



---

Year: 2016

---

## Schlaganfall aus der Perspektive des Neurologen (Teil 2): Neues in der Akutbehandlung

Schur, P ; Luft, A

**Abstract:** In der letzten Praxis-Ausgabe (9/2016) wurde im Artikel mit dem Titel «Neues in der Akutdiagnostik» über die relevanten Faktoren zur Erweiterung der thrombolytischen Prozeduren ausserhalb der bisherigen Thrombolyse-Einschlusskriterien berichtet. Die rasche klinische und bildgebende Identifizierung der Patienten, die von einer endovaskulären Therapie anhand des «Target Mismatch» profitieren, ist ein weiterer Schlüssel im Wettlauf mit der Zeit. Trotz der Kontraindikationen für eine IVT (intravenöse Thrombolyse) können die Vorteile der mechanischen devices es erlauben, einen Thrombus rasch, komplett und vor allem mit besserem Outcome zu entfernen. Die IAT (intraarterielle Thrombolyse) hat durch die neuen Resultate in den randomisiert kontrollierten Studien MR-CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME und REVASCAT an Bedeutung gewonnen. Im folgenden Artikel werden der state-of-the-art der Basistherapie und die wichtigsten akuten Behandlungspfade besprochen. In the last praxis edition (9/2016) the article with the title “Neues in der Akutdiagnostik” reported about the relevant factors for the extension of thrombolytic procedures despite the usual inclusion criteria of thrombolysis. The rapid clinical and imaging identification of patients who benefit from endovascular therapy based on the “target mismatch” is another key factor in the race against time. In addition the advantages of new mechanical devices allow to remove a thrombus quickly, completely and especially with better outcome. The recently published randomized controlled studies MR-CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME and REVASCAT showed significant benefits of intra-arterial thrombolysis in patients with large artery occlusions. The following article discusses the state-of-the-art of the basic therapy and the major pathways of acute therapy.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002351>

Other titles: Stroke from the Perspective of Neurologists (Part 2): Update in the Acute Therapy

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-127655>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Schur, P; Luft, A (2016). Schlaganfall aus der Perspektive des Neurologen (Teil 2): Neues in der Akutbehandlung. *Praxis*, 105(10):555-562.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002351>

1. Titel: „Schlaganfall aus der Perspektive des Neurologen“

Untertitel: Neues in der Akutbehandlung

## 2. Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
BD	Blutdruck
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
IAT	Intraarterielle Thrombolyse
IVT	Intravenöse Thrombolyse
ICP	Intracerebral Cranial Pressure
INR	International Normalized Ratio
GCS	Glasgow Coma Scale
KG	Körpergewicht
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NNT	Number Needed to Treat
MRI	Magnetresonanz Imaging
mRS	modified Rankin Scale
rt-PA	Recombinant Tissue Plasminogen Activator
SC	Stroke Center, Schlaganfallzentrum
SU	Stroke Unit
TICI2b3	Thrombolysis In Cerebral Infarction grade 2b or 3
NOAK	Neues orales Antikoagulantium

## 3. Zusammenfassung

In der letzten PRAXIS Ausgabe wurde im Artikel mit dem Titel „Neues in der Akutdiagnostik“ über die relevanten Faktoren zur Erweiterung der thrombolytischen Prozeduren außerhalb der bisherigen Thrombolyse Einschlusskriterien berichtet. Die rasche klinische und bildgebende Identifizierung der Patienten, die von einer endovaskulären Therapie anhand des ‚Target Mismatch‘ profitieren, ist ein weiterer Schlüssel im Wettlauf mit der Zeit. Trotz der Kontraindikationen für eine IVT können die Vorteile der mechanischen *Devices* es erlauben, einen Thrombus rasch, komplett und vor allem mit besserem *Outcome* zu entfernen. Die IAT hat durch die neuen Resultate in den randomisiert kontrollierten Studien MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, SWIFT PRIME und REVASCAT an Bedeutung gewonnen. Im folgenden Artikel werden der *state-of-the-art* der Basistherapie und die wichtigsten akuten

Behandlungspfade besprochen.

### 3. Executive Summary

In the last PRAXIS edition the article with the title “*Neues in der Akutdiagnostik*” reported about the relevant factors for the extension of thrombolytic procedures despite the usual inclusion criteria of thrombolysis. The rapid clinical and imaging identification of patients who benefit from Endovascular Therapy based on the 'Target Mismatch', is an other key factor in the race against time. In addition the advantages of new mechanical devices allow to remove a thrombus quickly, completely and especially with better outcome. The recently published randomized controlled studies MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, SWIFT PRIME and REVASCAT showed significant benefits of intra-arterial thrombolysis in patients with large artery occlusions. The following article discusses the state-of-the-art of the basic therapy and the major pathways of acute therapy.

### 4. Schlüsselwörter

Akute und subakute zerebrale Ischämien, zielgerechte Reperfusion, medikamentöse und mechanische Thrombolyse, optimale funktionelle Erholung

### 5. Haupttext

#### Einführung

Mit klinischem Verdacht auf einen akuten Schlaganfall beginnt ein Wettlauf mit der Zeit. Dabei stellen sich in der Akutphase zwei diagnostische und konsekutiv therapeutische Engpässe. Erstens durch den Ausschluss wichtiger Kontraindikationen für eine IVT wie einer zerebralen Blutung (mittels CT) und Untersuchung wichtiger Blutparameter und zweitens durch die bildgebende Identifizierung (mittels CT Angiografie/Perfusion oder MRI) der Patienten, die von einer mechanischen endovaskulären Therapie und Erweiterung des Thrombolysefensters anhand des ‚Target Mismatch‘ profitieren und in ein ‚Stroke Center‘ zugewiesen werden müssen.

‚Best Medical Treatment‘ umfasst die optimale Überwachung und Einstellungen der Vitalparameter und Risikofaktoren basierend auf der bisherigen Vorerkrankungen bzw. bisherigen Therapie. B- und bei nachgewiesenem Thrombus (Angio-CT, Angio-MRI) kann ergänzend zum ‚Best Medical Treatment‘ eine die rasche intravenöse, allenfalls auch konsekutiv IAT („Bridging“) erfolgen.

In der Akutphase und im Verlaufe müssen klinische Verschlechterungen und Komplikationen

**Kommentiert [andreas.l1]:** Würdest Du das immer noch als best medical management bezeichnen? Meist meint man damit ja conservative Massnahmen.

rasch erkannt werden und Rezidive verhindert werden. Zur klinischen Beurteilung des Therapieerfolges sollte vor und unter jeder medikamentösen oder mechanischen Thrombolysen der NIHSS<sup>[1]</sup>, eine standardisierte, neurologische Untersuchung (max. 42 Punkte) erhoben werden. Außerdem müssen die Ursachen der zerebralen Ischämie im Einklang mit der Klinik und der Bildgebung geklärt werden, um einerseits schädigende Therapien zu vermeiden und andererseits neue Diagnosen und deren Risiko therapeutisch anzugehen. In der Praxis haben sich diverse Scores zur Abschätzung des Nutzen-Risikos etabliert.

### Allgemein

In der Prähospitalisationsphase ist das rasche Erkennen des Schlaganfalls und die Alarmierung der Ambulanz mit Voranmeldung im Zielspital entscheidend. Die Verfügbarkeit eines mobilen CT Schädel könnte eine IVT bzw. konsekutiv eine IAT („Bridging“) bereits in der Ambulanz ermöglichen und bei fehlender Verbesserung des NIHSS oder großen Gefäßverschlüssen zu einer direkten Zuweisung in ein ‚Stroke Center‘ führen.

In der Hospitalisationsphase verbessert sich die Effizienz durch Vorbereitungen anhand der telefonischen Vorinformationen, durch Operationalisierung und permanente Verbesserung klinischer Entscheidungsbäume und durch die rasche Realisierung einer Bildgebung zum Nachweis eines Thrombus, zur Klärung der Gefäßachsen und zur Erfassung des ‚Target Mismatch‘. Anhand der Bildgebung wird mit dem Neuroradiologen die Thrombolysen und Thrombektomieindikation gestellt. Dabei tritt ein allgemeingültiges Zeitfenster zunehmend in den Hintergrund; wichtiger wird die individuelle Abschätzung von Mismatch und Kollateralversorgung zur Identifikation des noch zu rettenden Gewebes. So können häufig auch Patienten jenseits des etablierten 4.5 h Fensters behandelt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Indikation und Effizienz der Intervention

‚Best Medical Treatment‘ umfasst die optimale Überwachung und Einstellungen der Vitalparameter und Risikofaktoren basierend auf den bekannten Vorerkrankungen und der bisherigen Therapie.

Die Studie von Chamorro et al. beschrieb bereits im 1998, dass die meisten Schlaganfall Patienten in den ersten 2 Tagen einen erhöhten BD zeigen, aber auch dass dieser BD sich innerhalb der ersten 10 Tage spontan und ohne Therapie wieder normalisiert.<sup>[2]</sup> Man vermutet unter Zuhilfenahme eines Erklärungsmodells, dass ein höherer BD ein Phänomen

der Gegenregulation ist, um die Penumbra, das Gewebe ‚at risk‘, über Kollateralen ausreichend zu durchbluten. Als Konsequenz könnte man annehmen, dass eine iatrogen Blutdrucksenkung zu einer *Outcome* Verschlechterung führt, was aber bisher in keiner größeren Studie erhärtet werden konnte. Evidenz für das Umgekehrte gibt es ebenfalls nicht: Aufgrund der *Cochrane* Metaanalyse [3] besteht keine Evidenz für eine Blutdrucksenkung während der Akutphase. Vielleicht könnten zukünftige Studien aufzeigen, dass bei Patienten ohne ein ‚Target Mismatch‘ gegenüber einer Kontrollpopulation mit ‚Target Mismatch‘ eine Blutdrucksenkung in der Frühphase zu einem besseren *Outcome* führen könnte. Eine engmaschige Kontrolle des Blutdrucks und hochnormale Einstellung mit geringen Schwankungen scheint daher ratsam. Insbesondere sollten Blutdruckschwankungen von  $\geq 20$  mmHg vermieden werden, da ein schlechtes *Outcome* erwartet wird.[4][5][3] Die Europäischen *Guidelines*[6][7] empfehlen keine Blutdrucksenkung in der ersten Woche ab Ereignis (bei Patienten ohne Thrombolyse), außer bei einer Blutdruckentgleisung  $> 220/120$  mmHg (mit und ohne vorbekannter Hypertonie). Bei diesen Blutdruckentgleisungen können sich kurzwirksame Antihypertensiva wie z.B. das Lisinopril oder das Perlinganit am Perfusor (bei diastolischem Druck  $\geq 140$  mmHg) bewähren. Bei Patienten mit Lyse-Absicht, unter und nach Thrombolyse gelten die auf den Daten des SITS-ISTR Register basierenden, europäischen *Guidelines*. In diesen drei Situationen ist bei bekannter Hypertonie das Absetzen der Antihypertensiva nicht indiziert. Der BD ist strikt unter 185/110 mmHg zu halten. Zum Monitoring gehören auch der Nachweis des Sinusrhythmus im EKG's, der Normothermie (zumindest kein Fieber), der optimalen Oxygenierung ( $> 95\%$ ) und die optimale Blutzuckereinstellung ( $< 8$  mmol/L). Eine Laborkontrolle des kleinen Blutbildes mit Gerinnung, der Nierenfunktion, der Leberfunktion, der Entzündungsparameter, des Cholesterols, BNP/NT-proBNP und TSH soll in die diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen integriert werden. Eine Anämie  $> 7$  g/dl wird für bisher gesunde Patienten mit Subarachnoidalblutung, akutem ischämischem Schlaganfall und Schädelhirntrauma gut toleriert. [8] Die Thrombozyten  $< 90'000$ /mcl und ein INR  $> 1.6$  sind eine Kontraindikation für eine IVT. [9] Allerdings kann bei fehlender Blutungsanamnese auf die Bestimmung der Thrombozyten zur Zeitersparnis verzichtet werden. [10] Neben einem Vorhofflimmern beweist auch ein erhöhtes BNP oder NT-proBNP in den ersten 72 h nach Ereignis (ohne gleichzeitige Niereninsuffizienz, bei bisher unklarer Schlaganfallursache) gemäß einer Metanalyse die kardioembolische Genese eines Schlaganfalls und ist unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen mit einer Vollheparinisierung oder einem NOAK zu therapieren.[11] Es scheint auch so zu sein, dass die Frühmobilisation die Komplikationsraten bei

**Kommentiert [PS2]:** Deine Referenz war nicht vollständig – war das die "Stroke" Zeitung?

**Kommentiert [andreas.I3R2]:** Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology*; 2009;73(23):1957–62.

Schlaganfall reduzieren kann.[<sup>12</sup>][<sup>13</sup>][<sup>14</sup>][<sup>15</sup>] Eine Frühmobilisation d.h. eine Mobilisation in den ersten 24 oder 48h nach Ereignis ist allerdings bei Patienten mit schwerem Schlaganfall und intrazerebralen Blutungen mit einem schlechteren *Outcome* nach 3 Monaten verbunden.[<sup>16</sup>] Eine strikte Bettruhe wird aber nicht gefordert. 24 h nach der Thrombolyse sollte als Standard Aspirin verordnet werden bis die Ätiologie des Schlaganfalls geklärt ist.

Da epileptische Anfälle den intrazerebralen Druck erhöhen und somit indirekt den zerebralen Blutfluss vermindern, ist die unmittelbare Therapie mit Lorazepam i.v. und allenfalls gefolgt von einer weiteren Eskalation indiziert.[<sup>17</sup>] Die epileptische Anfälle treten bei einer intrazerebralen Blutung unmittelbar und innerhalb der ersten 24h gehäuft auf [<sup>18</sup>]. Dennoch wird eine prophylaktische Gabe von Antiepileptika nicht generell empfohlen.

Ein zerebrale Ischämie, aber auch eine intrazerebrale Blutung, kann über assoziiertes Hirnödem zu einer intrakraniellen Drucksteigerung mit konsekutiver Reduktion des zerebralen Blutflusses führen. Der akute Hirndruck kann mit Oberkörperhochlagerung mit gerader Kopfhaltung über einen verbesserten venösen Abfluss oder vorübergehend mit kontrollierter Hyperventilation (bei Intubierten) und Mannitol (osmotisches Diuretika) über eine verbesserte Perfusion behandelt werden. [<sup>19</sup>][<sup>20</sup>] Die Indikationen für eine Hämatomausräumung werden im nächsten Kapitel besprochen.

In der folgenden Darstellung werden die wichtigsten Abklärungen des ischämischen Schlaganfalls zusammengefasst. Die Diagnostik wird bei erstem negativem Sampling schrittweise auf selektionierte Patienten\* erweitert. Die erweiterte Diagnostik und das Risiko *Assessment* wird in der nächsten PRAXIS Ausgabe in der Sekundärprophylaxe weiter beschrieben. (Tabelle 2)

Tabelle 2 : Ursachensuche

Die Behandlung der extrakraniellen Gefäßpathologien werden in der nächsten PRAXIS Ausgabe im Artikel mit dem Titel „Neues in der Sekundärprävention“ beschrieben.

### **Akutbehandlung bei hämorrhagischem Schlaganfall**

Die Komplikationen im ersten Stadium des Schlaganfalls zeigen sich im zerebralen Hirnödem und in der hämorrhagischen Transformation. Bei diagnostizierter spontaner zerebraler Blutung oder hämorrhagischem Infarkt ist jede medikamentöse Thromboseprophylaxe und Blutverdünnung zu stoppen. Zur Thromboseprophylaxe werden häufig antithrombotische Stiefel ‚antithrombotic boots‘ eingesetzt. Bei stabiler Blutung kann nach 24h eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit LMWH begonnen werden. [<sup>21</sup>] [<sup>22</sup>]

Eine schwedische Studie<sup>[23]</sup> bewerte das sichere Wiedereinsetzen einer therapeutischen Antikoagulation (sofern weiterhin indiziert) oder einer antithrombotischen Prophylaxe mit niedrigmolekularem Heparin bei Patienten mit zerebraler Blutung erst ab 10 bis 30 Wochen nach dem Ereignis.

Die häufigste Ursache für eine spontane intrazerebrale Blutung ist die chronische arterielle Hypertonie<sup>[24][25]</sup>. Die INTERACT-2 Studie zeigte im Rahmen einer intrazerebralen Blutung keinen positiven Effekt bei Blutdrucksenkung unter 140mmHg systolisch. <sup>[26][6]</sup> Hingegen soll gemäß der Studie INTERACT<sup>[27]</sup> eine Reduktion des Blutdrucks auf 150-220 mmHg in den ersten 6h nach dem Ereignis assoziiert sein mit einer geringeren Ausdehnung des Hämatoms.) Die Folgen und die Behandlung des erhöhten Hirndrucks und von epileptischen Anfällen wurde bereits im vorherigen Kapitel besprochen.

Eine chirurgische Indikation soll dringend anhand der Bildgebung mit einem Neurochirurgen geklärt werden. Die operative Sanierung mittels Kraniotomie ist für vorwiegend jüngere Patienten vorbehalten. Eine Kraniotomie sollte nur in Erwägung gezogen werden bei plötzlicher Vigilanzminderung (bei initialem GCS  $\geq 9$ ), bei supratentoriellen, oberflächlichen Blutung ( $\leq 1$  cm von der Hirnoberfläche) oder bei einer Blutung im Kleinhirn.<sup>[28]</sup> In diesen Fällen führt eine dekompressive Kraniektomien mit Hämatomevakuierung zu einer Verbesserung des Spätergebnisses <sup>[29]</sup>.

Bei intrazerebraler Blutung wurde aufgrund der postulierten perioperativen Risiken anstelle der Kraniotomie auch die stereotaktisch endoskopische Evakuierung des Blutes mit konsekutiver lokaler Lyse in Studien untersucht. Die Mortalitätsrate der endoskopischen Evakuierung ist im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen deutlich geringer. <sup>[30][31]</sup>

## **Akutbehandlung bei kardioembolischer Genese**

### **Medikamentöse Therapie**

Der Lyseentscheid fällt mit dem Ausschluss von Kontraindikationen für eine IVT. <sup>[10]</sup> Diese Kontraindikationen sind ein Intervall zur Zeit ‚last seen normal‘ nicht mehr als 4.5h (da ab diesem Zeitpunkt die Mortalitätsrate steigt), eine intrakranielle Blutung im Nativ-CT, Symptome oder Zeichen einer Subarachnoidalblutung, einen Schlaganfall oder schweres Schädel-Hirn-Trauma innerhalb der letzten drei Monate, eine frühere intrakranielle Blutung / arteriovenöse Missbildung / Aneurysma, eine Arterienpunktion oder Risiko einer Blutung an nicht-komprimierbarer Stelle, eine medikamentös nicht senkbarer BD von 185/110mmHg, eine mögliche septische Embolie / Perikarditis / Endokarditis, eine Serum-Glucose  $<2.7$  oder  $>22.2$ mmol/l, ein INR  $>1.6$  und eine Blutungsanamnese in Kombination mit Thrombozyten

<90'000/mm<sup>3</sup>.

Die Einnahme von NOAK bis 13h (Zeitfenster gemäss Studie 8h-22h, im Mittel 13h) vor intravenöser Thrombolyse oder vor intraarterieller Thrombolyse zeigte in einer Basler Pilot Studie ein ähnliches Risikoprofil wie die Patienten ohne vorgängige Einnahme einer Antikoagulation.<sup>[32]</sup>

Eine Studie aus Holland zeigt, dass die Gabe von Aspirin innerhalb von 24h nach Lyse mit erhöhtem Blutungsrisiko verbunden ist. Ist der Patient bereits unter Aspirin, wird das Aspirin pausiert und der Patient kann trotzdem thrombolysiert werden.<sup>[33]</sup>

Die Resultate der NINDS, ECASS I et II et ATLANTIS Studien<sup>[34]</sup> zeigen eine NNT von 4 für die IVT im 1.5h Zeitfenster nach Ereignis, eine NNT von 9 bei 3h, eine NNT von 21 bei 4.6h und eine NNT von 45 bei 6h. In der randomisiert, doppelblinden und Placebo kontrollierten Multicenterstudie ECASS III wurde die Wirksamkeit und die Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA, Actilyse ®) im Fenster bis 4.5h nachgewiesen. <sup>[35]</sup> <sup>[36]</sup>  
<sup>[10]</sup>Wie aus der Übersicht (Bild 1) ersichtlich ist, basieren die NNT auf einem weichen Studienendpunkt mRS 0-2 (modifizierter Rankin Scale<sup>[37]</sup>). Der mRS erfasst das Ausmass der Beeinträchtigungen in den täglichen Aktivitäten (keine Symptome = mRS 0, tot = mRS 6). Bei den neueren Studien wird auch der harte Endpunkt der Blutfluss ,TICI2b3' (Thrombolysis in Cerebral Infarction grade 2b or 3) in der konventionellen Angiographie zur NNT Berechnung herangezogen.

Bild 1: Die Thrombolysefenster

Gemäß dem Compendium® wird die IVT mit einem 10% Bolus von 0.9mg/kg KG (Rest über 60') verabreicht. Bei jeder Thrombolyse sollte der Ausgangs -NIH Stroke Score, die Dauer der Thrombolyse und die total applizierte Menge der Alteplase dokumentiert werden. Unmittelbar oder 24h nach der Thrombolyse ist ein Kontroll-CT mit der Frage nach einer intrakraniellen Hämorrhagie oder Mikroblutungen durchzuführen. Der Patient wird im weiteren Verlauf auf die ,Stroke Unit' verlegt.

Patienten mit Vorhofflimmern, mit Schlaganfallrezidiv unter einem offenen Foramen ovale oder mit einem Aneurysma des Vorhof Septums sollten antikoaguliert werden, bis das entsprechende Problem behoben ist. Patienten mit Antiphospholipidsyndrom oder genetisch-bedingten Gerinnungsstörungen benötigen eine lebenslängliche Antikoagulation, diejenigen mit tiefer Venenthrombose benötigen nur eine vorübergehende Antikoagulation. Bei kardiembolischer Ursache sollte kein ASS verabreicht werden, sondern eine



therapeutische Antikoagulation initiiert werden. Innerhalb der ersten 24h wird nur antikoaguliert, sofern keine Thrombolyse durchgeführt wird. Die Anwendung der NOAK in der Akutphase ist noch nicht untersucht. Ein grosses Infarktareal (>1/3 des Mediaterritoriums) erhöht bei Einsetzen der Antikoagulation das Risiko für eine hämorrhagische Transformation und Infarkteinblutung [38]. Deshalb sollte man insbesondere bei schweren und grossen Schlaganfällen einige Tage warten. Allgemeine Leitlinien hierzu gibt es nicht, allerdings wird im Allgemeinen spätestens nach 10 Tagen eine Antikoagulation (meist nicht einem NOAC) eingeleitet.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht ausserdem bei erhöhtem Blutzucker und hohem Alter > 75 Jahren.[39]

Es gibt unterschiedliche Verfahren die Blutverdünnung in der Akuttherapie einzubringen. Einige Neurologen führen die Heparinisierung stufenweise am Perfusor nach initialem Ziel Anti-Xa 0,2-0,3 und nach unauffälligem Kontroll-CT Schädel auf 0,3-0,4 ein. Andere setzen nach erfolgtem Kontroll-CT Schädel direkt mit der Vollheparinisierung und im Verlauf auf die orale Antikoagulation mit NOAK um.

Bei einem GCS Abfall oder beim Auftreten oder Verschlechterung der neurologischen Defizite soll unabhängig davon ein CT Schädel durchgeführt werden. Im Falle einer hämorrhagischen Transformation oder einer Ausdehnung des Hämatoms ist die Antikoagulation gemäß Ziel Anti-Xa zu reduzieren oder sogar zu stoppen.

Die Bedeutung der intraarteriellen Thrombolyse und deren Implementierung im klinischen Alltag hat durch neue Resultate in randomisiert kontrollierten Studien an Bedeutung gewonnen.

Dabei wird im Anschluss an die IVT (bei einem NIHSS im Bereich >6) und bei fehlenden Kontraindikationen eine Thrombektomie mit oder ohne Applikation von Lytikum (rt-PA oder Urokinase) [40] durchgeführt. Ob Lytikum gegeben wird oder nicht, hängt in der Praxis meist von der Zeitspanne zur Vorbereitung auf den Eingriff ab. Ist in dieser Zeit das Lytikum noch nicht vollständig intravenös gegeben worden, so kann der Rest intraarteriell appliziert werden. Aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden sollte das „Aufsparen“ von Lytikum für die intraarterielle Gabe. Die sequentielle Therapie mit intravenöser Thrombolyse und Thrombektomie wird auch als ‚Bridging‘ bezeichnet.[41] [42] Die intraarterielle Thrombolyse und/oder intraarterielle Thrombolyse-Thrombektomie mittels Stent-Retriever-Geräten bei intrakraniell Arterienverschluss zeigt in den randomisierten Studien MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME und REVASCAT einen zusätzlichen Benefit im Vergleich zur intravenösen Thrombolyse.[43][44][45][46] Patienten nach akutem ischämischen Ereignis mit

**Kommentiert [PS4]:** Frage: das waren doch alles IAT Studien (ausser der REVASCAT mit dem Stent). Was meinst du mit Thrombektomie? IAT und mechanische Thrombolyse? – Ich würde schreiben: Die intraarterielle Thrombolyse bei intrakraniell ... (und dann REVASCAT weglöschen).

**Kommentiert [andreas.I5R4]:**

persistierendem, distalem Verschluss der Arteria cerebri anterior oder des M1 Segmentes sollten immer (unabhängig vom Zeitfenster) für eine Thrombektomie alleine oder eine Bridging Behandlung evaluiert werden, solange das CT noch keine klare Hypodensität zeigt.<sup>[5]</sup>

### Interventionelle Therapie

Kommt eine intraarterielle Behandlung in Frage (bei grossem Gefässverschluss), so ersetzt die intraarterielle Thrombolyse oder Thrombektomie nicht die intravenöse Lyse. Vielmehr sollte immer schnellstmöglich intravenös lysiert werden während der Patient auf den endovaskulären Eingriff vorbereitet wird (Grotta JC, Hacke W. Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. Stroke; 2015 Jun;46(6):1447–52).  
~~Im nicht universitären Setting muss bereits im Vorfeld mit einer intravenösen Thrombolyse (sofern keine Kontraindikationen) oder bei schwerem Verlauf auch einer intraarteriellen Thrombolyse begonnen werden.~~

In der Behandlung der intrakraniellen Stenosen hat sich in der mechanischen Thrombolyse der ‚self-expanding retriever‘ Solitaire® (2012)<sup>[48]</sup> durchgesetzt, der initial in der Behandlung von Aneurysmen eingesetzt wurde. Dieser Stent legt sich selbständig ab, komprimiert den Thrombus an die Gefäßwand <sup>[49]</sup> und wird nach der Eröffnung des Gefäßes mit einem Nitinolfaden entfernt.<sup>[50]</sup> Die Kombination des temporären Stenting hat den Vorteil einer sofortigen Rekanalisation und einer Thrombektomie durch Thrombaspiration. Jede Gefässmanipulation beinhaltet die Gefahr einer periinterventionellen Komplikation und benötigt die Betreuung eines spezialisierten Schlaganfallzentrums mit Neuroradiologie und Neurochirurgie.

„Reperfuse rapidly and completely if possible“. Die neueren Studienresultate konnten aufgrund der unterschiedlichen Techniken und Standards nicht in Metaanalysen verglichen und weiter analysiert werden. Es ist aber erwiesen, dass akut auch interventionell etwas angeboten werden muss, der Erfolg vom Zeitintervall Symptombeginn-Therapiebeginn abhängt bzw. ein noch zu definierendes Zeitfenster dafür besteht. Mit anderen Worten besteht unabhängig von der Therapieart (intravenös oder intraarteriell) ein Zeitfenster, das über die individuelle Bildgebung (MRI) identifiziert werden muss. Für eine mechanische Intervention in Frage kommen Patienten mit einem Verschluss der großen Hirnbasisgefäße (Arteria cerebri media M1, in Einzelfällen auch in den distalen Segmenten M2 und M3, Arteria carotis, Arteria basilaris, eingeschränkt auch Arteria cerebri anterior und Arteria cerebri posterior)<sup>[51][52]</sup> und dann vor allem die selektierten Patienten anhand des „Target Mismatch“, als Surrogat Marker für das noch zu rettende Gewebe<sup>[53]</sup>. Allerdings hat dieser

Surrogatmarker bislang in prospektiven Studien keine besserer Stratifizierung von Patienten für eine Lyse gezeigt als die Standardverfahren. [54] [55]

Besteht eine Kontraindikation für eine IVT z.B. Vorgeschichte für eine intrazerebrale Blutung, ist der NIHSS nach der Thrombolyse nicht besser, die Rekanalisation mit IAT limitiert oder hat der Patient eine relevante Atherosklerose (Vorteil: keine Antikoagulation, nur ASS oder Clopidogrel) wird unabhängig vom Alter des Patienten eine reine Thrombektomie in Erwägung gezogen.

Einige Experten meinen, dass bei jedem Patienten eine Intervention erfolgen soll, andere intervenieren nur bei selektierten Patienten mit guter Kollateralversorgung. Ein kritischer Faktor eines großen Gefäßverschlusses könnte der kollaterale Fluss sein<sup>[56]</sup>. Bei ungenügendem, kollateralem Fluss könnte die Rekanalisation tendenziell weniger effizient sein. Der Grad der Rekanalisation könnte intra-interventionell durch eine Angiographie präzise die Lokalisation des Verschlusses und die Ausdehnung der Kollateralen aufgezeigt werden und eine bessere Beurteilung ermöglichen.

Venker<sup>[57]</sup> et al. haben die proximalen Verschlüsse der A. cerebri anterior durch multimodale Behandlung untersucht, welche die intravenöse und IAT mit mechanischer Thrombolyse durch einen Stent kombiniert. Auch diese Resultate benötigen weitere Studien. Es braucht neue randomisierte Studien mit klaren vergleichbaren Standards.

### Akutbehandlung bei nicht-kardioembolischer Genese

In Bereiche des hinteren Kreislaufs kann ein Verschluss der Basilaris und der Vertebralis direkt eine mechanische Lyse benötigen, da in 40% aller Fälle der Verschluss arterio-arterieller Genese ist. Eine Intervention an der Arteria vertebralis, im Speziellen auf Höhe der Bifurkation, ist technisch eine größere Herausforderung als die Intervention an den Karotiden. Bei den Patienten mit asymptomatischen oder symptomatischen Stenosen der Arteria vertebralis gibt es nur wenige randomisierte Studien. Die randomisierte Studie 'Vertebral Artery Stenting Trials' (VAST) analysierte die Stenteinlage in die Arteria vertebralis. Das Stenting in die Stenose einer Arteria vertebralis ist assoziiert mit erhöhter Komplikation in einem von 20 Fällen. In dieser Studienpopulation war das Risiko für ein Rezidiv in der Arteria vertebrobasilaris unter „Best Medical Treatment Alone“ gering. [58]

### Neues in der Evaluation der Prognose

#### Abschätzung des funktionellen Outcome im Akutstadium

Das Umfeld eines Patienten mit akutem Schlaganfall wird sich besorgt über die Prognose

**Kommentiert [PS7]:** Die Kollateralversorgung nehmen einige als Kriterium zur Selektion – warum löschen?

**Kommentiert [andreas.l8R7]:** Weil das noch experimentell ist und man die Kollateralversorgung nicht eindeutig darstellen kann (ausser in der Angio aber dann ist man ja schon dabei). Allenfalls kannst Du schreiben "bei selektierten Pt mit Target Mismatch und/oder guter Kollateralversorgung".

erkundigen. Der Score ASTRAL (Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne), versucht basierend auf einem Schlaganfall Datenregister<sup>[59]</sup>, das funktionelle *Outcome* des akuten Schlaganfalls anhand eines einfachen 'bedside' Fragebogens vorauszusagen. Dieser Score berücksichtigt das Alter, den Schweregrad des Schlaganfalls, die « event-to-door time », das Gesichtsfeld, die Glukose in der Akutphase und den Bewusstseinsgrad des Patienten. Eine Punktzahl auf 31 entspricht dabei einer 50%-igen Wahrscheinlichkeit für einen schlechten Outcome.

6.

#### Key messages: Akutbehandlung

- Eine Selektion gemäß den Kriterien „Target Mismatch“ könnte es erlauben, das Zeitfenster für eine Thrombolyse zu erweitern.
- Der Nutzen der sequenziellen Anwendung der intraarteriellen Thrombektomie im Anschluss an eine IVT, auch ‚Bridging‘ genannt, ist in den neuen Studien erbracht. Die IAT bei intrakraniellm Arterienverschluss zeigt einen Benefit.
- Ein mechanische Thrombektomie ist unabhängig vom Alter eine Alternative bei erfolgloser intravenöser oder intraarterieller Thrombolyse, bei Kontraindikationen für eine intravenöse oder IAT z.B. Vorgeschichte für eine intrazerebrale Blutung.

#### 3 Multiple-Choice- Fragen: Akutbehandlung

1.

Nach erfolgloser intravenöser Thrombolyse mit schlechterem NIHSS ist eine Bildgebung mit Perfusion durchzuführen  
weil  
die Perfusion zur Beurteilung des ‚Target Mismatch‘ in der Entscheidung für eine endovaskulären Therapie wichtig ist.

2.

In den ersten 24h nach Ereignis kann bei kardioembolischer Genese des Schlaganfalls keine Antikoagulation eingesetzt werden  
weil  
die NOAK in den ersten 24h nach Schlaganfall Ereignis noch nicht zugelassen sind.

3.

Eine mechanische Thrombolyse kann in folgenden Territorien versucht werden:

- A. A. ophtalmica
- B. in den distalen Segmenten M2 und M3 der ACM
- C. Arteria basilaris
- D. eingeschränkt in der Arteria cerebri anterior
- E. Arteria communicans anterior

3 Multiple-Choice- Antworten: Akutbehandlung

- 1. A
- 2. D
- 3. B, C, D

7. Korrespondenzadressen

Dr. med. Patrick Schur  
Eggmattweg 7  
CH-4312 Magden  
Switzerland  
Email: patrick.schur@ksbl.ch

Prof. Dr. med. Andreas Luft  
Neurologische Klinik  
Frauenklinikstrasse 26  
CH-8091 Zürich  
Switzerland  
Email: andreas.luft@usz.ch

8. Bibliografie

---

<sup>1</sup> Brott T, Adams HP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [see comments]. *Stroke* 1989; 20(7):864–870.

<sup>2</sup> Chamorro A, Vila N et al. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:1850-1853.

<sup>3</sup> Bath PM, Krishnan. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD000039.

<sup>4</sup> Castillo J, Leira R et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.

- 
- <sup>5</sup> Marcheselli S, Cavallini A et al. Impaired blood pressure increases in acute cardio embolic stroke. *J Hypertens* 2006;24:1849-1856.
- <sup>6</sup> Mancia G, Fagard R et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
- <sup>7</sup> Ahmed N, Wahlgren N et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;40:2442-2449.
- <sup>8</sup> Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M et al. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Apr;14(2):156-62.
- <sup>9</sup> Hacke W, Kaste M et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke (ECASS 3). *N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329.
- <sup>10</sup> Rost et al. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;73(23):1957–62).
- <sup>11</sup> Llombart V, Antolin-Fontes A et al. B-Type Natriuretic Peptides Help in Cardioembolic Stroke Diagnosis. *Stroke* 2015; 46: 1187-1195
- <sup>12</sup> Warlow C, Ogston D et al. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I – incidence and predisposing factors. *Br Med J* 1976;1:1178-81.
- <sup>13</sup> Oczkowski WJ, Ginsberg JS et al. Venous thromboembolism in patients undergoing rehabilitation for stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:712-6.
- <sup>14</sup> Jorgensen L, Jacobsen BK et al. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 Months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000;11:381-7.
- <sup>15</sup> Demirbag D, Ozdemir F et al. The relationship between bone mineral density and immobilization duration in hemiplegic limbs. *Ann Nucl Med* 2005;19:695-700.
- <sup>16</sup> AVERT Trial Collaboration group, Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386(9988):46–55.
- <sup>17</sup> Morgenstern LB, Hemphill JC et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108-2129.
- <sup>18</sup> Berger AR, Lipton RB et al. Early seizures following intracerebral hemorrhage: implications for therapy. *Neurology* 1988;38:1363-1365.
- <sup>19</sup> Kulkens S, Ringleb P et al. Empfehlungen der European Stroke Initiative für Diagnose und Behandlung spontaner intrazerebraler Blutungen. *Nervenarzt* 2006 Aug;77(8):970-987.
- <sup>20</sup> Kaufmann AM, Cardoso ER et al. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992;77:584-589.
- <sup>21</sup> Wu T-C, Kasam M et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke* 2011;42(3):705–9.
- <sup>22</sup> O'Carroll CB, Capampangan DJ et al. What is the effect of low-molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis compared with mechanical methods, on the occurrence of hemorrhagic and venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage? A critically appraised topic. *Neurologist* 2011;17(4):232–5.
- <sup>23</sup> Majeed A, Kim YK et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860-2866.
- <sup>24</sup> Steiner T, Kaste M et al. Recommendations for the management of intracranial hemorrhage – part I: spontaneous intracerebral hemorrhage. The European Stroke Initiative

---

Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.

<sup>25</sup> Sutherland GR, Auer RN et al. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2006;13:511-517.

<sup>26</sup> Anderson CS, Helley E et al. Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-2365.

<sup>27</sup> Arima H, Anderson CS et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010;56:852-858.

<sup>28</sup> Broderick JP, Brott TG et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987-993.

<sup>29</sup> Murthy JM, Chowdary GV et al. Decompressive craniectomy with clot evacuation in large hemispheric hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;2:258-262.

<sup>30</sup> Schaller C, Rohde V et al. Die lokale Lysebehandlung spontaner intrazerebraler Blutungen mit Plasminogenaktivator (rt-PA). Indikation und Grenzen. *Nervenarzt* 1995;66:275-281.

<sup>31</sup> Auer LM, Deinsberger W et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989;70:530-535.

<sup>32</sup> Seiffge DJ, Van Hooff RJ et al. Recanalization Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients: Impact of Prior Treatment with Novel Oral Anticoagulants on Bleeding Complications and Outcome – A Pilot Study. *Circulation* 2015; DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.115.015484

<sup>33</sup> Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):731-7.

<sup>34</sup> Hacke W, Donnan G et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774

<sup>35</sup> Lees KR, Bluhmki E et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695-1703.

<sup>36</sup> Ahmed N, Wahlgren N et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010; 9: 866-874.

<sup>37</sup> van Swieten JC, Koudstaal PJ et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19(5):604-607.

<sup>38</sup> Whiteley WN, Adams HP et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2013;12(6):539-45.

<sup>39</sup> Strbian D, Engelter S et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Stroke Thrombolysis: The SEDAN Score. *ANN NEUROL* 2012;71:634-641

<sup>40</sup> Del Zoppo GJ, Higashida RT et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke – PROACT Investigators. *Stroke*. 1998;29:4-11.

<sup>41</sup> Jun Lee, Ye. The combination of reperfusion and recanalization predicts favorable outcome better than reperfusion or recanalization alone in target mismatch patients. *International Stroke Conference Oral Presentations*. *Stroke*. 2011;42:e42-e110.

<sup>42</sup> Mazighi M1, Meseguer E et al. Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2012;43:1302-1308.

<sup>43</sup> Franssen PS, Beumer D et al. Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN). *Trials* 2014;15:343.

- 
- <sup>44</sup> Demchuk AM, Goyal M et al. Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE). *World Stroke Organization* 2014;10:429–438.
- <sup>45</sup> Campbell BC, Peter J et al. Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND IA). *International Journal of Stroke* 2014;9:126–132.
- <sup>46</sup> Saver JL, Goyal M et al. Solitaire<sup>TM</sup> with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial. *International Journal of Stroke* 2015;10:439–448.
- <sup>47</sup> Furlan A, Higashida R et al. Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA.* 1999;282(21):2003–11.
- <sup>48</sup> Molina CA, Chamorro A et al. REVASCAT: a randomized trial of revascularization with SOLITAIRE FR<sup>®</sup> device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight-hours of symptom onset. *International Journal of Stroke* 2015;10:619–626.
- <sup>49</sup> Saver JL, Jahan R et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT) : A randomized, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 6;380(9849):1241-9.
- <sup>50</sup> Roth C, Papanagiotou P et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke* 2011;41:2559-2567.
- <sup>51</sup> Fiehler J. Future trials of endovascular mechanical recanalization therapy in acute ischemic stroke patients: a position paper endorsed by ESMINT and ESNR. *Neuroradiology. Springer-Verlag* 5.9.2012.
- <sup>52</sup> Widimsky P, Hopkins LN. Catheter-based interventions for acute ischaemic stroke. *Eur Heart J. The Oxford University Press*; 2015 Oct 1;:ehv521.
- <sup>53</sup> Albers GW, Thijs VN et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;10;60(5):508–17.
- <sup>54</sup> Kidwell CS, Jahan R et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med. United States* 2013;3:368(10):914–23.
- <sup>55</sup> Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischemic stroke selected by MRI perfusion- diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8:141–50.
- <sup>56</sup> Jung S, Gilgen M et al. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischemic stroke. *Brain. England* 2013;136(12):3554–60.
- <sup>57</sup> Venker C, Stracke P et al. New options in the therapeutic management of acute ischemic stroke. Good results with combined i.v. and i.a. lysis and mechanical thrombectomy. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010;78(11):652-7.
- <sup>58</sup> Compter A, van der Worp H et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomized open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 606–14.
- <sup>59</sup> G. Ntaios, M. Faouzi et al. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology.* 2012; 78(24): 1916-22.