

Neurologie: Hirnschlagbehandlung – wie weiter?

Urs Fischer^a, Jan Gralla^b, Marcel Arnold^a, Heinrich P. Mattle^a, Gerhard Schroth^b

Inselspital, Universität Bern

^a Universitätsklinik für Neurologie

^b Universitätsinstitut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Die Pathophysiologie des akuten Hirnschlags und des akuten Myokardinfarkts sind ähnlich: Bei beiden Krankheitsbildern droht ein akuter Zelltod als Folge eines akuten Gefässverschlusses. Eine rasche Eröffnung des verschlossenen Gefässes ist daher Hauptziel der Akutbehandlung. Die Therapiekonzepte im Alltag unterscheiden sich: In der **Kardiologie** hat die Koronarangiographie mit Angioplastie und Stenting die intravenöse Thrombolyse (IVT) – einst Goldstandard in der Behandlung des Herzinfarkts – längst abgelöst. Die endovaskuläre Behandlung zeigte im Vergleich zur IVT eine bessere Gefässrekanalisation, weniger lebensbedrohliche Blutungen und ein besseres Schicksal der Patienten. In der **Neurologie** ist die IVT seit Mitte der neunziger Jahre in den meisten «Stroke Units» die Therapie der Wahl zur Akutbehandlung des Hirnschlags. Bei einem Teil der Hirnschlagpatienten zeigt die IVT enttäuschende Resultate, und trotz vielversprechender Resultate konnten sich die intraarterielle Thrombolyse (IAT) und mechanische Rekanalisation bisher nur in einzelnen Stroke Units durchsetzen.

Das Schicksal nach einem Hirnschlag wird durch folgende Faktoren bestimmt: Patientenalter, Schweregrad des neurologischen Defizits, Grösse und Lokalisation des Infarkts, Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Behandlung, Ausmass der Gefässrekanalisation und Komplikationen wie intrazerebrale Blutungen. Da Alter, Schweregrad sowie Grösse und Lokalisation des Hirnschlags nicht beeinflussbar sind, besteht das Behandlungsziel in einer möglichst raschen und vollständigen Gefässrekanalisation bei gleichzeitiger Vermeidung von Blutungskomplikationen.

Die intravenöse Thrombolyse

Randomisierte Studien mit intravenöser rt-PA innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn zeigten ein besseres Patientenschicksal als mit Plazebo [1, 2]. Allerdings hat die IVT Limitationen. Das Zeitfenster zur Behandlung ist relativ eng, und es bestehen viele Ausschlusskriterien. Somit kann lediglich ein Bruchteil der Hirnschlagpatienten thrombolysiert werden. Als Gefahren lauern intrazerebrale und systemische Blutungen, und schwer betroffene Patienten mit einem Verschluss eines grossen Hirngefässes profitieren weniger von der IVT. Letzteres kann durch die geringe Rekanalisationsrate nach IVT erklärt werden.

Endovaskuläre Behandlungsstrategien

Endovaskuläre Behandlungsmethoden haben den Vorteil, dass sie das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Behandlung erweitern und eine bessere Rekanalisationsrate aufweisen als die IVT.

1. Die intraarterielle Thrombolyse

Patienten mit einem akuten Hauptstammverschluss der A. cerebri media wiesen in der PROACT-II-Studie nach intraarterieller Thrombolyse (IAT) ein günstigeres Schicksal auf als mit Plazebo: Nach drei Monaten waren 40% der Patienten unabhängig im Gegensatz zu 25% mit Plazebo [3]. Die Mortalität wurde nicht beeinflusst. Zwei Drittel der intraarteriell thrombolysierten Patienten wiesen eine partielle oder vollständige Gefässrekanalisation auf. Die Gefässrekanalisation bei vergleichbaren Patienten nach IVT liegt aber nur bei ca. 39%. Es ist somit zu erwarten, dass die IAT bei Mediahauptstammverschlüssen der IVT überlegen ist. Randomisierte Studien, die die IVT mit der IAT direkt vergleichen, gibt es aber keine.

Eine bizenstrische Studie aus Zürich und Bern verglich das Schicksal von intravenös mit intraarteriell thrombolysierten Patienten mit Verschlüssen des Mediahauptstamms: Alle wiesen eine hyperdense Arteria cerebri media in der Schädel-CT (*hyperdense media sign*) auf, als Zeichen eines Hauptstammverschlusses der Arteria cerebri media. Alter sowie Schweregrad des Hirnschlags waren bei den 55 Berner IAT- und 57 Zürcher IVT-Patienten vergleichbar. Der einzige Unterschied war das Behandlungszeitfenster: Die i.v.-Lyse wurde nur innert 3 Stunden durchgeführt, während von der i.a.-Lyse auch Patienten profitierten, die die Stroke Unit zwischen 3 und 6 Stunden erreichten. Obwohl die IVT im Durchschnitt 88 Minuten schneller durchgeführt wurde als die IAT, waren lediglich 23% der mit IVT behandelten Patienten nach drei Monaten unabhängig. Im Gegensatz dazu wiesen 53% der mit IAT behandelten Patienten ein günstiges Schicksal auf [4]. Obwohl diese Vergleichsstudie auf einen Vorteil der IAT gegenüber der IVT hinweist, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu bewerten: Die Studie war nicht randomisiert, und mit Verschlüssen des Mediahauptstamms waren die Patienten streng selektioniert. Die Studie bestätigt jedoch die Hypothese und Wichtigkeit der Gefässrekanalisation als eines der wichtigsten Prädiktoren des Patientenschicksals.

Subgruppenanalysen der PROACT-II-Studie zeigten, dass nur Patienten mit schweren Symptomen von der IAT profitieren. Im Gegensatz dazu waren in den ran-



Urs Fischer

domisierten IVT-Studien mehr Patienten mit leichteren Symptomen. Daher sind wahrscheinlich die beiden Therapieansätze mit IVT und IAT komplementär. Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass Patienten mit einem schweren Hirnschlag und einem proximalen Gefässverschluss intraarteriell, Patienten mit peripheren Astverschlüssen und leichteren Symptomen intravenös behandelt werden sollten.

2. Die Kombination von intravenöser und intraarterieller Thrombolysen

Neuere Fallserien haben gezeigt, dass unmittelbar nach erfolgloser IVT auch eine IAT durchgeführt werden kann. Dieses sogenannte *bridging concept* hat vielversprechende Resultate gezeigt, ohne dass Blutungskomplikationen zunahmten. Die Behandlung kann rasch eingeleitet (z.B. auch in einem peripheren Spital) und der Patient bei fehlender Gefässrekanalisation zur IAT ins nächste Zentrum verlegt werden. Eine grosse randomisierte Studie, welche die IVT mit einem kombinierten Vorgehen IVT und IAT vergleicht, wird zurzeit durchgeführt (IMS-III-Studie).

3. Die mechanische Gefässrekanalisation

Eine Revolution in der Hirnschlagbehandlung zeichnet sich im Gebiet der mechanischen Gefässrekanalisation ab: Lokale Behandlungstechniken haben den Vorteil, die Anwendung von medikamentösen Thrombolytika zu vermindern und dadurch das Risiko intrazerebraler Blutungen zu reduzieren. Mit mechanischer Rekanalisation können selbst antikoagulierte Patienten behandelt und das Behandlungsfenster auf acht Stunden ausgeweitet werden. Von der mechanischen Rekanalisation werden vermutlich vor allem schwer betroffene Patienten profitieren.

Obwohl das Prinzip der endovaskulären Hirnschlagbehandlung demjenigen von peripheren Gefässverschlüssen gleicht, kann diese Strategie nicht 1:1 bei der intrazerebralen Gefässrekanalisation angewandt werden: Hirngefässe sind fragiler und anfälliger für Kom-

plicationen. Eine Gefässperforation mit intrazerebraler Blutung hat katastrophale Folgen. Daher müssen die Behandlungstechniken den Gegebenheiten der Hirngefässe angepasst werden. Dem tragen die zunehmende Anzahl der verfügbaren und zugelassenen mechanischen Devices und Techniken der letzten Jahre Rechnung. Mehrere Fallserien zeigten, dass diese neuen Behandlungsmethoden verheissungsvoll sind und das Armamentarium im Kampf gegen den Hirnschlag wesentlich erweitern können. Sie bedürfen allerdings noch einer Prüfung in randomisierten Studien.

Im Gegensatz zur Kardiologie wird die IVT in der Neurologie wohl nie ganz verschwinden, da periphere Verschlüsse der Hirngefässe interventionell nur schwer anzugehen sind. Bei proximalen Gefässverschlüssen werden aber die endovaskulären Techniken oder ein Bridging-Konzept mit kombinierter IVT und endovaskulärer Therapie die alleinige IVT wahrscheinlich zunehmend verdrängen. Sie haben bereits heute das therapeutische Angebot deutlich verbessert.

Korrespondenz:

Dr. med. Urs Fischer
Neurologische Klinik
Inselspital
Universität Bern
CH-3010 Bern
urs.fischer@insel.ch

Literatur

- 1 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-7.
- 2 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-29.
- 3 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA.* 1999;282:2003-11.
- 4 Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke.* 2008;39:379-83.