ICB Rate lag bei 10%, davon waren 7% symptomatisch und 3% tödlich; 37% der Patienten erholten sich vollständig.

Im Raum Cincinnati wurden 129 Patienten nach NINDS-Kriterien behandelt, wobei der NIHSS-Punktwert auf 7 verbessert werden konnte (NINDS = 8). Die Rate symptomatischer Blutungen betrug in dieser Untersuchung 3,9%.

In der STARS (Alberts et al., 2000) Studie, einer prospektiven, multizentrischen Phase IV Studie, erhielten 389 Patienten die rt-PA Lyse innerhalb von durchschnittlich 2h 44 min. Der initiale NIHSS-Median lag bei 13.

Die 30-Tage-Letalität betrug 13%. Einen mRS Wert von 1 nach 30 Tagen hatten 35% der Patienten, 43% waren funktional unabhängig. Die Rate symptomatischer ICBs betrug 3,3%, 7 davon (1,8%) waren tödlich. Asymptomatische ICBs traten bei 8,2% auf. Protokollverletzungen wurden in 32,6% festgestellt und betrafen meist eine Behandlung außerhalb des 3-Stunden-Fensters.

In und um Cleveland, Ohio, (Katzan et al., 2000) wurde in 29 Krankenhäusern die Anzahl der Thrombolysetherapien, ICB-Rate und das klinische Endergebnis bei 3.948 Schlaganfallpatienten erfasst. Dabei erhielten 70 Patienten (1,8%) eine rt-PA Lyse. 22% der lysierten Patienten erlitten eine ICB, 15,7% davon waren symptomatisch, 6 ICBs (0,2%) waren tödlich. Bei 50% der Patienten lagen Protokollverletzungen vor. Die Letalität während des stationären Aufenthaltes war bei rt-PA Patienten signifikant höher (15,7% vs. 5,1%; $p < 0,001$). Die Blutdruckkriterien wurden bei 47,8% eingehalten und die NIHSS Kriterien nur bei 40% der Patienten dokumentiert.

Aus den oben genannten Studien geht hervor, dass die Effektivität der Therapie in der klinischen Routine noch verbessert werden kann.

Für den Verzicht auf eine rt-PA-Lyse bei ischämischem Schlaganfall gibt es zahlreiche Gründe; der bedeutsamste ist ein Eintreffen im Krankenhaus außerhalb des 3-Stunden-Fensters.

Ziel unserer Untersuchung war es, die Anwendbarkeit und die Übertragbarkeit der Ergebnisse der rt-PA-Studien auf die klinische Routine zu überprüfen. Außerdem haben die oben genannten Studien die Auswirkung der rt-PA Lysetherapie auf die Größe der Infarktzone nicht untersucht. Weiterhin interessierten uns die Gründe für den Verzicht auf die rt-PA Lysetherapie bei den sich im 3-Stunden-Fenster befindlichen Patienten.

Wir stellten eine Rate lysierter Patienten von 1,13% der zugewiesenen Patienten (8,7% der innerhalb des 3-Stunden-Fensters befindlichen Patienten) fest. Dies stimmt mit der bundesweiten Statistik überein. Die durchschnittliche Zeit zwischen Symptombeginn und Lysetherapie betrug 119 Minuten (124 in der Kölner Studie, 155 in der CASES Studie). Die DTN betrug in unserer Abteilung durchschnittlich 57 Minuten (48 Minuten in der Kölner Studie, 85 in der CASES Studie). Anhand der in den Jahren 1998 bis 2001 durchgeführten Statistik wurde ein positiver Trend der früheren Hospitalisierung von Schlaganfallpatienten festgestellt. Der Anteil der Patienten, die innerhalb des 3-Stunden-Fensters eingeliefert wurden, stieg von 25,7% im Jahre 1998 bis auf 50,4% im Jahre 2001 an.

Wir benutzten gleiche Ausschlusskriterien wie in den ECASS Studien. Hinsichtlich der Heparintherapie wurde in den letzten 6 Jahren folgendermaßen vorgegangen: In Anlehnung an die Kölner Studie wurden 4 Patienten PTT-wirksam heparinisiert. Nach der Zulassung der rt-PA in den USA 2001 und der Publikation der Richtlinien zur Behandlung des Schlaganfalls bekamen die Patienten in den ersten 24 h nach der Lyse 10.000 IE Heparin i.v., 27 Patienten wurden nach 24 Stunden vollheparinisiert. Nach der Zulassung der rt-PA in Europa und Publikation der neuen

Richtlinien wurde wegen des erhöhten ICB Risikos in den ersten 24 h keine PTT-wirksame Heparinisierung gegeben (Stand 2004).

Außerdem wurden keine Thrombozytenaggregationshemmer in den ersten 24 Stunden nach Lyse und unter der PTT-wirksamen Heparinisierung gegeben.

Des Weiteren wurde nach der Lysetherapie eine Antiödemprophylaxe mit Mannitol durchgeführt. Ein Patient bekam Nimodipin zur Neuroprotektion.

Patienten, die sich im 3-Stunden-Fenster befanden und aus für den weiteren neurologischen Verlauf unwichtigen Faktoren nicht lysiert werden konnten, wurden alters- und nach Schwere des neurologischen Defizits gematcht für die Vergleichsgruppe ausgewählt. Insgesamt wurden in jede Gruppe 53 Patienten eingeschlossen.

Für die neurologische Untersuchung wurden die neurologischen Skalen mRS, BI, EBI und NIHSS angewandt.

Die neurologische Ausgangssituation war bei unseren Patienten schlechter als in den anderen Studien. Der NIHSS-Median betrug bei unserem Patientenkollektiv 16 (in beiden Gruppen), dagegen hatten die Patienten der NINDS (1995) Studie sowie der Cases Studie einen medianen NIHSS Wert von 14, in der ECASS-I betrug der mediane NIHSS Wert der Verumgruppe nur 12, in der ECASS-II 11. Auch die initialen NIHSS in der Kölner Studie (14) und in der STARS Studie (13) waren niedriger als unsere. Auch im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Schlaganfallstation hatten die Patienten der Lysegruppe ein schwereres neurologisches Defizit bei der Aufnahme. So hatten 88,7% der Patienten der Lysegruppe 9-42 Punkte auf der NIHSS Skala bei Aufnahme, dagegen betrug der Anteil der Patienten mit schwerem neurologischem Defizit (9-24 Punkte) in dem Gesamtkollektiv nur 36,9%.

Der Altersmedian betrug bei unserem Patientenkollektiv 68 Jahre. Damit waren die Patienten insgesamt älter als in den anderen Studien (außer der CASES Studie mit einem Altersmedian von 73 Jahren). In der ECASS Studie betrug der Altersmedian 65 und in der Kölner Studie nur 63 Jahre. Der Schweregrad des Schlaganfalls und das Alter der Patienten könnten sich negativ auf den klinischen Verlauf ausgewirkt haben. Die Subgruppenanalyse in der ECASS-I Studie zeigte, dass die Schwere des initialen neurologischen Defizits sich negativ auf den klinischen Verlauf nach der Thrombolyse auswirkt. Alle Studien mit Ausnahme der NINDS (1995) Studie hatten eine Altersbegrenzung von 80 Jahren. In unserer Lysegruppe befanden sich 8 Patienten über 80 Jahre. Diese Patienten konnten sich im Alltag noch selbst versorgen, daher wurde die Lyse im Rahmen eines individuellen Heilversuchs durchgeführt. Als Ausschlusskriterium für die Lysetherapie wurde das biologische und nicht das absolute Alter gesehen. Auch andere Autoren, z.B. Tanne et al.

(1999), kommen zu dem Schluss, dass die Behandlung mit rt-PA nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung bei sorgfältiger Einhaltung der Protokollkriterien alten Patienten nicht generell vorenthalten werden soll.

In einer kumulativen Metaanalyse aller randomisierten, kontrollierten Studien mit rt-PA fand sich bei initial schwerer Schlaganfallsymptomatik ein statistisch nicht signifikanter Trend zu einem besseren Outcome nach Gabe von rt-PA (Wardlaw et al., 2003). Demchuk et al. (2001) versuchten, unabhängige Prädiktoren für ein gutes Outcome nach intravenöser rt-PA Behandlung zu definieren. Hierbei fand sich der initiale Schweregrad des Schlaganfalls, gemessen anhand spezifischer Schlaganfallsskalen, als wesentlichster Faktor für ein funktionell gutes Outcome.

Ein Vergleich mit anderen Studien fällt schwer, da in den großen rt-PA Studien die Patienten zu einem festen Zeitpunkt nach dem Schlaganfall untersucht wurden, bei uns jedoch nicht nach einem Zeitprotokoll. So wurden die Patientendaten in der NINDS und in der ECASS Studie am 90. Tag erhoben. Hingegen wurde in diesen Studien der prämorbid Zustand nicht berücksichtigt.

Der primäre Endpunkt war das klinische Outcome bei der Entlassung mit Auswertung der einzelnen Scores (NIHSS, BI, EBI und mRS) und allen vieren als kombiniertem Endpunkt (gutes Outcome: NIHSS \leq 1, BI \geq 95; EBI \geq 95; mRS \leq 1).

Es zeigte sich ein positiver Behandlungseffekt für rt-PA in allen vier Outcome-Parametern bei der Entlassung, jedoch wurde dieser nur für BI und den NIHSS signifikant.

In der Tabelle 20 werden zum Vergleich die Ergebnisse der großen Studien dargestellt:

	NINDS	ECASS-II (IT)	Köln
BI \geq 95	50% vs. 38%		53%
mRS \leq 1	39% vs. 26%	40,3%	40%
NIHSS \leq 1	31% vs. 20%		42%

Tab. 20: Vergleich der Studienergebnisse 3 Monate nach dem Insult. Prozentualer Anteil der Patienten mit einem positiven Behandlungseffekt (BI \geq 95, mRS \leq 1, NIHSS \leq 1).

Die rt-PA Lyse führte zu einer 45,3%-igen Reduktion von Abhängigkeit und Tod (mRS \geq 4). Im Vergleich zu 26,5% in der Kontrollgruppe war dies eine signifikante Verbesserung.

Es wurde keine Differenz zwischen rt-PA und Placebogruppe mit gutem Outcome (kombinierter Endpunkt) festgestellt. In beiden Gruppen betrug der Anteil der Patienten mit gutem Outcome jeweils 9%.

Besonders wichtig war uns die Auswertung der Genesungsindizes, da sie die prämorbid Situation und die Situation bei der Aufnahme berücksichtigen.

Außerdem war uns die Bearbeitung der Frage wichtig, ob die Lysetherapie sich auf die Größe des Infarktareals auswirkt.

„Die endgültige Größe der Infarktfläche gibt Hinweis auf die Veränderungen, die in den ersten Stunden nach dem Schlaganfall stattfinden, da es mit anhaltender Dauer der Minderperfusion zur Progression irreversibler neuronaler Schädigung vom Zentrum des Ischämieareals (mit bereits „initialer“ Infarzierung) zu den kritisch unterperfundierten umgebenden Hirnarealen kommt: Das endgültige Infarktareal nimmt an Größe zu, während die Penumbra bei fehlender suffizienter Wiederherstellung des Blutflusses zunehmend kleiner wird („time is brain“).“ (Astrup J, 1981).

Durch die Auswertung der computertomographischen Daten haben wir festgestellt, dass die meisten Patienten sowohl in der Lysegruppe als auch in der Kontrollgruppe einen ACM-Infarkt erlitten (45 vs. 43). Bei jeweils einem Patienten wurde ein Infarkt im Vertebrobasilargebiet festgestellt. Bei den restlichen Patienten waren mehrere Arterien betroffen. Alle demarkierten Infarkte waren territorial angeordnet. 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 den größten Erfolg bei Makroangiopathie bzw. embolischen Insulten erwarten würde (Lindley, 2001).

Bei drei Patienten aus der Lysegruppe kam es nicht zu einer Infarktdemarkierung. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Lysetherapie durch die vollständige Reperfusion das Auftreten eines Infarkts verhindert hat, oder es wurden Patienten lysiert, die eine TIA ohne bleibende Schäden erlitten hatten.

Hinsichtlich der Infarktgröße stellten wir fest, dass, obwohl der Durchschnitt der Infarktflächen in der Kontrollgruppe um 1.406 mm² größer ist, die Größe der Infarktflächen im CCT 2 sich bei den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheidet ($p = 0,26$).

Wie hoch die Rekanalisationsrate war, konnten wir nicht feststellen, da keine Angiographiekontrolle durchgeführt wurde.

Hinsichtlich der Sicherheitsparameter wurde Folgendes festgestellt.

Die Mortalitätsrate in unserem Patientenkollektiv war viel niedriger als in den anderen Studien und betrug in beiden Gruppen im Krankenhaus 7,5%. Alle Patienten verstarben innerhalb der ersten 8 Tage.

In der Connecticut-Studie (Bravata, 1994-2001) betrug die Krankenhaus-Mortalitätsrate sogar 25%. Dagegen wurde in den großen Studien die 30-Tage Mortalitätsrate bestimmt. In der ECASS-Studie wurde sie mit 17,9% und in der NINDS-Studie mit 12,9% angegeben.

Bezüglich der ICB-Rate haben wir feststellen müssen, dass die Anzahl der parenchymatösen Blutungen paradoxerweise in der Kontrollgruppe signifikant größer war, möglicherweise, weil die nicht-lysierten Parenchymanteile einen größeren Blut-Hirn-Schranken-Schaden erfahren. Im Vergleich dazu betrug die ICB-Rate in der rt-PA Gruppe der ECASS-I Studie 19,8%, in der Kölner Studie 8,2%, in der ATLANTIS-Studie 7,0% und in der NINDS-Studie 6,4%. Damit liegen unsere Ergebnisse hinsichtlich der ICB-Rate in der rt-PA Gruppe unterhalb der ICB-Raten in den anderen Studien. Eine Erklärung für den Unterschied kann ohne Bekanntgabe der detaillierten Einzelheiten aus den anderen Studien nicht gegeben werden.

Dagegen ist der Anteil der hämorrhagischen Imbibierungen in der Lysegruppe höher und betrug 30% gegenüber 9,4% in der Kontrollgruppe. Diese hatten aber keine klinische Relevanz.

Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen bei den überlebenden Patienten zugunsten der mit rt-PA behandelten Patienten.

Der vermutete Zusammenhang zwischen dem therapeutischen Fenster und dem neurologischen Befund bei Entlassung hat sich in unserem Kollektiv nicht bestätigt. Es bestand nur eine geringe Korrelation zwischen den beiden Größen ($r = 0,18$). Auch der neurologische Befund bei der Entlassung korrelierte nur gering mit der Infarktgröße ($r = 0,16$).

Somit kann abschließend festgestellt werden, dass unter der in der klinischen Routine durchgeführten intravenösen Behandlung mit rt-PA eine klinische Verbesserung besonders der neurologischen Symptomatik verzeichnet wird. Dies galt auch für die älteren Patienten und die Patienten mit einer schweren Schlaganfallsymptomatik. Die lysierten Patienten konnten schneller mobilisiert werden, was nicht nur zu einer Reduktion der Komplikationsrate führte, sondern auch eine positive Einwirkung auf die Psyche der Patienten hatte.

Es wurde ein nicht signifikanter Unterschied in der Infarktgröße festgestellt, wobei die Größe des Infarkts nur gering mit dem neurologischen Befund korrelierte. Außerdem fanden wir bei der Behandlung mit Alteplase keine Erhöhung der ICB-Rate und der Mortalität.

Anschließend möchten wir die Ergebnisse unserer Studie mit den Ergebnissen der retrospektiven Kohortenstudie mit einer ähnlicher Patientenzahl vergleichen.

Die Studie wurde in den USA (Staat Connecticut) von Mai 1996 bis Dezember 1998 in 16 Akutspitalen durchgeführt (Bravata et al., 2002). Ziel dieser Studie war die strukturierte Analyse der Krankengeschichten der eingeschlossenen Patienten und der Vergleich von Outcome, Mortalitätsraten und ICB-Raten mit der NINDS Studie (1995). Die Gesamtkollektive aus der

Routineversorgung und der Vergleichsstudie waren gut vergleichbar hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schweregrad des Insults (NIHSS-Score).

Die Resultate werden in der Tab. 21 vorgestellt.

Outcome	Connecticut (n=63)	Krankenhaus Troisdorf (n=53)
Krankenhaus-Mortalität	25%	7,5%
symptomatische intrakranielle Blutungen	6%	3,8%
falsche rt-PA Dosis	35%	0%
Lysebeginn mehr als 3 Stunden nach Beginn der Symptomatik	22%	0%
Lyse trotz vorbestehender Blutungsneigung	10%	0%
kein Blutdruckmonitoring nach Richtlinien	79%	0%
Lyserate	0,6%	1,38%

Tab. 21: Resultate unserer Untersuchung hinsichtlich des Outcome im Vergleich zur Connecticut Studie

Wie aus Tabelle 21 ersichtlich wird, waren in der Connecticut Studie die Mortalität und schwere extrakranielle Blutungen deutlich höher als in unserer Studie. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit der Mortalität von der Anzahl größerer Protokollabweichungen pro Patient in der amerikanischen Studie. Dies verdeutlicht noch einmal, dass das Beachten der Richtlinien für die Durchführung der rt-PA Lyse sehr wichtig ist.

Unsere Studie verdeutlicht den Nutzen einer intravenösen rt-PA-Therapie für Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall im klinischen Alltag, wenn die Behandlung innerhalb von 3 Stunden begonnen wird und die Therapierichtlinien eingehalten werden. Diese Art der Lysetherapie ist technisch einfach, kann schnell eingeleitet werden und steht daher einem größeren Kreis von Anwendern zur Verfügung. Da bisher noch keine neuroprotektiv wirksamen Substanzen für die Behandlung des Schlaganfalls existieren, ist die Aufklärung der Patienten hinsichtlich der Therapiemöglichkeit nach rascher Einlieferung ins Krankenhaus sehr wichtig. Außerdem werden durch die Entwicklung der Magnetresonanztomographie neue Möglichkeiten bezüglich des Zeitfensters entdeckt.

6. Zusammenfassung

In unserer retrospektiven Studie untersuchten wir 53 Patienten, die in den Jahren 1997-2003 im St. Johannes Krankenhaus Troisdorf mit ischämischem Schlaganfall eine intravenöse rt-PA-Therapie erhalten haben. Das mittlere Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Lysetherapie betrug 119 Minuten. Hinsichtlich der CCT Befunde stimmten die Ausschlusskriterien mit denen aus anderen Studien überein. Die Lyserate betrug 1,38% der auf der Schlaganfallstation aufgenommenen Patienten. Der Altersdurchschnitt lag bei 65,5 Jahre. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme auf unserer Station deutlich durch die Krankheit beeinträchtigt, der initiale NIHSS Median betrug 16. Eine Angiographie der Hirnarterien wurde nicht durchgeführt.

Als Kontrollgruppe dienten vergleichbare Patienten aus dem Patientenkollektiv der Schlaganfallstation, die innerhalb des 3-Stunden-Fensters stationär aufgenommen wurden. Dabei ist es gelungen, eine hinsichtlich Alter und Schwere des Behinderungsgrades gematchte Gruppe zu bilden.

Der klinische Verlauf wurde anhand BI, EBI, mRS und NIHSS Skalen beurteilt. Die Patienten wurden bei Aufnahme und bei Entlassung anhand dieser Skalen untersucht.

Insgesamt konnten wir einen positiven Trend im Outcome der Patienten nach einer Lyse-Therapie verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der Lysegruppe konnte für BI (95-100 Punkte) und NIHSS (0-1 Punkt) festgestellt werden:

Hinsichtlich der mRS Indizes stellten wir eine signifikant höhere Reduktion der Abhängigkeit ($mRS \geq 4$) in der rt-PA Gruppe ($\chi^2 = 8,02$) fest.

Es wurde keine absolute prozentuale Differenz zwischen rt-PA und Placebogruppe mit gutem Outcome ($mRS \leq 1$, BI 95 - 100, EBI 95 - 100, NIHSS ≤ 1) festgestellt.

Mit Hilfe des t-Tests haben wir die 2 Stichproben (Lyse- und Kontrollgruppe) hinsichtlich der Differenz der Mittelwerte der Genesungsindizes (gBI, geBI, gmRS, gNIHSS)) überprüft. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Dabei zeichnete sich ein positiver Trend des klinischen Verlaufs bei der rt-PA Lyse ab.

Anders dagegen bei der Differenz des NIHSS Werts: In der Lysegruppe befanden sich signifikant mehr Patienten mit einem positiven neurologischen Ergebnis.

Es konnte ein positiver Einfluss der rt-PA Therapie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verzeichnet werden.

Außerdem konnte keine Erhöhung der Mortalitätsrate (jeweils 7,5%) und der symptomatischen ICB Rate (3,8% rt-PA Gruppe vs. 13,2% Kontrollgruppe) bei den lysierten Patienten festgestellt werden. Hinsichtlich der Größe des Infarkts konnten wir durch Beurteilung im Eingang und Abschluss CCT keinen signifikant positiven Einfluss der Lyse-Therapie zwischen Placebo- und Verumgruppe

feststellen. Es muss dabei festgehalten werden, dass die Größe des Infarkts nur gering mit dem neurologischen Befund korrelierte. Auch der vermutete Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall von Symptomanfang bis zur Lyse und dem neurologischen Befund am Ende der Behandlung konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient $r = 0,18$).

Schlussendlich konnte anhand dieser Studie gezeigt werden, dass die rt-PA Lyse-Therapie auch unter klinischen Alltagsbedingungen zu einer relevanten Verbesserung der neurologischen Situation der Patienten führt, ohne die ICB Rate und die Mortalität zu erhöhen, wenn die Behandlung innerhalb von 3 Stunden eingeleitet wird und die Therapierichtlinien eingehalten werden. Die Auswirkung der Lysetherapie auf die Größe des Infarkts konnte nicht statistisch nachgewiesen werden.

7. Literaturverzeichnis

1. **Abe T**, Kazama M, Klinikal evacuation for efficacy of tissue cultured urokinase on cerebral thrombolysis by means of multi-centre double blind study (**TCUK**). (Translated from Japanese). *Blood-Vessel* 1981; 12: 321 – 341.
2. **AbESTT** investigators. Effects of abciximab for acute ischemic stroke: final results of Abciximab in Emergent. Stroke Treatment Trial (**AbESTT**). *Stroke* 2003; 34: 253.
3. **Adams HP**, Classification of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35 – 41.
4. **Aichner FT**, Fazekas F, Brainin M, Polz W, Mamoli B, Zeiler K, Hypervolemic haemodilution in acute ischemic stroke: the Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (**MAHST**). *Stroke* 1998; 29: 743 – 749.
5. **Albers GW**, Bates VE, Clark WM, The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke study: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke study (**STARS**). *Jama* 2000; 283: 1145 – 1150.
6. **Anonymous**, Statistisches Bundesamt, eds. *Statistisches Jahrbuch* 1998;16: 430 - 460.
7. **Asplund K**, Randomized clinical trials of hemodilution in acute ischemic stroke. *Acta neurol Scand* 1989; 4: 1 – 10.
8. **Astrup J**, Symon L, Branston N, Cortical evoked potentials in brain ischemia. *Stroke* 1979; 8: 51.
9. **Astrup J**, Siesjo B, Symon L, Thresholds in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723.

10. **Atarashi J**, Ohtomo E, Clinical utility of urokinase in the treatment of acute stage cerebral thrombosis: Multicenter-double blind study in comparison with placebo (Translated from Japanese). *Clin Eval* 1985; 13: 659 – 709.
11. **Bath PM**, Tinzaparin in acute ischemic stroke (**TAIST**). *The Lancet* 2001; 358: 702–710. In: *Cardiovasc* 2001; 1: 55.
12. **Bonita R**, Beaglehole R, North JDK, Event, incidence and case fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand. *Amer. J. Epidemiol.* 1984; 120: 236 – 243.
13. **Bravata DM**, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Lawrence M. Brass LM, Thrombolysis for Acute Stroke in Routine Clinical Practice. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1994 – 2001.
14. **Brierley J**, Cerebral hypoxia. In: Blackwood W, Corsellis JAN, eds. *Greenfield's neuropathology*. 3rd ed. London: Edward Arnold Verlag, 1976: 43–85.
15. **Brückmann H**, Hutschenreuter H, Ringelstein E, Zeumer H, Die Bedeutung der Vertebralisangiographie für die Diagnostik und Therapie der vertebro-basilären Durchblutungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung gefäßrekanalisierender Verfahren. *Radiologie* 1987; 27: 495 - 501.
16. **Camiolo SM**, Thorsen S, Astrup T, Fibrinogenolysis and fibrinolysis with tissue plasminogen activator, urokinase streptokinase-activated human globulin, and plasmin. *Exp Biol Med* 1971; 138: 277 – 280.
17. **CASES**: Canadian Alteplase for Acute Stroke Effectiveness. *JAMC* 2005; 10: 172.
18. **CAST**: Chinese Acute Stroke Trial. Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641 – 1649.
19. **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.

20. **Clark WM**, Wissman S, Albers GW, Jharmandas JH, Madden KP, Hamilton S, Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 - 5 hours after symptom onset: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (**ATLANTIS**). *Jama* 1999; 282: 2019 – 2026.
21. **Clarke RL**, Ranby M, Wiman B, Induction of fibrinolysis by venous obstruction. *Angiology* 1960; 11: 367 – 370.
22. **Donnan GA**, Davis SM, Chambers BR, Gates. PC, Hankey GJ, McNeil JJ, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR, Australian Streptokinase Trial Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration (**ASK**). *JAMA* 1996; 276: 961 – 966.
23. **Dotter CT**, Rösch J, Seaman AJ, Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 1974; 111: 31 – 37.
24. **Einhäupl KM**, Masuhr F, Acute therapy of stroke. *Fortsch Med* 1999; 117: 26 – 31.
25. **EUSI**: European Stroke Initiative. Empfehlungen zur Behandlung des akuten Schlaganfalls. 2003.
26. **Fisher CM**, Adams RD, Observations on brain embolism with special reference to hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951; 10: 92 – 94.
27. **Fletcher AP**, Alkjaersig N, Davies A, Lewis M, Brooks J, Hardin W, Landau W, Rachle ME, Blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme system pathophysiology in stroke. *Stroke* 1976; 7: 337 – 348.
28. **Furlan A**, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F, Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. A randomized controlled trial Study (**PROACT II**). *JAMA* 1999; 282: 2003 – 2011.
29. **Ginsberg MD**, Busto R, Combating hyperthermia in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 529 – 534.

30. **Grond M**, Stenzel C, Scmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneweis S, Heiss WD, Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community based approach. *Stroke* 1998; 29: 1544 – 1549.
31. **Grond M**, Therapie des ischämischen Schlaganfalls. *Fibrinolyse* 2000; 1: 4.
<http://www.schattauer.de/zs/fibry/2000/1/pdf/0001.pdf>
32. **Hacke W**, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, Del Zoppo GH, Intra-arterial thrombolytic therapie improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19: 1216 – 1222.
33. **Hacke W**, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al., Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (**ECASS-I**). *JAMA* 1995; 274: 1017 – 1025.
34. **Hacke W**, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (**ECASS-II**). *Lancet* 1998; 352: 1245 – 1251.
35. **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. *Neurologie* 1999; 53: 3 – 14.
36. **Hacke W**, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *NEJM* 2008; 359:1317–1329
37. **Haley EC**, Brott TG, Sheppard GI, Barsan W, Broderick J, Marler JR, Kongable GL, Spilker J, Massey S, Hansen CA, Torner JC, Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 1000 – 1004.

38. **HAMLeT**: The Hamburg Acute MRI-guided Lysis Trial. Outcome and bleeding complications of thrombolysis within 6 hours in patients with PWI / DWI mismatch. Presented: Thomalla G, Heidelberg: 17. 05. 2004.
39. **Harper AM**, Glass HI, Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 449.
40. **Harper AM**, Autoregulation of the cerebral blood flow: Influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 398.
41. **Hartmann A**, Klinik des akuten ischämischen Insults. In: Hartmann A, Heiss WD, eds. *Der Schlaganfall*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2001: 218; Tab. 11.1.
42. **Hegemann J**. Die Lokale intraarterielle Fibrinolyse bei der arteriellen Verschlusskrankheit der hirnversorgenden Gefäße. Med. Diss., Bonn., 1999.
43. **Heiss WD**, Klinische Pathophysiologie des ischämischen Insults. In: Hartmann A, Heiss WD, eds. *Der Schlaganfall*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2001: 103.
44. **Hennerici M**, Kramer G, North PM, Schmitz H, Tettenborn D, Nimodipine European Stroke Trial Group (**NEST**): Nimodipine in the treatment of akute ACM ischemic stroke. *Cerebrovask Dis* 1994; 4: 189 – 193.
45. **Holvoet P**, Lijnen HR, Collen D, Characterization of functional domains in human tissue-type plasminogen activator with the use of monoclonal antibodies. *Eur J Biochem* 1986; 158: 173 – 177.
46. **Hornig CR**, **Dorndorf W**, Hemorrhagic cerebral infarcts. Clinical aspects, computer tomography findings. Prognosis. *Nervenarzt* 1983; 54: 406 – 12.
47. **Hornig CR**, Kaps M, Hacke W, Krämer G, Busse O, Aichner F, Nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1991; 22: 153 – 160.

48. **ISIS-2:** Second International Study of Infarct Survival. Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349 – 360.
49. **IST:** International Stroke Trial Collaborative Group. A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569 – 1581.
50. **Jonson AJ,** McCarthy WR, The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusion of streptokinase. *J Clin Invest*, 1959;38: 1627 - 1643.
51. **Katzan IL,** Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA., Hammel JP, Qu A., Sila CA, The Cleveland area experience: Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *JAMA* 2000; 283: 1151 – 1158.
52. **Kelly-Hayes M,** Robertson JT, Broderick JP, Duncan PW, Hershey LA, Roth EJ, Thies WH, Rombley CA, The american heart association stroke outcome classification. *Stroke* 1998; 29: 1274 – 1280.
53. **Kolominsky-Rabas PL,** Heuschmann P, Graf C, Siemonsen S, Neundörfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, Stockert TR, A prospective community-based study of stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (**ESPro**). *Stroke* 1998; 29: 2501 – 2506.
54. **Das Kölner Modell zur Akutversorgung des Schlaganfalls.** *Dtsch Arztebl* 1999; 96: A-1117 / B-950 / C-873.
55. **Krije-Kubat B,** Lodder J, Van der Lugt PJ, Hemorrhagic infarction on CT in cardioembolic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1987; 89: 103 -105.
56. **Kummer R von,** Hacke W, Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1992; 23: 646 – 652.
57. **Kummer R von,** Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K, Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 9 – 15.

58. **Leonhard G**, Diener, H (1996). In: Mäurer HC, Diener HC, eds. Der Schlaganfall-Praxisbezogene, aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation. Stuttgart: Thieme, 1996: 88.
59. **Lindley RI**, Thrombolytic therapy in acute stroke: controversies and unresolved issues. In: Wahlgren NG, eds. Update on Stroke Therapy Part III, 2000 - 2001. Stockholm: Karolinska Stroke Update, 2001: 135 – 48.
60. **Lutter S**, Offene, randomisierte Studie zur Wirkung einer Hämodilutionstherapie mit Hydroxylstärke und Dextran 40 auf die Hirndurchblutung beim cerebralen Insult, 2000: 71.
61. **March N**, Gaffney P, Some observations on the release of extrinsic and intrinsic plasminogen activators during exercise in man. *Haemostasis* 1980; 9: 238 – 247.
62. **MAST E**: The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 145 – 150.
63. **MAST I**: The Multicenter Acute Stroke Trial-Italy Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509 – 1514.
64. **Masur H**. Scalen und Scores in der Neurologie. New York: Georg Thieme Verlag, 1995.
65. **Mohr JP**, Orgogozo JM, Harrison MJG, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers HJ, Martinez-Vila E, Dycka J, Tettenborn D, Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 197 – 203.
66. **Mori E**, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A, Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Neurology* 1992; 42: 976 – 982.
67. **Neveling M**, Lechleuthner A, Schneweis S, Heiss WD, Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*, 1998; 29: 1544 - 1549.

68. **NINDS (1995):** 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 – 1587.
69. **NINDS (2004):** The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. *Lancet* 2004; 363: 768 – 74.
70. **Nolte C, Jungehülsing G, Villringer A,** Pathophysiologie der zerebralen Ischämie: Durchblutungsmangel setzt Kaskade der Zerstörung in Gang. *Klinik für Neurologie, Charité. NeuroTransmitter* 2002; 1.
[www.kompetenznetz-schlaganfall.de / eingang/mediz/inhalt/pathophysio.pdf](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/ingang/mediz/inhalt/pathophysio.pdf).
71. **Norris JW, Le Brun L, Anderson, Group T,** Intravenous nimodipine in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 194 – 196.
72. **Ohtomo E, Araki G, Itoh E, Tougi H,** Clinical efficacy of urokinase in the treatment of cerebral thrombosis. Multi-centre double blind study in comparison with placebo (Translated from Japanese). *Clin Eval* 1985, 12: 711 – 731.
73. **Opitz PJ,** *Weltprobleme*. Bonn: Bundeszentrale für politische Bildung, 4. Auflage, 1995.
74. **Pan European Consensus Meeting on Stroke Management,** *J Int Med* 1996; 240: 173-180.
75. **Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA, Ward CA, Bennett WF, Yelverton E, Seeburg PH, Heyneker HL, Göddel DV, Collen D,** Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature* 1983; 301: 214 – 21.
76. **Poeck K.** *Neurologie*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, Hong Kong, Barcelona: Springer, 1992: 151 – 181.
77. **Prowse CV, Cash JD,** Physiologic and pharmacologic enhancements of fibrinolysis. *Semin Thromb Hemostas* 1984; 10: 51 - 60.

78. **Pulsinelli W**, Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992; 1: 533 – 536.
79. **Ranby M**, Studies on the kinetics of plasminogen activation by tissue plasminogen activator. *Biochim Biophys Acta* 1982; 704: 461.
80. **Riede UN**, Schäfer HE., Wehner H. Allgemeine und Spezielle Pathologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 1989: 945 - 954.
81. **Ringelstein EB**, Weiler C, Hirninfarktmuster im Computertomogramm. *Nervenarzt* 1990; 61: 462 – 471.
82. **Ringelstein EB**, Busse O, Grond M, Akutversorgung von Patienten mit zerebralen Insulten. *Ärztebl.* 1999; 35: 875 – 877.
83. **Sacco RL**, Wolf PA, Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM, Survival and recurrence following stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1982; 13: 290 - 295.
84. **Sacco RL**, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA: IV. American Heart Association Prevention Conference. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507 - 1517.
85. **Schellinger PD (a)**, Fiebach JB, Ringleb PA, Jansen O, Hacke W, Thrombolyse bei zerebraler Ischämie. *Nervenarzt* 2001; 72: 590 – 599.
86. **Schellinger PD (b)**, Fiebach JB, Jansen O, Ringleb PA, Mohr A, Steiner T, Heiland S, Schwab S, Pohlers O, Ryssel H, Orakcioglu B, Sartor K, Hacke W, Stroke MRI within 6 h after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001; 49: 460 – 469.
87. **Schlier M (a)**, Statistik des Patientenkollektivs der Schlaganfallstation in den Jahren 1998 – 2001. 2001:1-2.
88. **Schlier M (b)**, Kontraindikationen für die t-PA Lysetherapie. Intensivmedizinische Behandlung der akuten cerebralen Ischämie, Statistik des SAS-Patientenkollektivs in den Jahren 1998 - 2001. 2001:1-2.

89. **Schlier M (c)**, Intensivmedizinische Behandlung der akuten cerebralen Ischämie (Stand 11.06.2004).2004:1-2.
90. **Schmulling S**, Ground M, Rudolf J, Heiss WD, One-year follow-Up in acute stroke patients treated with rt-PA in clinical routine. *Stroke* 2000; 31: 1552 – 1554.
91. **Scholz W**, Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1953; 12: 249 – 261.
92. **Schriger DL**, Kalafut M, Starkman S, Krueger M, Saver JL, Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. *JAMA* 1998; 279: 1293 – 1297.
93. **Schwab S**, Krieger D, Müllges W, Hamann G, Hacke W. *Neurologische Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer Verlag, 1999.
94. **Siesjö B**, Cell damage in the brain: A speculative hypothesis. *J cereb Blood Flow Metab* 1981; 1: 155.
95. **Sussman BJ**, Fitch TS, Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705 – 1709.
96. **Tanne D**, Bates VE, Verro P, Kasner SE, BinderJR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanjia PN, Scott P, Dayno JM, rt-PA Stroke Survey Group. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology* 1999; 53: 424 – 427.
97. **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 – 674.
98. **Wardlaw JM (a)**, Del Zoppo GJ, Yamaguchi T, Thrombolysis in acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2000; 3. Oxford: Update Software. Updated quarterly.

99. **Wardlaw JM (b)**, Sandercock PAG, Warlow CP, Lindley RI, Trials of thrombolysis in acute ischemic stroke: does the choice of primary outcome measure really matter? *Stroke* 2000; 31: 1133 – 1135.
100. **Wardlaw JM**, Sandercock PAG, Berge E, Thrombolytictherapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1437 – 1442.
101. **Wilcox RG**, Von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR, Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute Myocardial infarction. AngloScandinavian Study of Early Thrombolysis (**ASSET**). *Lancet* 1988; 2: 525 – 530.
102. **Witten CA, O'Connell FB**, The treatment of stroke, due to occlusion of the internal carotid artery. *J Tn State Med Assoc.* 1958; 51:94 - 96.
103. **Yamaguchi T**, Hayakawa T, Kiuchi H, Japanese Thrombolysis Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 269 – 272.
104. **Zeumer H**, Ringelstein EB, Hacke W, Lokale Fibrinolysetherapie bei Thrombose der A. basilaris und distaler subtotaler Stenose der A. vertebralis. In: Trübestein G, Etzel F, eds. *Fibrinolytische Therapie*. Stuttgart, New York: Schattauer 1982: 317 – 322.
105. **Zeumer H**, Vascular recanalizing techniques in interventional neuroradiologie. *J Neurol* 1985; 231: 287 – 294.

8. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. A. Hartmann, für die Vergabe des Themas, freundliche Hilfe bei der Erstellung der Doktorarbeit und moralische Unterstützung bei der Lösung der im Prozess der Erstellung entstandenen Probleme;

Dr. Handrup für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit im St. Johannes Krankenhaus, Troisdorf;

Dr. Schlier für die Unterstützung in allen Phasen der Erstellung dieser Arbeit;

Prof. Dr. Haage und Dr. Piroth für die Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit;

Wissenschaftszentrum HELIOS für die Korrektur der Doktorarbeit;

Fr. Rau für die Geduld bei der Korrektur;

Hr. Lödorf, Hr. Harder, Hr. Brenn für die Einführung in das PRIOMED System;

Fr. Dr. Moskau für die Hilfe bei der Erstellung der ACCESS Datenbank;

Hr. Strauch für die Hilfe bei der Statistischen Auswertung;

Fr. Alvertis, Hr. Neufeld-Sokolov und Hr. Enge für die Hilfe bei der Formatierung der Doktorarbeit.

Persönlich danken möchte ich Volkmar und Ernst Fleischer für ihre Geduld und ihre Rücksichtnahme.