Praktisches Vorgehen beim akuten Hirninfarkt: Therapie

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS) und Schweizerische Herzstiftung (SHS)[1]

Lernziele

Kenntnis der Indikationen der intravenösen Thrombolyse

Kenntnis der Indikationen der intraarteriellen Thrombolyse

Kenntnis der Indikationen für Aspirin und Heparin

Kommt ein Patient mit einem ischämischen Hirninfarkt rasch in ein Zentrum mit einem Stroke Team, so kann mit guten Erfolgschancen innert drei Stunden eine intravenöse oder innert 6 Stunden eine intraarterielle Thrombolyse durchgeführt werden. Eine genaue Kenntnis der Indikationen und Befolgung der Kontraindikationen bildet die Basis für den Erfolg oder Misserfolg. Ist es nicht möglich, eine Thrombolyse durchzuführen, so stellt Aspirin die beste therapeutische Alternative dar. Heparin kommt nur in selektionierten Fällen zum Einsatz. Ebenso wichtig wie Thrombolytika und Antithrombotika sind allgemeine medizinische Massnahmen zur Behandlung und Vermeidung von Komplikationen eines Schlaganfalls.

Einem ischämischen Hirninfarkt liegt ein Gefässverschluss durch eine lokale Thrombose oder einen Embolus zugrunde. In beiden Situationen kann durch eine Wiedereröffnung der arteriellen Strombahn die ischämische Kaskade bis hin zum Zelltod unterbrochen werden, vorausgesetzt, die Intervention erfolgt genügend rasch. Wenn auch der Kern des ischämisch bedrohten Gewebes häufig unrettbar verloren ist, so können im angrenzenden Hirnparenchym wertvolle Strukturen gerettet werden [1]. Im angrenzenden Gewebe, der sogenannten Penumbra, sind die Zellen funktionslos, aber noch nicht irreversibel geschädigt.

Systemische, intravenöse Thrombolyse

Die ersten Thrombolysestudien wurden vor Einführung der Computertomographie durchgeführt, als es noch nicht möglich war, Hirnschläge wegen Ischämien oder infolge von Blutungen zu unterscheiden. Die Resultate waren entmutigend [2, 3]. Erst die Erfolge beim Herzinfarkt und die modernen bildgebenden Verfahren weckten das Interesse wieder. Es stellte sich somit erneut die Frage, ob intravenös applizierte Thrombolytika das Patientenschicksal verbessern würden. Heute liegen Ergebnisse von mehreren grossen Studien und Metaanalysen vor [4–11].

Aus diesen Studien ergaben sich wichtige Erkenntnisse:

1. *Die Zeit spielt eine entscheidende Rolle.* Die einzige Studie mit positiven primären Endpunkten war die NINDS-Studie. In der NINDS-Studie wurden die Hälfte der Patienten innert 90 Minuten und die andere Hälfte innert 180 Minuten behandelt. Die anderen Studien hatten Zeitfenster von 4, 5 oder 6 Stunden, und auch in diesen Studien hatten die innert 3 Stunden eingeschlossenen Patienten tendenziell ein besseres Schicksal als jene, die nach 3 Stunden behandelt wurden.
2. Die *Interaktion der Thrombolytika mit Aspirin oder Heparin* erhöht die Komplikations- bzw. Blutungsrate. Die gleichzeitige Gabe von Aspirin oder Heparin mit den Thrombolytika sollte daher vermieden werden.
3. *Patienten mit einer ausgedehnten Hypodensität im CT weisen eine erhöhte Blutungsrate auf.* Thrombolytika sollten daher nur gegeben werden, wenn die Hypodensität im CT weniger als ein Drittel des Mediastromgebietes umfasst.
4. *Die Blutungsgefahr bei Streptokinase war höher als bei recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA).* Beim Hirninfarktpatienten sollte eine iv-Thrombolyse mit rt-PA erfolgen.
5. *Individuelle Faktoren spielen eine Rolle.* Patienten mit langjähriger Hypertonie und Leukenzephalopathie und auch ältere Patienten haben eine erhöhte Blutungsneigung. Daten bei Kindern stehen aus.

Korrespondenz:
Prof. Heinrich Mattle
Neurologische Klinik und Poliklinik
Inselspital
CH-3010 Bern
Tel. 031 632 21 11
Fax 031 632 96 79
E-mail heinrich.mattle@insel.ch

1 Folgende Personen haben einen unentgeltlichen Beitrag zur Erstellung der Fachartikel beigetragen:
M. Arnold, Bern; A. Barth, Bern; C. Bassetti, Bern; R. Baumgartner, Zürich (Redaktor dieses Artikels); S. Beer, Valens; J. Bogousslavsky, Lausanne; A. Carota, Lausanne; A. Carruzzo, Lausanne; G. Devuyst, Lausanne; A. Dupont, Basel; S. Engelter, Basel; P. Erne, Luzern; F. Fluri, Basel; R. Guzman, Bern; S. Heffet, Genève; HJ. Hungerbühler, Aarau; HG. Imhof, Zürich; E. Keller, Zürich; H. Keller, Zürich; J. Kesselring, Valens; J. Le Floch-Rohr, Genève; K. Loevblad, Bern; Ph. Lyrer, Basel; F. Mahler, Bern; A. Marx, Lugano; H. Mattle, Bern (Redaktor dieses Artikels); B. Meier, Bern; R. Mordasini, Bern; M. Mosso, Zürich; F. Müller, Scherzingen; S. Osswald, Basel; M. Reichhart, Lausanne; L. Remonda, Bern; D. Rüfenacht, Genève; W. Rutishauser, Genève; R. Sztaijzl, Genève; L. Regli, Lausanne; J. Rem, Basel; A. Rivoir, Bern; G. Schroth, Bern; C. Städler, Lugano; P. Stierli, Aarau; M. Sturzenegger, Bern; B. Tettenborn, St. Gallen; C. Tosi, Lugano; B. Weder, St. Gallen; S. Windecker, Bern.

Tabelle 1
Metaanalyse der innert 3 Stunden mit rt-PA behandelten Patienten in ECASS I und II und NINDS.

Behandlung in 3 Stunden	rtPA	Placebo
Total behandelte Patienten	440	426
verstorbene oder abhängige Patienten nach 90 Tagen	254 (57,7%)	305 (71,6%)
Chi-Quadrat 2,15 (df = 2), Z = 4,27		
Odds Ratio zugunsten der Behandlung = 0,55 (CI 0,41-0,72)		

Tabelle 2
Mortalität der innert 3 Stunden mit rt-PA behandelten Patienten in ECASS II und NINDS.

Behandlung in 3 Stunden	rtPA	Placebo
Total behandelte Patienten	393	389
nach 90 Tagen verstorbene Patienten	65 (16,5%)	70 (18%)
Chi-Quadrat 2,15 (df = 1), Z = 0,52		
Odds Ratio zugunsten der Behandlung = 0,91 (CI 0,63-1,32)		

Tabelle 3
Intrakranielle Blutungen der innert 3 Stunden mit rt-PA behandelten Patienten in ECASS II und NINDS.

Behandlung in 3 Stunden	rtPA	Placebo
Total behandelte Patienten	393	389
symptomatische und asymptomatische intrakranielle Blutungen	41 (10,4%)	15 (3,9%)
Chi-Quadrat 0,67 (df = 1), Z = 3,56		
Odds Ratio bei Behandlung = 2,68 (CI 1,56-4,62)		

rt-PA-Studien

Die NINDS-Studie mit einem Zeitfenster von 3 Stunden war positiv. Es ergab sich eine nichtsignifikante Verminderung der Mortalität um 4% und eine signifikante Verminderung der Behinderung (13% mehr Patienten, die verglichen mit Placebo einen modifizierten Rankin-Grad 0 oder 1 erreichten). In ECASS I und II mit Zeitfenstern bis 6 Stunden ergaben sich nichtsignifikante Trends, dass mehr Patienten behinderungsfrei überlebten. Wurde die ECASS-II-Population dichotom bei Rankin-Grad ≤2 versus ≥3 aufgeteilt, ergab sich ein Unterschied von 8,3% (p = 0,024) zugunsten der behandelten Patienten. Diese Unterteilung erfolgte jedoch retrospektiv und war kein primär definierter Endpunkt. In der ATLANTIS-Studie ergab sich kein Unterschied zwischen Behandlung und Placebo in den Stunden 4 und 5 (34% versus 32%). Führt man aus diesen Studien (ECASS I und II, NINDS) alle innert 3 Stunden mit rt-PA behandelten Patienten in einer Metaanalyse zusammen, so ergibt sich ein signifikant günstiger Effekt (Tabelle 1) [12].

Die Mortalität wird durch 0,9 mg rt-PA/kg Körpergewicht (NINDS und ECASS II) nicht reduziert (Tab. 2).

Der Preis der Behandlung besteht in einer signifikanten Erhöhung der intrakraniellen Blutungsrate (Tab. 3).

Trotz der erhöhten Zahl intrakranieller Blutungen, von denen keineswegs alle symptomatisch werden, sprechen die Zahlen für einen Nutzen der Behandlung mit 0,9 mg rt-PA/kg Körpergewicht i.v. innert 3 Stunden nach Symptombeginn. Pro 1000 behandelte Patienten sind 65 Blutungen wegen der Behandlung zu erwarten. Trotz dieser erhöhten Blutungsrate wird bei 140 von 1000 Patienten der Tod oder eine Invalidität verhindert.

Zusammenfassend ist es aufgrund der heutigen Erkenntnisse sinnvoll, die intravenöse rt-PA-Behandlung bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt innert 3 Stunden zu empfehlen und durchzuführen. Voraussetzung ist, dass Indikationen und Ausschlusskriterien wie in der NINDS-Studie angewendet werden, und dass die Behandlung durch neurovaskulär erfahrene Ärzte durchgeführt wird, am besten durch ein Team von Neurologen und Neuroradiologen und mit Neurochirurgen im Hintergrund [13–16].

In den Stunden 4, 5 und 6 kann die intravenöse rt-PA-Behandlung nicht generell empfohlen werden.

Die Mehrheit dieser Autorengruppe vertritt die Ansicht, dass die Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt nur an Zentren durchgeführt werden soll, die über ein professionell organisiertes Stroke Team, bestehend aus Neurologen, Neuroradiologen und Neurochirurgen, verfügen, und die auch jederzeit weitere Spezialisten wie Anästhesieärzte, Intensivmediziner oder Kardiologen beiziehen können. Gründe hierfür sind die Optimierung der Indikationsstellung und damit der Behandlungserfolge sowie die Notwendigkeit, allfällige Komplikationen der Thrombolyse behandeln zu können.

Lokale, intraarterielle Thrombolyse

Vor mehr als 10 Jahren wurde gezeigt, dass intraarteriell applizierte Urokinase verschlossene Hirngefässe rekanalisieren kann und sich damit die Chance einer klinischen Erholung verbessert [17–21]. Dass dem so ist, wurde kürzlich durch die prospektiv randomisierte Studie PROACT II mit rekombinierter Prourokinase bewiesen [22]. In die Studie wurden Patienten mit Verschlüssen im M1- oder M2-Segment der Arteria cerebri media, d.h. *Media-Hauptstamm- oder Hauptastverschlüssen*, aufgenommen. In der mit Prourokinase behandelten Gruppe wurde die Zahl der behinderungsfreien Patienten (Rankin Grad ≤2) von 25% auf 40% erhöht, bzw. die Behandlung erhöhte die Chance, den Gefässverschluss ohne relevante Behinderung zu überleben, um 60%. Stratifiziert nach Schwere des Hirninfarktes bzw. NIHSS-Punkten ergibt sich, dass Patienten mit schweren Infarkten bzw. mehr als 10 NIHSS-Punkten tendenziell mehr von einer Lyse profitieren als Patienten mit 10 oder weniger Punkten. Extrapoliert man die PROACT-II-Daten auf 1000 Behandlungen, so wird 150 Patienten eine Behinderung erspart. Die Mortalität war in

Tabelle 4
Indikationen für Heparin beim akuten Hirninfarkt.

zerebrale Sinus- und Venenthrombose*
extrakranielle Karotis- oder Vertebralisdissektion**
akuter Infarkt bei hochgradigen Karotisstenosen** [33]
bei Nachweis eines intraluminalen Thrombus in einer Hirnarterie**
bei kardiogenen Embolien mit hohem Rezidivrisiko**

* Empfehlung basiert auf prospektiv randomisierten Studien
** Empfehlung basiert nicht auf prospektiv randomisierten Studien

Tabelle 5
Medikamentöse Therapie des akuten Hirninfarktes.

bis 3 Stunden nach Symptombeginn: intravenöse oder intraarterielle Thrombolyse, bei Kontraindikation zur Lyse: Aspirin
bis 6 Stunden nach Symptombeginn: intraarterielle Thrombolyse, wenn nicht durchführbar: Aspirin
länger als 6 Stunden nach Symptombeginn: Aspirin. Heparin nur in ausgewählten Situationen gemäss Tabelle 4

beiden Gruppen gleich (25% bei Prourokinase versus 27% bei Kontrollen).

Die Prognose eines Patienten, der mit lokaler intraarterieller Lyse behandelt wird, hängt von mehreren Faktoren ab [23]. Patienten mit wenigen Punkten auf der NIHSS-Skala (= kleinere Infarkte), mit einer klinischen Verbesserung um mehr als 4 Punkte in der NIHSS-Skala innert 24 Stunden nach der Behandlung, mit erfolgreicher Gefässrekanalisation und Patienten mit Behandlungsbeginn innerhalb von 4 Stunden nach Symptommanifestation haben eine bessere Prognose als jene, bei denen diese Bedingungen nicht zutreffen. Die Blutungsrate bei lokaler intraarterieller Lyse lag in der Berner Serie bei 2/43 (4,7%), in PROACT II bei 11/108 (10%).

Bei der *Basilaristhrombose* wird die lokale intraarterielle Lyse gegenüber der intravenösen Lyse allgemein bevorzugt [24]. Wenn der Patient nicht komatös ist, kann die Lyse auch länger als 6 Stunden nach Symptombeginn noch durchgeführt werden. Die Bewusstseinslage vor Lysebeginn stellt einen wichtigen prognostischen Parameter dar.

Die lokale intraarterielle Thrombolyse mit Urokinase wurde ebenfalls erfolgreich zur *Behandlung des Retinainfarktes* nach *Verschluss der Arteria centralis retinae* angewandt [25]. Prospektiv randomisierte Studien stehen aus. Eine Studie mit einem historischen Kontrollkollektiv ergab jedoch einen signifikanten Nutzen [26]. Fünf der 17 Patienten mit plötzlicher monokulärer Blindheit infolge Zentralarterienverschlusses, die innert 6 Stunden behandelt wurden, erholten sich bis zu einem Visus von 0,7 oder besser. Unter den 15 historischen Kontrollen war der beste wiedererreichte Visus 0,2.

Die Technik der lokalen intraarteriellen Thrombolyse ist an grössere medizinische Zentren gebunden, die über ein Stroke Team mit einem interventionellen Neuroradiologen verfügen. Die intraarterielle Thrombolyse kann bis zu 6 Stunden nach Auftreten der Symptome angewendet werden.

Aspirin und andere Plättchenaggregationshemmer

Weisen Patienten Kontraindikationen bezüglich einer Lyse auf, meist weil sie zu spät ins Spital kommen, stellt Aspirin bei nichtembolischen Hirninfarkten die beste Alternative dar [27, 28]. Wird Aspirin innerhalb von 48 Stunden gegeben, sinkt die Mortalität um 1%, und es erholen sich 1% mehr Patienten vollständig verglichen mit dem Spontanverlauf. Andere Plättchenaggregationshemmer, insbesondere Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (Fibane) wurden im Akutstadium des Hirninfarktes bisher nur wenig untersucht, könnten jedoch in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine und Heparinoide [29]

Das unfraktionierte Standardheparin in einer Dosis von 2×12 500 E s.c. erwies sich im International Stroke Trial (IST) im Akutstadium des Hirninfarktes als unvorteilhaft, indem ein Überschuss an intra- und extrakraniellen Blutungen einen allfälligen günstigen Effekt zunichte machte. Ob eine kleine Dosis (2×5000 E s.c.) zusätzlich zum Aspirin einen kleinen Vorteil bringt oder nachteilig wirkt, konnte nach IST nicht abschliessend beantwortet werden. Fraktioniertes Heparin zeigte in der FISS-Studie einen Vorteil. Die Nachfolgestudie FISS bis konnte jedoch die günstigen Resultate von FISS nicht bestätigen. Eine sehr detaillierte Studie mit dem Heparinoid Orgaran® verlief negativ [30]. Zusammenfassend ergibt sich beim akuten ischämischen Hirninfarkt keine generelle Indikation für Heparin und Heparinoide, da sie die Blutungsneigung erhöhen und damit die Patienten gefährden. Einzig wenn das Risiko eines Rezidivinfarktes in der Akutphase sehr hoch ist, wird Heparin weiterhin empfohlen. Auf der venösen Seite bzw. bei zerebralen Sinus- und Venenthrombosen zeigten zwei kleine prospektive randomisierte Studien einen Vorteil für die Heparinbehandlung [31, 32]. Für Heparin verbleiben somit, falls es sich nicht um einen sehr grossen Infarkt handelt, folgende Indikationen (Tab. 4).

Bei Vorhofflimmern übersteigt das Risiko eines Rezidivinfarktes im Akutstadium das durch Heparin induzierte Blutungsrisiko nicht. Somit empfiehlt sich, im Akutstadium Aspirin zu geben und in der zweiten Woche nach dem Infarkt Aspirin durch eine perorale Antikoagulation zu ersetzen.

Tabelle 5 fasst die Akuttherapie des Hirninfarktes zusammen.

Tabelle 6
Häufigste Komplikationen des akuten ischämischen Hirninfarktes.

Neurologisch
Hirnödem
erhöhter intrakranieller Druck
Hydrozephalus
hämorrhagische Transformation des Infarktes
Einblutung in Infarkt
epileptische Anfälle
Aspiration
Hypoventilation
Kontrakturen
Gelenkversteifungen
Dekubitus
Allgemeinmedizinisch
Fieber
Pneumonie
Elektrolytstörungen
diabetische Entgleisung
Herzrhythmusstörungen
tiefe Venenthrombose
Lungenembolie
Harnwegsinfekt
Mangelernährung

Tabelle 7
Schicksal von 1631 Schweizer Hirnschlagpatienten.

	n	%
verstorben 2 Wochen nach Infarkt	155	9,5%
verstorben 6 Monate nach Infarkt	377	23,1%
abhängig 6 Monate nach Infarkt	714	43,8%
verstorben oder abhängig 6 Monate nach Infarkt	1091	66,9%
lebende Patienten 6 Monate nach Infarkt	1254	77%
zu Hause	867	69%
bei Verwandten	18	1%
im Altersheim	79	6%
im Pflegeheim	212	17%
im Spital	78	6%

Allgemeine Massnahmen in der Akutphase [34–36]

Zerebrale und nicht-zerebrale Komplikationen, wie in Tabelle 6 aufgeführt, können die Mortalität und Morbidität des ischämischen Infarktes wesentlich beeinflussen [37]. Ein erhöhter intrakranieller Druck wird mit Oberkörperhochlage, leichter Hyperventilation und Osmotherapie behandelt. Beim raumfordernden Media- und Kleinhirninfarkt kann eine dekompressive Kraniektomie lebensrettend sein. Eine erhöhte Körpertemperatur vergrössert den zerebralen Schaden und sollte aggressiv mit Antipyretika gesenkt werden. Ein entgleister Wasser- und Elektrolythaushalt oder Glukosestoffwechsel wird korrigiert, ein sehr stark erhöhter Hämatokrit (>48 bis 50%) mit hypotoner Flüssigkeitszufuhr, Aderlass oder gegebenenfalls mit beidem gesenkt, epileptische Anfälle werden antikonvulsiv behandelt und konkomitierende Infektionen antibiotisch angegangen. Besonderer Beachtung bedürfen Atmung und Kreislauf, da sich sowohl eine Atem- wie auch eine Herzinsuffizienz ungünstig auf die zerebrale Ischämie auswirken. Die häufigsten Ursachen einer Hypoxie sind eine partielle Obstruktion der Atemwege, Hypoventilation, Aspirationspenumonien und Atelektasen. Herzrhythmusstörungen können nicht nur Ursache eines Hirninfarkts, sondern auch Todesursache nach Hirninfarkt sein. Gefährdet sind vor allem Patienten mit Infarkten in der Medulla oblongata. Eine Hypertonie im akuten Hirninfarktstadium sollte in der Regel nicht bzw. auf keinen Fall drastisch gesenkt werden. Gelegentlich ist eine pharmakologische Stützung des Blutdruckes nötig. Im Akutstadium ist ein normaler oder gar hoher Blutdruck erforderlich, um über Kollateralen eine ausreichende Perfusion in der Penumbra zu gewährleisten. Aus dem gleichen Grunde ist gemäss den meisten Autoren in den ersten Tagen nach dem Insult Bettruhe angezeigt. In dieser Phase muss eine Thrombose- und Lungenembolieprophylaxe mittels Physiotherapie, Kompressionsstrümpfen und bei länger bettlägerigen Patienten auch mit fraktioniertem Heparin und unter Inkaufnahme einer erhöhten Blutungsneigung erfolgen. Bleibt ein Patient bettlägerig, wird eine Dekubitusprophylaxe notwendig.

Prognose und prognostische Faktoren

Tabelle 7 zeigt das Schicksal von 1631 Schweizer Hirnschlagpatienten [38]. Die Prognose hängt von verschiedenen Faktoren wie Patientenalter, Ort des Gefässverschlusses sowie Grösse und Typ des Infarktes und Schwere des initialen klinischen Defizits ab [39]. Bei lakunären Infarkten ist die Prognose besser als bei Territorialinfarkten. Klinische Skalen wie die NIH-Stroke-Skala haben einen grossen prädiktiven Wert [40]. Ein Score von ≥16 zeigt eine hohe Wahrscheinlichkeit bleibender Invalidität oder Mortalität an, während sich Patienten mit einem Score ≤6 mit oder ohne Therapie in der Regel vollständig erholen.

Literatur

1 Heiss WD, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J. Ischemic brain tissue salvaged from infarction with alteplase. Lancet 1997;349:1599-600.
2 Meyer JS, Gilroy J, Bernhart ME, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism:randomized evaluation of intravenous streptokinase. In: Millikan CH, Siekert RG, Whishnant JP, eds. Cerebral vascular diseases. Fourth Princeton Conference. New York: Grune and Stratton; 1965. P. 200-213.
3 Flechter AP, Alkjaersig N, Lewis M et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. Stroke 1976; 7:135-42.
4 The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-7.

5 Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study Group (ECASS). JAMA 1995;274:1017-25.
6 The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. N Engl J Med 1996;335:145-50.
7 Multicentre Acute Stroke Trial - Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Lancet 1995;346:1509-14.
8 Donnan GA, Davis SM, Chambers BR et al for the Australian Streptokinase Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. JAMA 1996;276:961-6.
9 Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352:1245-51.
10 Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for acute ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282: 2019-26.
11 Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochran Review). In: The Chochran Library, Issue 4, 1999. Oxford: Updated Software.
12 Hacke W, Brott T, Caplan LR et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. Neurology 1999;53(Suppl 4):S3-S14.
13 Lyden PD, Grotta JC, Levine SR, Marler JR, Frankel MR, Brott TG. Intravenous thrombolysis for acute stroke. Neurology 1997;49:14-29.
14 Adams HP, Brott TG, Furlan AJ et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. Stroke 1996;27:1711-8.
15 Furlan AJ, Kanoti G. When is thrombolysis justified in patients with acute ischemic stroke? A bioethical perspective. Stroke 1997;28:214-8.
16 National Stroke Association Consensus Statement. Stroke: the first six hours. Emergency evaluation and treatment. Stroke Clinical Updates, National Stroke Association, 1997.
17 Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. Stroke 1988;19:802-12.
18 Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid artery stroke. Stroke 1988;19:307-13.
19 Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. Stroke 1988;19:1216-22.
20 Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). Neuroradiology 1993;35:159-62.
21 Théron J, Coskun O, Huet H, Oliveira G, Toulas P, Payelle G. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory. Interventional Neuroradiology 1996;2:111-26.
22 Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. for the PROACT Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized conrolled trial. JAMA 1999;282:2003-11.
23 Gönner F, Remonda L, Mattle HP, Sturzenegger M, Ozdoba C, Lövblad KO, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. Stroke 1998;29:1894-900.
24 Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. Stroke 1988;19:1216-22.
25 Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo AK. Intra-arterial fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion. Neuroradiology 1993;35:600-5.
26 Weber J, Remonda L, Mattle HP et al. Selective intra-arterial fibrinolysis of acute retinal artery occlusion. Stroke 1998; 29:2076-9.
27 International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1569-81.
28 CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1641-9.
29 Munoz-Torrero JJ, Tiez-Tejedor E. Anticoagulation and antiaggregation: implication in the acute phase of stroke following IST, CAST, TOAST, FISS and FISS bis. Rev Neurol 1999;29:769-80.
30 The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. JAMA 1998;279:1304-6.
31 Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehrain S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet 1991;338:597-600.
32 De Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke 1999;30:484-8.
33 Adams HP, Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TROAST). Neurology 1999; 53:122-5.
34 Mattle HP, Ringelstein EB. Therapie und Prophylaxe der zerebralen Ischämien. Ther Umschau 1996;53:573-84.
35 The European Ad Hoc Consensus Group: Bogousslavsky J, Brott T, Diener HC et al. Optimizing intensive care in stroke: An European perspective. Cerebrovascular Diseases 1997; 7:113-28.
36 Bogousslavsky J (ed). Acute stroke treatment. London: Martin Dunitz; 1997.
37 Adams HP, Brott TGG, Crowell RM et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for health-care professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Stroke 1994;25:1901-14.
38 Mattle HP, Eicher Vella E, Bassetti C, Sandercock P. International Stroke Trial Switzerland - Einige epidemiologische Daten. Schweiz Med Wochenschr 1999;129:1964-9.
39 Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke: prognosis and a prediction of the effect of medical treatment on outcome and health care utilization. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1997;49:1335-42.
40 Adams HP, Davis PH, Leira EC et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999;53:126-31.

Sonderdrucke sind ab Herbst 2000 erhältlich bei der Schweizerischen Herzstiftung, Schwarztorstrasse 14, Postfach, 3000 Bern 14.

La version française suivra