

Notfall Rettungsmed 2008 · 11:407–414  
 DOI 10.1007/s10049-008-1079-8  
 Online publiziert: 23. August 2008  
 © Springer Medizin Verlag 2008

**Redaktion**

M. Fischer, Göppingen  
 C.K. Lackner, München  
 W. Schreiber, Wien

U. Lotze<sup>1,2</sup> · K. Neubauer<sup>1</sup> · M. Zivcec<sup>3</sup> · J. Liebetrau<sup>1</sup> · C.U. Günther<sup>4</sup> · J. Leonhardi<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I, Krankenhaus Waltershausen-Friedrichroda GmbH, Friedrichroda

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin, Saale-Unstrut-Klinikum Naumburg, Naumburg

<sup>3</sup> Abteilung für Röntgendiagnostik, Krankenhaus Waltershausen-Friedrichroda GmbH, Friedrichroda

<sup>4</sup> Medizinische Klinik II, Krankenhaus Waltershausen-Friedrichroda GmbH, Friedrichroda

<sup>5</sup> Institut für bildgebende Diagnostik, Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka

# Intravenöse Thrombolyse mit Alteplase beim akuten ischämischen Schlaganfall

## Anwendung in einem Krankenhaus ohne spezielle Stroke Unit?

Der Schlaganfall gehört heute zu den wichtigsten Ursachen für Tod und Behinderung in der westlichen Welt [23]. Nachdem viele Jahrzehnte keine belegte Therapieempfehlung beim akuten ischämischen Schlaganfall (IS) existierte [27], gilt die Thrombolyse, über die erstmals 1958 [17] und später erneut 1963 [13] berichtet wurde, heute als gesicherte Therapieoption gemeinsam mit dem Behandlungskonzept der Stroke Unit. Die intravenöse Gabe von Alteplase („recombinant tissue plasminogen activator“, rt-PA), der derzeit einzigen zugelassenen thrombolytischen Substanz für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, wird von vielen nationalen und internationalen Fachgesellschaften heute als Therapie der Wahl angesehen [1, 2, 18]. In der randomisierten und placebokontrollierten „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS-) Studie [22] sowie in einer Metaanalyse [19] der großen Schlaganfallstudien ATLANTIS [5], ECASS [7] und NINDS [22] konnte die Sicherheit und Effektivität einer intravenösen Therapie mit Alteplase beim IS gezeigt werden, wenn diese thrombolytische Behandlung innerhalb von 3 h nach Beginn der typischen Schlaganfallsymptomatik begonnen wurde. Wie Untersuchungen belegen, haben Schlaganfallpatienten, die mit Alteplase zeitgerecht behandelt wurden, eine

um 30% höhere Chance, nach 3 Monaten nur eine leichte oder gar keine Behinderung aufzuweisen, im Vergleich zu den Schlaganfallpatienten, die nicht mit Alteplase lysiert wurden [21]. Die Rate der insgesamt mit Alteplase behandelten Patienten mit akutem IS hat in einer Studie des Deutschen Studienverbundes Schlaganfall an 11 deutschen neurologischen Kliniken zwar nach der Zulassung von rt-PA für die Schlaganfalltherapie im Jahr 2000 von 5 auf 8% zugenommen, ist aber danach dennoch als noch relativ niedrig einzuschätzen [25]. Ein Grund hierfür dürfte sicherlich darin liegen, dass eine Thrombolyse beim akuten Schlaganfall bisher nahezu ausschließlich in neurologischen Kliniken durchgeführt wurde und daher nur sehr wenig Daten über die intravenöse Thrombolyse beim IS in den weitaus häufigeren internistischen Kliniken [26] existieren.

So war es Ziel dieser Studie, die Sicherheit und Effektivität einer Therapie mit Alteplase beim akuten Schlaganfall in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung ohne spezielle Stroke Unit, aber mit einer gut organisierten „Intermediate Care Station“ und telemedizinischen Anbindung an ein radiologisches Zentrum mit der Möglichkeit zur Durchführung und Beurteilung eines kranialen Computertomogramms über 24 h in Anlehnung

an das „Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care“ (TEMPiS) in Bayern [3, 4], zu untersuchen, und die Ergebnisse mit den Daten anderer mono- sowie multizentrischer Beobachtungsstudien in internistischen [26] bzw. neurologischen [14, 24, 25] Kliniken zu vergleichen.

### Patienten und Methoden

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden alle Patienten mit akutem ischämischen Insult, die seit Einführung der Thrombolyse im Krankenhaus Waltershausen-Friedrichroda in Friedrichroda, einer Klinik der Grund- und Regelversorgung, von September 2004 bis Juni 2006 mit Alteplase oder konventionell behandelt worden waren, retrospektiv analysiert. Hierbei wurden insbesondere folgende Parameter erfasst: der Anteil der mit Alteplase behandelten Patienten an der Gesamtzahl der Schlaganfallpatienten in dem oben genannten Zeitraum von 21 Monaten, die Begleiterkrankungen der lysierten Patienten, die Zeit vom ersten Symptom des IS bis zum Beginn der Thrombolyse, der Zeitraum vom Eintreffen des Patienten im Notfallzimmer bis zur Lysetherapie sowie das Auftreten von zerebralen und anderen Blutungen nach der Thrombolyse. Weiterhin wurden die neurologischen Defizite bei

**Tab. 1** Klinische Basisdaten der Patienten, die mit Alteplase (n=19) und derjenigen Patienten, die nicht thrombolytisch (n=158) behandelt wurden

	Alteplase* (n=19)	Patienten <80 Jahre **(n=13)	Patienten ≥80 Jahre **(n=6)	**p-Wert	Keine Thrombolyse* (n=158)	*p-Wert
Alter (Jahre)	74,7±10,1	70,2±8,6	84,7±3,8	<0,01	75,9±10,4	0,64
Alter >85 Jahre	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0,31	25 (15,8%)	0,19
w	10 (52,6%)	6 (46,2%)	4 (66,7%)	0,37	87 (55,1%)	0,84
m	9 (47,4%)	7 (53,8%)	2 (33,3%)	0,37	71 (44,9%)	0,84
Hypertonie	16 (84,2%)	10 (76,9%)	6 (100%)	0,30	142 (89,9%)	0,87
Diabetes mellitus	3 (15,8%)	2 (15,4%)	1 (16,7%)	0,78	73 (46,2%)	0,01
Hypercholesterinämie	7 (36,8%)	5 (38,5%)	2 (33,3%)	0,62	58 (36,7%)	0,99
Vorhofflimmern	9 (47,4%)	5 (38,5%)	4 (66,7%)	0,26	45 (28,5%)	0,09
Herzinsuffizienz	1 (5,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)	0,68	13 (8,2%)	0,54
Raucher	3 (15,8%)	3 (23,1%)	0 (0%)	0,30	10 (6,3)	0,96
Adipositas	6 (31,6%)	6 (46,2%)	0 (0%)	0,06	51 (32,3%)	0,95
Früherer Schlaganfall	2 (10,5%)	2 (15,4%)	0 (0%)	0,46	54 (34,2%)	0,03
Alter Myokardinfarkt	1 (5,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)	0,68	12 (7,6%)	0,58
Akuter Myokardinfarkt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00	4 (2,5%)	0,63
Anämie	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0,32	12 (7,6%)	0,58
Niereninsuffizienz	8 (42,1%)	4 (30,8%)	4 (66,7%)	0,17	75 (47,5%)	0,66
Hospitalmortalität	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00	20 (12,7%)	0,09

m männlich, w weiblich, n Anzahl.

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) bzw. als n (%) angegeben. \*, \*\* Kennzeichnung des Bezugs zwischen Patientengruppen und p-Werten

**Tab. 2** Alter, Zeitintervalle, intrazerebrale Komplikationen und NIH-Schlaganfall-Scores bei den 19 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (IS), die mit einer intravenösen Thrombolyse therapiert wurden

Patient	Alter (Jahre)	Intervall Symptom-Lyse (min)	„door-to-needle“-Zeit (min)	Intervall Symptom-Klinik (min)	Intrazerebrale Komplikationen*	NIH-Schlaganfall-Score bei Aufnahme	NIH-Schlaganfall-Score 24 h nach Symptombeginn	NIH-Schlaganfall-Score bei Entlassung
1	84	150	105	45	-	16	12	7
2	81	90	70	20	-	11	7	3
3	78	170	95	75	-	8	4	2
4	70	95	75	20	-	15	8	1
5	74	140	100	40	-	11	9	7
6	59	150	99	51	-	11	7	3
7	54	110	50	60	-	11	7	5
8	92	150	95	55	-	23	21	20
9	84	150	100	50	-	24	22	17
10	65	175	140	35	-	23	22	14
11	79	148	128	20	Entfernte ICB Typ I <sup>1</sup>	17	13	8
12	79	178	132	46	-	7	13	15
13	71	150	92	58	-	18	17	17
14	59	225	199	26	-	18	12	3
15	83	170	95	75	Hämorrhagischer Infarkt Typ II <sup>2</sup>	13	8	6
16	84	115	75	40	Hämorrhagischer Infarkt Typ II <sup>2</sup>	20	16	11
17	68	145	91	54	-	15	14	14
18	79	126	96	30	-	17	14	11
19	77	130	50	50	-	10	4	1

ICB intrazerebrale Blutung; NIH „National Institute of Health“. \*Innerhalb von 24–48 h nach Thrombolyse im kraniellen Computertomogramm gesichert.

<sup>1+2</sup>Ohne neurologische Verschlechterung

Aufnahme, 24 h nach der Lysetherapie und vor Entlassung nach der modifizierten „National Institute of Health“ (NIH-) Schlaganfall-Skala (0–40 Punkte) [11] und der Grad der Einschränkung in den Akti-

vitäten des täglichen Lebens nach dem Barthel-Index [6, 12, 16] zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Akutbehandlung und schließlich die Hospitalmortalität dokumentiert. War ein NIH-Schlaganfall-Score

nicht in den Unterlagen vorhanden, so wurde er im Nachhinein anhand der Aufzeichnungen über die neurologischen Untersuchungen des entsprechenden Patienten bestimmt [10]. Als eine frühe neuro-

U. Lotze · K. Neubauer · M. Zivcec · J. Liebetrau · C.U. Günther · J. Leonhardi  
**Intravenöse Thrombolyse mit Alteplase beim akuten ischämischen Schlaganfall. Anwendung in einem Krankenhaus ohne spezielle Stroke Unit?**

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Ziel der vorliegenden Studie war es, die ersten Erfahrungen mit der intravenösen Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) beim akuten ischämischen Schlaganfall (IS) in unserem Krankenhaus ohne spezielle Stroke Unit bezüglich Sicherheit und Effektivität zu analysieren.

**Patienten und Methoden.** Für diese retrospektive Untersuchung konnten die Daten von 177 der 182 konsekutiven Patienten, die von September 2004 bis Juni 2006 auf unserer „Intermediate Care Station“ wegen eines IS behandelt worden waren, ausgewertet werden.

**Ergebnisse.** Von den 177 Patienten mit IS wurden 10,7% (19/177; 10 Frauen; mittleres Alter: 74,7±10,1 Jahre [Spannbreite: 54–92 Jahre]) mit rt-PA behandelt. Der mittlere

„National Institute of Health“ (NIH-) Schlaganfall-Score fiel dabei von 15,2±5,1 bei Aufnahme auf 8,7±6,1 vor Entlassung ( $p<0,01$ ) ab. Die Hospitalmortalität war bei den lysierten tendenziell niedriger als bei den konventionell behandelten Patienten (0% vs. 12,6%;  $p=0,09$ ).

**Schlussfolgerung.** Die intravenöse Thrombolyse kann auch in einem Krankenhaus ohne spezielle Stroke Unit eine sichere und effektive Therapieoption beim akuten IS sein, sofern ein kranielles Computertomogramm 24 h verfügbar ist.

### Schlüsselwörter

Effektivität · Sicherheit · Schlaganfall · Stroke Unit · Thrombolyse

## Intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke. Application in a hospital without a specialised stroke unit?

### Abstract

**Background.** The aim of the present investigation was to analyse the first experience of thrombolysis with intravenous alteplase (rt-PA) for ischaemic stroke (IS) in our hospital without a specialised stroke unit in terms of safety and effectiveness.

**Patients and methods.** For this retrospective study, the data of 177 out of 182 consecutive patients who had been treated for IS in our intermediate care unit between September 2004, and June 2006, could be evaluated.

**Results.** Of the 177 patients with IS 10.7% (19/177; 10 women, mean age: 74.7±10.1 years, range 54–92 years) were treated with rt-PA. Thereby, the mean National Institute

of Health Stroke Scale Score decreased from 15.2±5.1 on admission to 8.7±6.1 before discharge ( $p<0.01$ ). Patients with thrombolysis showed a trend towards a lower in-hospital mortality compared to those patients treated conventionally (0% vs. 12.6%;  $p=0.09$ ).

**Conclusion.** Intravenous thrombolysis may be a safe and an effective treatment option for acute IS also in a hospital without a specialised stroke unit, if a cerebral CT scan is available for 24 h per day.

### Keywords

Effectiveness · Safety · Stroke · Stroke unit · Thrombolysis

logische Verbesserung bzw. initialer Therapieerfolg wurde eine Abnahme des NIH-Schlaganfall-Scores um 4 Punkte 24 h nach Auftreten der ersten Schlaganfallsymptome definiert.

Vor Beginn der Einführung der Thrombolyse beim akuten Schlaganfall in unserer Klinik fand eine intensive Fortbildung der ärztlichen Mitarbeiter der Medizinischen Kliniken I und II unseres Krankenhauses durch den Besuch mehrtägiger Praxiskurse in einer neurologischen Klinik und mittels Videotraining [11] sowie entsprechende Schulungen der Pflegekräfte der „Intermediate Care Station“ durch die verantwortlichen Internisten statt. Hierzu ist noch zu ergänzen, dass sehr viele Pflegekräfte der „Intermediate Care Station“ aufgrund ihrer langjährigen dortigen Tätigkeit sehr erfahren in der Betreuung von Patienten mit akutem Schlaganfall sind. Ab September 2004 wurde die intravenöse thrombolytische Therapie beim akuten IS in unserem Krankenhaus eingeführt und bei geeigneten Patienten mit akutem IS und einem NIH-Schlaganfall-Score von 4–24, die die Klinik innerhalb eines Zeitfensters von 2–2,5 h nach Einsetzen der ersten Schlaganfallsymptomatik erreichten, eine Thrombolyse mit Alteplase in Erwägung gezogen. Eine Grundvoraussetzung zur Durchführung der Thrombolyse beim akuten Schlaganfall stellt die Möglichkeit dar, 24 h täglich, d. h. auch außerhalb der normalen Dienstzeit und am Wochenende sowie an Feiertagen, ein kranielles Computertomogramm fachgerecht interpretieren zu können. Hierzu steht unserem Krankenhaus bereits seit mehreren Jahren ein Datenleitungssystem für die Teleradiologie in Kooperation mit dem Institut für bildgebende Diagnostik der Zentralklinik Bad Berka in Analogie zum Projekt TEMPiS in Bayern [3, 4] zur Verfügung. Ebenso können diese CT-Bilder in der genannten Klinik in Bad Berka auch Neurologen bzw. Neurochirurgen demonstriert werden, so dass schwierige Fälle jederzeit telefonisch interdisziplinär besprochen werden können und so das weitere Procedere festgelegt werden kann. Zusätzlich besteht in unserer Klinik die seit Jahren etablierte Möglichkeit, Patienten mit neurologischen und/oder psychiatrischen Problemen einem Facharzt für Neurologie und Psychiatrie 2-mal pro Woche konsiliarisch vorzustellen.

**Tab. 3** Klinische Charakteristika der mit Alteplase behandelten Patienten

	Thrombolyse mit Alteplase (n=19)
Alter (Jahre)	78 (68–83)
Frauen	10 (52,6%)
Einnahme von ASS vor dem Schlaganfall	10 (52,6%)
Blutzucker bei Aufnahme (mmol/l)	7,4±2,4
Körpergewicht (kg)	72,2±12,8
Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)	- 173,1±21,1
- Systolisch	- 88,6±12,7
- Diastolisch	
Schwergrad des Schlaganfalls (NIH-Schlaganfall-Score bei Aufnahme)	15,2±5,1 1 (5,3%)
Leicht (NIH-Schlaganfall-Score 1–7)	8 (42,1%)
Mittelgradig (NIH-Schlaganfall-Score 8–14)	10 (52,6%)
Schwer (NIH-Schlaganfall-Score >15)	
Symptombeginn bis Therapiebeginn (min)	145,6±31,6
Therapie <90 min	1 (5,3%)
Therapie 90–120 min	3 (15,8%)
Therapie 120–180 min	14 (73,6%)
Therapie >180 min	1 (5,3%)
„door-to-needle“-Zeit (min)	100,9±32,1
Symptombeginn bis zum Erreichen der Klinik (min)	44,7±16,8
Alteplase-Dosis (mg)	63 (60–72)

n Anzahl, ASS Acetylsalicylsäure 100mg/Tag, NIH, National Institute of Health.

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) oder Medianwerte mit „interquartile range“ (IQR) bzw. als n (%) angegeben.

Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien der NINDS-Studie [22] und einer Hypodensität in mehr als einem Drittel des Versorgungsgebiets der A. cerebri media im initialen kranialen Computertomogramm und/oder einer schweren Bewusstseinsbeeinträchtigung als zusätzliche Ausschlusskriterien nach der „European Australasian Acute Stroke Study“ (ECAS-II-Studie; [8]) wurden die Patienten nach einer Einverständniserklärung durch den Patienten selbst, und falls dies nicht möglich war, durch einen nahen Angehörigen, gemäß den Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften [1, 2, 18] behandelt.

Nach Ausschluss allgemeiner Kontraindikationen laut Fachinformation von Actilyse® wurde rt-PA in einer Dosierung von 0,9 mg/kg (maximal 90 mg) intravenös infundiert, wovon 10% als Bolus und der Rest über 60 min in einer Perfusorspritze gegeben wurden. Acetylsalicylsäure in der Dosierung von 100 mg wurde erst 24 h später verabreicht, und ein niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe am nächsten Morgen. Während der Akutbehandlung des IS erfolgte ein intensives Monitoring auf der „Intermediate Care Station“, wobei insbesondere auf einen Ausgleich von Blutdruckschwankungen (initialer systolischer Ziel-

wert 160–180 mmHg, nach der Thrombolyse 140–160 mmHg), die frühzeitige Therapie hyperglykämischer Zustände eventuell mit Hilfe eines Insulinperfusors nach einer Standardtabelle, eine effiziente Oxygenierung (Sauerstoffsättigung >95%) und die regelmäßige Kontrolle und gegebenenfalls adäquate Senkung der Körpertemperatur geachtet wurde. Wichtige Bestandteile der Behandlung waren auch die Beherrschung eines eventuell vorliegenden Hirnödems oder epileptischer Anfälle, kardialer und pulmonaler Problemsituationen sowie selbstverständlich auch der frühzeitige Beginn einer Physiotherapie durch speziell ausgebildete Fachkräfte meist am Tag nach der Thrombolyse. Bei allen Schlaganfallpatienten, die mit Alteplase lysiert wurden, wurde außerdem spätestens am ersten oder zweiten Tag nach der Thrombolyse unabhängig von einer Änderung der neurologischen Symptomatik routinemäßig ein zweites kraniales Computertomogramm durchgeführt, um eine zerebrale Einblutung nach der Behandlung mit rt-PA zu erfassen.

### Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) bzw. Medianwerte und interquartiler Spannweite

(„interquartile range“, IQR, d.h. 25. und 75. Perzentile), kategorische Variablen als relative Häufigkeiten in Prozent (%) angegeben. Gruppenvergleiche wurden mit dem ungepaarten Student-t-Test nach Prüfung auf Normalverteilung für kontinuierliche Daten und mit dem  $\chi^2$ - bzw. exakten Fisher-Test für kategorische Variablen durchgeführt. Bei nicht normal verteilten Variablen wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewandt. Der zeitliche Verlauf des NIH-Schlaganfall-Scores und des Hämoglobins der mit Alteplase behandelten Patienten wurde mit dem gepaarten Student-t-Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde für einen p-Wert von <0,05 festgelegt.

### Ergebnisse

Im Zeitraum von September 2004 bis Juni 2006 wurden 182 Patienten mit akutem IS (99 Frauen, mittleres Alter: 75,3±10,8 Jahre; Spannweite: 32–101 Jahre) auf unserer „Intermediate Care Station“ initial behandelt. Fünf (2,7%) dieser 182 Patienten wurden aufgrund einer komplexen neurologischen Symptomatik noch am Aufnahmetag in ein neurologisches Zentrum verlegt, so dass letztlich die Daten von insgesamt 177 Patienten für eine weitere retrospektive Analyse zur Verfügung standen.

Nach Ausschluss der bereits oben genannten Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie konnte bei 19 (10,7%, 10 Frauen, mittleres Alter: 74,7±10,1 Jahre; Spannweite: 54–92 Jahre) der 177 Patienten mit akutem IS eine intravenöse Thrombolyse mit Alteplase durchgeführt werden. Bei den 19 lysierten Patienten fanden sich abgesehen vom Alter und tendenziell von der Prävalenz der Adipositas hinsichtlich weiterer klinischer Charakteristika keine Unterschiede zwischen der Altersgruppe bis 80 Jahre und derjenigen über 80 Jahre. Die konventionell behandelten Patienten (n=158) hatten häufiger einen Diabetes mellitus und einen früheren Schlaganfall sowie tendenziell öfter Vorhofflimmern. Sonst unterschieden sich die Gruppen der Patienten mit bzw. ohne Thrombolyse hinsichtlich ihrer klinischen Basisdaten nicht voneinander (■ Tab. 1). Das Alter, die relevanten Zeitintervalle und intrazerebralen Komplikationen der Thrombolyse sowie der Verlauf des NIH-Schlaganfall-Scores

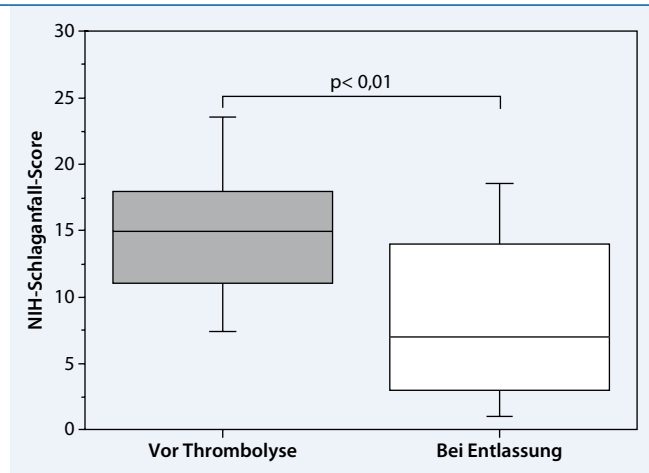
sind in **Tab. 2** für jeden Patienten einzeln aufgeführt.

Der NIH-Schlaganfall-Score der 19 lysierten Patienten betrug bei Aufnahme  $15,2 \pm 5,1$  und konnte durch die Thrombolyse auf  $8,6 \pm 5,9$  ( $p < 0,01$ ) bis zum Ende der akuten stationären Behandlung (mittlere Aufenthaltsdauer:  $12,8 \pm 5,1$  Tage) gesenkt werden (**Tab. 3**, **Abb. 1**), wobei sich 15 Patienten um mindestens 4 Punkte auf der NIH-Schlaganfall-Skala verbessern konnten. Dabei zeigten 11 Patienten bereits eine frühe Verbesserung (NIH-Schlaganfall-Score  $> 4$ ) innerhalb der ersten 24 h nach Symptombeginn durch die Therapie mit Alteplase, indem der NIH-Schlaganfall-Score von  $13,6 \pm 3,8$  auf  $8,9 \pm 3,8$  ( $p < 0,01$ ) abfiel. Alle diese 11 Patienten zeigten eine weitere Verbesserung während ihres stationären Aufenthalts und hatten am Ende der stationären Behandlungsphase einen NIH-Schlaganfall-Score von  $4,5 \pm 3,2$  (Spannbreite 1–11).

Das mittlere Zeitintervall zwischen Beginn der Schlaganfallsymptomatik und Thrombolyse mit Alteplase betrug für die 19 Patienten  $145,6 \pm 31,6$  min, wobei bei einem Patienten mit einem kurativ behandelten Ösophaguskarzinom wegen noch zu erfragender Vorbefunde und der gewünschten Rücksprache mit der Ehefrau eine Zeitverzögerung über die 3-h-Grenze in Kauf genommen wurde (**Tab. 3**). Laut Notarztprotokoll lag der mittlere Zeitraum von Symptombeginn bis zum Erreichen der Klinik bei  $44,7 \pm 16,8$  min. Für die Zeit vom Erreichen der Klinik bis zum Beginn der Thrombolyse ließ sich ein Mittelwert von  $100,9 \pm 32,1$  min errechnen, und der Medianwert der Dosis der intravenös verabreichten Alteplase lag bei 63 mg (IQR 60–72 mg). Die übrigen Basisdaten und klinischen Charakteristika der lysierten Patienten sind in **Tab. 3** zusammengefasst.

Bei Entlassung wiesen 3 Patienten einen Barthel-Index von 95–100 auf, und 3 weitere Patienten erreichten einen Barthel-Index von 75–90, so dass insgesamt 6 (31,6%) der 19 Patienten zum Zeitpunkt des Endes der akuten Behandlungsphase völlig unabhängig bzw. nur gering eingeschränkt in ihren täglichen Aktivitäten waren (**Abb. 2**). In der Gruppe der lysierten Patienten starb kein Patient während des stationären Aufenthalts, die Hos-

**Abb. 1** ▶ Der NIH-Schlaganfall-Score der 19 lysierten Patienten vor der Thrombolyse und zum Zeitpunkt der Entlassung aus der akuten stationären Behandlung im Box-and-Whiskers-Plot, NIH „National Institute of Health“



pitalmortalität bei den nicht thrombolytisch behandelten Patienten lag bei 12,7% (20/158) und war damit im Trend höher ( $p = 0,09$ ; **Tab. 1**).

Bei 3 der 19 lysierten Patienten konnte im routinemäßig 24–48 h nach der Thrombolyse durchgeführten kraniellen Computertomogramm eine intrazerebrale Blutung gesichert werden, wobei es sich in zwei Fällen (10,5%) um einen hämorrhagischen Infarkt Typ II und in einem Fall (5,3%) um eine vom Hirninfarkt weit entfernte primäre intrazerebrale Blutung Typ I 24 h nach der thrombolytischen Therapie handelte. In keinem Fall kam es zu einer Progredienz der intrazerebralen Blutung oder neurologischen Verschlechterung (NIH-Schlaganfall-Score-Punkte  $> 4$ ). Die Patienten mit der intrazerebralen Blutung waren tendenziell älter als die Patienten ohne entsprechende Blutung ( $82,0 \pm 2,6$  vs.  $73,4 \pm 10,8$  Jahre;  $p = 0,18$ ).

## Diskussion

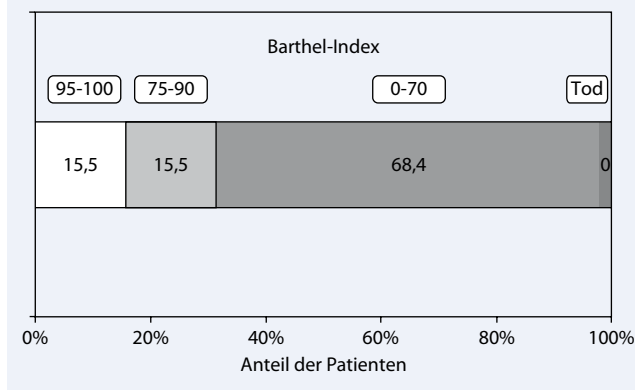
In der vorliegenden retrospektiven Studie konnten 19 (10,7%) von 177 Patienten mit einem IS, die sich in einem Zeitraum von 21 Monaten in unserem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung in stationärer Behandlung befanden, mit einer intravenösen Thrombolyse mit Alteplase therapiert werden. Dieser Anteil von etwa 10% fast ausschließlich innerhalb eines Zeitfensters von 3 h nach Symptombeginn lysierter Patienten bei einem allerdings relativ kleinen Gesamtkollektiv von Schlaganfallpatienten liegt noch deutlich unter der Rate von 19% mit Alteplase innerhalb von 3 h behandelter Patienten, über

die Weimar und Koautoren [25] in ihrer Multicenterstudie an 11 deutschen neurologischen Kliniken seit der Zulassung von Alteplase als Thrombolytikum beim akuten IS im Jahr 2000 berichteten.

Hierbei ist natürlich zu berücksichtigen, dass es sich in dieser Multicenterstudie [25] um 11 neurologische Zentren in städtischen Gegenden mit sicherlich besserer Aufklärungssituation bezüglich der Symptome eines Apoplexes handelt, in die geeignete Patienten eher und schneller eingeliefert werden als dies in unserem Krankenhaus ohne spezielle Stroke Unit in einem ländlichen Gebiet der Fall ist. Die Daten der vorliegenden retrospektiven Analyse zeigen, dass eine thrombolytische Therapie des akuten IS auch in einem Krankenhaus ohne spezielle neurologische Stroke Unit für die Patienten sicher und effektiv durchführbar ist. Dies ist von großer klinischer Bedeutung, da Patienten mit akutem Schlaganfall im Lysezeitfenster zunächst in kleineren Krankenhäusern und nicht in großen neurologischen Zentren aufgenommen werden und jede Verlegung wieder eine Verzögerung der Lysetherapie bedeutet bzw. eine Lysetherapie unmöglich macht.

Das Zeitintervall von Beginn der Schlaganfallsymptomatik bis zur Thrombolyse (Mittelwert:  $145,6 \pm 31,6$  min) lag durchaus im Bereich einer früheren schweizer Studie über die Thrombolyse beim akuten IS auf einer internistischen Intensivstation [26] und war ebenso mit den entsprechenden Zeiten in Einzel- und Multicenterstudien aus den letzten Jahren in neurologischen Kliniken [14, 24, 25] vergleichbar. Allerdings vergingen bei einer mittleren „door-to-needle“-Zeit von  $100,9 \pm 32,1$  min in der vor-





**Abb. 2** ◀ Beurteilung der Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens der 19 thrombolytisch therapierten Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall (IS) anhand des Barthel-Index am Ende der akuten stationären Behandlungsphase (mittlere stationäre Aufenthaltsdauer:  $12,8 \pm 5,1$  Tage)

liegenden Studie im Vergleich zu den oben genannten Untersuchungen etwa 30–40 min mehr, bis der jeweilige Patient vom Eintreffen in der Notfallaufnahme die intravenöse Thrombolyse erhielt. Neben einer gewissen Lernkurve dürfte ein wesentlicher Grund hierfür in der Tatsache begründet sein, dass unser Krankenhaus nach Dienstschluss, an Wochenenden und Feiertagen zur Durchführung eines kranialen Computertomogramms auf die Teleradiologie angewiesen ist. Trotz schneller Datenübertragung und sofortiger telefonischer Befundmitteilung durch die Radiologen des bildgebenden Instituts der Zentralklinik Bad Berka ist eine gewisse Zeitverzögerung von der Aufnahme des Patienten bis zum Beginn der Lysetherapie dadurch nicht zu vermeiden. Hier besteht sicherlich noch ein deutlicher Verbesserungsbedarf, um an die in den bereits erwähnten Studien [17, 24, 25, 26] erreichte „door-to-needle“-Zeit von etwa 60 min heranzukommen. Es musste jedoch keinem Patienten wegen einer eventuell zu lange dauernden teleradiologischen kranialen Computertomographie eine grundsätzlich in Frage kommende Thrombolyse vorenthalten werden. Der 59-jährige Patient mit kurativ behandeltem Ösophaguskarzinom, bei dem das Zeitfenster von 3 h vom Symptombeginn bis zur thrombolytischen Therapie aufgrund der erforderlichen Rücksprache mit der zuvor behandelnden Klinik und seiner Ehefrau überschritten wurde, profitierte dennoch eindeutig von der komplikationslos verlaufenen Lysetherapie und konnte mit einem Barthel-Index von 80 aus der akuten stationären Behandlung entlassen werden.

Das hier angewandte Konzept der Teleradiologie mit einer über 24 h verfügbaren fachgerechten Auswertung einer kranialen Computertomographie konnte bereits in den Jahren 2003 und 2004 erfolgreich als

eines von vier Kernelementen im Projekt TEMPiS [3, 4] in Bayern eingesetzt werden, bei dem zwei neurologische Zentren in München und Regensburg ein telemedizinisches Netzwerk mit 12 kommunalen Krankenhäusern in der Region Süd-Ost-Bayern etablierten, um den Einsatz der Lysetherapie beim akuten Schlaganfall auch auf ländliche Gebiete auszudehnen. In zwei prospektiven Studien zu TEMPiS konnte gezeigt werden, dass die Thrombolyse beim akuten Apoplex durch die Telekonsultation mit den zwei neurologischen Zentren auch in nichtstädtischen Regionen mit einer ähnlichen Komplikationsrate wie in der NINDS-Studie [22] sicher durchgeführt werden kann [3] und die Behandlungsqualität bei einer insgesamt niedrigeren Thrombolyse in den peripheren Kliniken nicht niedriger war als in den zwei Zentren [4].

Der Zeitraum von Symptombeginn bis zum Erreichen der Klinik betrug bei einem Mittelwert von  $44,7 \pm 16,8$  min etwa 30 min weniger als die jeweiligen Zeitintervalle in den zuvor genannten Mono- oder Multi-centerstudien in einer internistischen [26] oder neurologischen Klinik [14] bzw. in zahlreichen neurologischen Abteilungen [24, 25]. Eine wesentliche Erklärung hierfür dürften die sehr kurzen Wege von der Wohnung des Patienten bis in unsere Klinik in unserem Landkreis sein, falls die Symptome vom Patienten oder den Angehörigen richtig gedeutet wurden und der Notarzt sofort alarmiert wurde. Allerdings besteht auch hier noch ein starker Aufklärungsbedarf über eine verbesserte Öffentlichkeitsarbeit, um vor allem deutlich mehr Patienten möglichst frühzeitig nach Symptombeginn in die Klinik zu bringen und so den Anteil der Patienten, die innerhalb eines 3-h-Fensters nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik thrombolytisch behandelt werden können, zu erhöhen.

Von den 19 lysierten Patienten profitierte ein Anteil von 58% ( $n=11$ ) deutlich und 79% ( $n=15$ ) zumindest geringgradig von der Thrombolyse, so dass die Lysetherapie nur bei 21% ( $n=4$ ) der Patienten als nicht erfolgreich zu beurteilen war. Etwa ein Drittel konnte sogar ohne bzw. nur mit geringen Behinderungen nach einer mittleren Aufenthaltsdauer von etwa zwei Wochen aus der stationären Akutbehandlung entlassen werden. Die Effektivität der Thrombolyse in der vorliegenden Studie ist somit durchaus vergleichbar mit den Daten einer bereits erwähnten schweizer Untersuchung an 15 Patienten mit akutem IS, die auf einer internistischen Intensivstation mit Alteplase therapiert wurden und die in 60% der Fälle eine deutliche Verbesserung des NIH-Schlaganfall-Scores am Ende der stationären Akutbehandlung zeigten [26].

Die Hospitalmortalität von 0% in unserem Patientengut mit thrombolytisch behandeltem Schlaganfall ist sicherlich auf die geringe Zahl der Patienten von 19 zurückzuführen und liegt damit noch unter der Hospitalmortalität von 6,6% (1/15) bei Schlaganfallpatienten, die in der vergleichbaren schweizer Studie auf einer internistischen Intensivstation lysiert wurden [26].

Was die am meisten gefürchtete Komplikation bei der intravenösen Lysetherapie des akuten Schlaganfalls, die intrazerebrale Blutung, anbelangt, so liegt die Inzidenz in der vorliegenden Studie mit 5,2% für eine entfernte primäre intrazerebrale Blutung Typ I [24] und mit 10,5% für einen hämorrhagischen Infarkt [24] im Rahmen anderer bereits oben erwähnter Studien [14, 24, 25, 26]. Die Patienten mit einer intrazerebralen Blutung waren zwar tendenziell älter als die Patienten ohne intrazerebrale Blutung nach der Thrombolyse, zwei der sechs über 80 Jahre alten lysierten Patienten konnten sich mit einem Barthel-Index von 75 bzw. 50 zum Zeitpunkt der Entlassung jedoch klar neurologisch verbessern. In der Literatur findet sich keine Evidenz dafür, dass das Auftreten von intrazerebralen Blutungen bei über 80-jährigen Schlaganfallpatienten nach einer Lysetherapie grundsätzlich höher ist [18, 21, 22] bzw. die älteren Patienten von einer Thrombolyse weniger profitieren [9, 15]. Jedoch sollte bei diesen

Hier steht eine Anzeige.



älteren Patienten immer eine differenzierte individuelle Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen, und gegebenenfalls sollten diese Patienten nach der aktuellen Arbeit von Thomalla et al. [21] in erfahrenen Schlaganfallzentren behandelt werden, wenn dies vom Zeitfenster ausgehend noch möglich ist.

Als limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist neben ihrem retrospektiven Charakter und der geringen Patientenzahl die Tatsache zu werten, dass immerhin 6 (31,6%) der 19 thrombolytisch behandelten Patienten mit akutem IS über 80 Jahre alt waren, was letztendlich doch zu einer gewissen Einschränkung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Daten der anderen bereits oben genannten Beobachtungsstudien [14, 24, 25, 26] führt. Weiterhin sind die Aussagen zu den Einschränkungen der Patienten in ihren täglichen Aktivitäten nach lysiertem Schlaganfall in Form des Barthel-Index zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Akutbehandlung nur begrenzt zu verwerten, da keine weiteren Daten zum neurologischen Status 3 Monate nach der Lysetherapie erhoben wurden.

## Schlussfolgerung

Die ersten Erfahrungen mit der intravenösen Thrombolyse beim akuten IS in unserem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung sprechen dafür, dass eine solche Therapie beim akuten Apoplex innerhalb von 3 h nach Beginn der Symptomatik auch ohne spezielle Stroke Unit eine sichere und effektive Behandlung darstellen könnte. Als Voraussetzungen für diese Therapie der Wahl beim akuten Schlaganfall müssen nach unserer Meinung folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. die Möglichkeit, über 24 h täglich ein kraniales Computertomogramm von einem Radiologen evtl. auch mittels Teleradiologie fachgerecht beurteilen zu lassen sowie gegebenenfalls die Befunde telefonisch oder idealerweise per Datenleitung in einem neurologischen Zentrum vorzustellen, und
2. eine gut organisierte „Intermediate Care Station“ oder auch Intensivstation zum Monitoring der Patienten in der Akutphase mit entsprechend geschulten Ärzten und Pflegekräften.

Um diese ersten positiven Erfahrungen mit der Thrombolyse beim akuten Schlaganfall in einer Klinik ohne spezielle Stroke Unit zu bestätigen, sind sicherlich prospektive Studien mit einer ausreichend großen Patientenzahl erforderlich.

## Korrespondenzadresse

PD Dr. U. Lotze



Klinik für Innere Medizin,  
Saale-Unstrut-Klinikum  
Naumburg  
Humboldtstr. 31,  
06618 Naumburg  
ulrich.lotze@  
klinikum-burgenlandkreis.de

**Danksagung.** Wir danken Frau Birgit Lotze für die engagierte Unterstützung bei der Fertigstellung des Manuskripts.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Adams HP jr, Adams RJ, Brott T et al. (2003) Guidelines for the early management of patients with ischaemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34: 1056–1083
2. Adams HP jr, del Zoppo G, Alberts MJ et al. (2007) Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Interventional Council and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 38: 1655–1711
3. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S et al. on behalf of the TEMPIs group (2005) Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPIs) in Bavaria. *Stroke* 36: 287–291
4. Audebert HJ, Kukla C, Vatankeh B et al. (2006) Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 37: 1822–1827
5. Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. (1999) Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomised controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke*. *JAMA* 282: 2019–2026
6. Granger CV, Devis LS, Peters MC et al. (1979) Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil* 60: 14–17
7. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. (1995) Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274: 1017–1025
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352: 1245–1251
9. Jauss M, Allendorfer J, Stolz E et al. (2007) Treatment results of stroke patients aged > 80 years receiving intravenous rt-PA. *Cerebrovasc Dis* 24: 305–306
10. Kasner EK, Chalela JA, Luciano JM et al. (1999) Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke* 30: 1534–1537
11. Lyden P, Brott TG, Tilley B et al. (1994) Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke* 25: 2220–2226
12. Mahoney F, Barthel D (1965) Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J* 14: 61–65
13. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF (1963) Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. Double blind evaluation of intravenous plasmin therapy in carotid and middle cerebral artery occlusion. *Neurology* 13: 927–937
14. Sobesky J, Frackowiak M, Weber OZ et al. (2007) The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 24: 56–65
15. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial (1997) Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. *Stroke* 28: 2119–2125
16. Sulter G, Steen C, De Keyser J (1999) Use of the Barthel index and Modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke* 30: 1538–1541
17. Sussman BJ, Fitch TSP, Plainfield NJ (1958) Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *J Am Med Assoc* 167: 1705–1709
18. Sylaja PN, Cote VE, Buchan AM, Hill MD (2006) Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 77: 826–829
19. The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363: 768–774
20. The European Stroke Initiative Executive Committee and European Stroke Initiative Writing Group (2003) European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 16: 311–337
21. Thomalla G, Köhrmann M, Rötter J, Schellinger PD (2007) Effektive Schlaganfalltherapie jenseits der Zulassungsbeschränkungen: intravenöse Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster (>3 h) und bei alten Patienten (>80 J.). *Fortschr Neurol Psychiatr* 75: 343–350
22. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke (1995) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333: 1581–1587
23. Truelsena T, Ekman B, Boysena G (2005) Cost of stroke in Europe. *Eur J Neurol* 12 (1): 78–84
24. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A et al. for the SITS-MOST investigators (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369: 275–282
25. Weimar C, Kraywinkel K, Maschke M, Diener HC on behalf of the German Stroke Study Collaboration (2006) Intravenous thrombolysis in German stroke units before and after regulatory approval of recombinant tissue plasminogen-activator. *Cerebrovasc Dis* 22: 429–431
26. Wiegand N, Lüthy R, Vogt B et al. (2004) Intravenous thrombolysis for ischaemic stroke is also safe and efficient without a specialised neuro-intensive care unit. *Swiss Med Wkly* 134: 14–17
27. WHO Task Force (1989) Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 20: 1407–1431