

# Thrombolyse beim ischämischen Hirnschlag

## Aktualisierte Leitlinien

Patrik Michel<sup>a</sup>, Stefan Engelter<sup>b</sup>, Marcel Arnold<sup>c</sup>, Hansjörg Hungerbühler<sup>d</sup>, Krassen Nedeltchev<sup>e</sup>, Dimitrios Georgiadis<sup>f</sup>, Felix Müller<sup>g</sup>, Lutz Bönig<sup>h</sup>, Martin Müller<sup>i</sup>, Claudio Städler<sup>j</sup>, Carlo Cereda<sup>j</sup>, Joseph Ghika<sup>k</sup>, Ralf Baumgartner<sup>f</sup>, Roman Sztajzel<sup>l</sup>, Bruno Weder<sup>h</sup>, Heinrich P. Mattle<sup>c</sup>, Philippe Lyrer<sup>b</sup> für die Themengruppe «Akuttherapie des Hirnschlags» der Zerebrovaskulären Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS)

### Einleitung und Methodik

Randomisiert-kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die Akutbehandlung mittels Thrombolyse und Aspirin, die Aufnahme in eine spezialisierte Stroke Unit und die dekompressive Kraniektomie bei ausgewählten Patienten die Prognose nach Hirnschlag verbessern. Für die betroffenen Individuen stellt die frühe Thrombolyse die wirksamste therapeutische Massnahme dar, um eine bleibende Behinderung zu vermeiden.

Die Themengruppe «Akuttherapie des Hirnschlags» der Zerebrovaskulären Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS) hat die vorliegenden Leitlinien erarbeitet und aktualisiert. Die ZAS unterhält zu Forschungszwecken ein prospektives Schweizer Thrombolyseregister.

Wir verwenden das Klassifizierungsschema für wissenschaftliche Evidenz (Klassen I bis IV) und Empfehlungsstärken für therapeutische Massnahmen (Stärke A bis C und Good Clinical Practice, GCP) der European Federation of Neurological Societies [1].

### Neue wissenschaftliche Daten

Seit der Herausgabe der zweiten schweizerischen Empfehlungen zur Akutbehandlung des ischämischen Hirnschlags im Jahre 2006 [2, 3]

- wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA im bisherigen 3-Stunden-Fenster [4] und im erweiterten 4,5-Stunden-Fenster nachgewiesen [5, 6],
- wurden für die intravenöse Thrombolyse weitere Erfahrungen bei Patienten über 80 Jahre [7], bei Basilaristhrombose [8] und bei Dissektionen [9] gesammelt,
- wurden für endovaskuläre Akutbehandlungen weitere Erfahrungen mit bekannten [10, 11] und neuen Methoden [12, 13] gesammelt,
- wurde gezeigt, dass proximale Verschlüsse der Arteria cerebri media (ACM) möglicherweise von der intraarteriellen Behandlung mehr als von der intravenösen Thrombolyse profitieren [14]. Dies wird in einem schweizerischen Register weiter untersucht werden,
- wurden die Machbarkeit und Sicherheit der kombinierten intravenösen und intraarteriellen Therapie («Bridging») gezeigt [15, 16],
- hat eine auf Perfusionsmessung basierende intravenöse Thrombolyse mit Desmoteplase im Zeitfenster von 3 bis 9 Stunden keine schlüssigen Resultate gezeigt [17],

- scheint die Sonothrombolyse abhängig von der Sendefrequenz einen möglichen Effekt aufzuweisen [18, 19]; dabei wird dieser Effekt wahrscheinlich durch die Verabreichung von Mikrobläschen verstärkt [20],
- haben sich weitere Neuroprotektiva als klinisch unwirksam erwiesen [21, 22],
- wurden neue internationale Empfehlungen zur Akutbehandlung des ischämischen Hirnschlags veröffentlicht [23, 24].

### Therapieeffekt und Komplikationen

Durch die intravenöse Thrombolyse wird statistisch ca. 15 von 100 behandelten Hirnschlagpatienten eine relevante Behinderung respektive Langzeitbehinderung erspart, wenn sie innert 3 Stunden nach Symptombeginn erfolgt [25]. Im Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden erspart sie ca. 7 von 100 Patienten eine relevante Behinderung [5], das Risiko einer symptomatischen Hirnblutung bereits eingerechnet. Dabei beträgt das Risiko einer gefährlichen intrakraniellen Blutung ungefähr 3% (Klasse I, Stärke A) [4, 25, 26]. Die Hirnschlagsmortalität wird durch die Thrombolyse nicht vermindert (Klasse I, Stärke A) [27]. Orolinguale Angioödeme sind mit einer Häufigkeit von 1 bis 3% nach intravenöser Thrombolyse mit rt-PA beschrieben [28], können sofortige intensivmedizinische Massnahmen erfordern und scheinen bei vorbestehender ACE-Hemmer-Therapie häufiger vorzukommen [28, 29].

### Allgemeine Empfehlungen

Wegen der geringen therapeutischen Breite der Thrombolyse, der damit verbundenen Komplikationsrisiken und des unter Umständen zusätzlichen Bedarfs an rascher Interventionsmöglichkeit sollte die Thrombolyse in Spitälern mit einer spezialisierten Stroke Unit erfolgen [30]. In Spitälern ohne Stroke Unit sollte die Thrombolyse nur in direkter Zusammenarbeit mit einer solchen und im Rahmen eines Qualitätserfassungspro-

Diese Leitlinien wurden von der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft, der Schweizerischen Gesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin, der Schweizerischen Neuroradiologischen Gesellschaft und der Schweizerischen Gesellschaft für Neurochirurgie gutgeheissen.

<sup>a</sup> Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; <sup>b</sup> Universitätsspital Basel; <sup>c</sup> Inselspital Bern; <sup>d</sup> Kantonsspital Aarau; <sup>e</sup> Stadtspital Triemli, Zürich; <sup>f</sup> Universitätsspital Zürich; <sup>g</sup> Kantonsspital Münsterlingen; <sup>h</sup> Kantonsspital St. Gallen; <sup>i</sup> Kantonsspital Luzern; <sup>j</sup> Ospedale Civico di Lugano; <sup>k</sup> Hôpital de Sion; <sup>l</sup> Hôpitaux Universitaires de Genève

gramms oder wissenschaftlichen Protokolls durchgeführt werden.

Die intravenöse Thrombolyse ist aufgrund randomisierter Studien innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn wirksam (Klasse I, Stärke A) [5, 25, 26, 31]. Die Wirksamkeit der Thrombolyse nimmt mit zunehmendem Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Therapie mit jeder Minute ab [31]. Aus diesem Grund ist innerhalb der ersten 4,5 Stunden unabhängig

von der bereits verstrichenen Zeit die gleiche Eile geboten. Die ZAS empfiehlt deshalb:


- standardisierte Zuweisungs- sowie Transferprotokolle, die Triage und Transportmodalitäten regeln,
- standardisierte Betreuungsalgorithmen in Notfallstationen von Spitälern, die Thrombolyse anbieten (unter Einbezug der Radiologie und des Labors),
- Thrombolysebeginn bereits in der Notfallstation der Spitäler, die Thrombolyse anbieten, wenn dort eine intensive Überwachung gewährleistet ist (wegen früher Komplikationen wie Blutung und Zungen-Angioödem).

Weitere prospektive Studien (IST-3, DIAS-3) werden klären, ob eine intravenöse Thrombolyse in bestimmten Situationen auch jenseits von 4,5 Stunden nützlich sein kann.

Eine selektive intraarterielle Thrombolyse ist bei Hauptstamm- und Hauptastverschlüssen der ACM bis zu 6 Stunden nach Auftreten des Hirnschlags wirksam (Klasse II, Stärke B) [32] sowie in Einzelfällen und bei Verschlüssen der Arteria basilaris auch über diese Zeit hinaus (Klasse III, Stärke C) [33, 34]. Die mögliche Wahl zwischen der intravenösen und intraarteriellen Thrombolyse in den ersten 4,5 Stunden hängt vom klinischen Befund, der Verfügbarkeit der intraarteriellen Thrombolyse und der Art des Gefässverschlusses ab.

Der Stellenwert alternativer Formen der Thrombolyse und Akuttherapien, wie die Gabe neuer Thrombolytika (Desmoteplase, Tenecteplase), die Ultraschall-assistierte oder Penumbra-basierende Thrombolyse, neue Neuroprotektiva und die Hypothermiebehandlung, wird gegenwärtig untersucht.

### Spezifische Empfehlungen

Indikationskriterien und Kontraindikationen sind in den Tabellen 1–3  aufgeführt. Bei relativen Kontraindikationen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorzusehen.

Der Symptombeginn ist definiert als der Zeitpunkt, zu welchem der Patient letztmalig keine Hirnschlagsymptome aufwies. Die «National Institute of Health Stroke Scale» (NIHSS) ermöglicht die Quantifizierung des klinisch-neurologischen Defizits nach einem Hirnschlag. Ihre Anwendung erfordert Instruktion, Übung und Erfahrung.

Als Indikationskriterien wird von einer NIHSS-Untergrenze abgesehen, da in Post-hoc-Analysen der randomisierten Studien gezeigt wurde, dass auch Patienten mit leichtgradigem Hirnschlag profitieren können (Klasse II, Stärke B) [25, 35]. Es wird einzig ein behinderndes Defizit zum Zeitpunkt der Untersuchung gefordert, da die Beeinträchtigung durch isolierte, nicht-motorische Ausfallsymptome, wie z.B. eine isolierte Aphasie oder isolierte Hemianopsie, je nach beruflichen und Aktivitäten des täglichen Lebens erheblich sein kann.

Ausserdem ist das Blutungsrisiko bei kleineren Ischämievolumina geringer. Es wird auch keine NIHSS-Obergrenze angegeben (Klasse II, Stärke B) [25, 35], da besonders bei der akuten Hirnstammischämie sehr hohe

**Tabelle 1. Indikationskriterien für eine intravenöse oder intraarterielle Thrombolyse.**

Klinische Diagnose eines ischämischen Hirnschlags
Behinderndes Defizit zum Zeitpunkt der Untersuchung
Intervall zwischen Symptom- und Therapiebeginn 0–4,5 Stunden für intravenöse und 0–6 Stunden für intraarterielle Thrombolyse (bei Verschlüssen der Arteria basilaris möglicherweise auch länger)
Alter >18 Jahre (siehe Text)
Ausschluss einer akuten intrakraniellen Blutung im CT oder MRI

**Tabelle 2A. Kontraindikationen für eine intravenöse oder intraarterielle Thrombolyse.**

Rasche und spontane Regredienz der Symptome, so dass der Patient bei Behandlungsbeginn ohne Behinderung ist
Frühere intrakranielle Blutung (*frühere Subarachnoidalblutung mit kompletter Behandlung der Blutungsquelle, z.B. behandeltes Aneurysma, behandelte arteriovenöse Gefässmissbildung etc.)
Symptome oder Zeichen einer aktuellen Subarachnoidalblutung
Schwere Komorbidität
Medikamentös nicht senk- und kontrollierbarer Blutdruck >185/110 mm Hg bei Therapiebeginn
Blutzucker <2,7 oder *>22,2 mmol/l
Thrombozytopenie <100000/mm <sup>3</sup>
INR >1,5 oder aPTT über dem Normalbereich (mechanische Rekanalisation trotzdem möglich)
Infektiöse Endokarditis (in selektionierten Fällen kann eine intraarterielle Thrombolyse und mechanische Rekanalisation erwogen werden)
* Ischämischer Hirnschlag oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 6 Wochen
* Epileptischer Anfall zu Symptombeginn (Thrombolyse erwägen, wenn akute Ischämie durch adequate Bildgebung nachgewiesen)
* Schwangerschaft
* Intrakranielle Tumoren
* CT oder MRI: Zeichen einer ausgedehnten irreversiblen Ischämie
* CT oder MRI: Hinweis auf eine intrakranielle arteriovenöse Malformation oder Aneurysma
* Relative Kontraindikation.

**Tabelle 2B. Kontraindikationen nur für eine intravenöse Thrombolyse.**

Dringender Verdacht auf akut symptomatisches Aortenaneurysma (dissezierend) oder Perikarditis
Intestinalblutung oder Harnwegsblutung in den letzten 21 Tagen
Grössere Operationen in den letzten 14 Tagen
Lumbalpunktion in den letzten 7 Tagen
* Traumatische oder >10 min dauernde Reanimation in den letzten 21 Tagen
* Punktion einer nichtkomprimierbaren Arterie in den letzten 7 Tagen
* Relative Kontraindikation.

NIHSS-Werte vorliegen können, ohne dass gleichzeitig grossvolumige und irreversible Ischämien vorliegen müssen.

Bei älteren Patienten über 80 Jahre bestehen nur beschränkte Erfahrungen. Die NINDS-Studie [35] und Fallserien – auch aus der Schweiz [36, 37] – zeigen zwar, dass die Mortalität für über 80-Jährige mit oder ohne Thrombolyse höher ist; deren Wirksamkeit und die Chance eines günstigen Verlaufs scheinen für die Überlebenden jedoch nicht wesentlich geringer zu sein als bei jüngeren Patienten. Deshalb sollte bei über 80-jährigen Patienten die Indikation für eine intravenöse Thrombolyse unter Berücksichtigung des prä-morbiden Zustandes gestellt werden (Klasse III, Stärke C). Dies gilt auch bei Patienten über 75–80 Jahre für die intraarterielle Thrombolyse, deren technische Durchführung mit zunehmendem Alter schwieriger wird. Die Frage der Wirksamkeit und Sicherheit der i.v. Lyse bei über 80-jährigen Patienten wird im Rahmen einer internationalen Studie (IST-3) weiter untersucht.

Für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre existieren keine randomisierten und kontrollierten Studien. Eine Thrombolyse kann erwogen werden (Klasse III, Stärke C), insbesondere wenn ein Konsensus zwischen Neuropädiatern, Hirnschlagspezialisten und Eltern gefunden wird. Bei einem akuten ischämischen Hirnschlag, der sich mit einem epileptischen Anfall manifestiert, kann thrombolysiert werden, sofern durch eine adäquate Bildgebung eine akute Ischämie nachgewiesen wird (Klasse IV, GCP). Die Schwangerschaft wird als relative Kontraindikation angesehen [38, 39], d.h., der mögliche Therapieeffekt bei der Mutter soll mit dem Risiko der Schädigung des Fötus individuell abgewogen werden (Klasse IV, GCP). Die systemische Lyse schädigt hierbei den Fötus wahrscheinlich mehr als die lokale intraarterielle Lyse.

Radiologische Marker einer potenziell reversiblen oder irreversiblen Ischämie als Prädiktoren für oder gegen die Wirksamkeit der Thrombolyse wurden bisher nicht identifiziert (Klasse III, Stärke C) [40, 41]. Diese Marker können aber für individuelle Therapieentscheide herangezogen werden. Da bei Zeichen einer grossvolumigen irreversiblen Ischämie der Therapieeffekt wahrscheinlich kleiner ist [40–44], ist dies als relative Kontraindikation aufgeführt.

Die übrigen in den Tabellen 1–3 aufgeführten Kriterien entsprechen weitgehend den bei den kontrollierten Studien angewandten Ein- und Ausschlusskriterien (Klasse I, Stärke A) [25, 26, 32, 45], der Erfahrung aus

Fallserien (Klasse III, Stärke C) [4, 46–48] und anderen publizierten Leitlinien [23, 24].

Bei proximalen Verschlüssen der MCA kann eine endovaskuläre Behandlung der intravenösen überlegen sein (Klasse III, Stärke C) [14].

Vor einer Thrombolyse ist zwar kein schriftliches Einverständnis gefordert. Dennoch sind wenn möglich, und wenn dadurch kein bedeutender Zeitverlust entsteht, Betroffene und Angehörige in einem Gespräch über Nutzen und potenzielle Risiken einer solchen Behandlung zu informieren.

In den ersten 24 Stunden nach intravenöser Thrombolyse sollte eine mechanische Prophylaxe der Beinvenenthrombose (Klasse IV, GCP) erfolgen, aber keine Antithrombotika (Klasse I, Stärke A) verabreicht werden. Nach mechanischer Wiedereröffnung der Gefässe sollte mindestens ein Plättchenhemmer gegeben werden (Klasse III, Stärke C). Der Blutdruck sollte während und nach der Thrombolyse oder mechanischer Gefässeröffnung weniger als 185/110 mm Hg betragen (Klasse I, Stärke A).

Eine Kraniektomie im Rahmen einer ischämischen Raumforderung nach Thrombolyse sollte unter bestimmten Umständen angeboten werden (Klasse I, Stärke A) [49], wahrscheinlich auch bei Raumforderung durch Einblutung. Zum Zeitpunkt der Kraniektomie nach Thrombolyse sollten die Gerinnungsfaktoren, insbesondere das Fibrinogen, normal sein.

**Korrespondenz:**

PD Dr. Patrik Michel  
 Médecin associé, MER  
 Service de Neurologie  
 CHUV  
 CH-1011 Lausanne  
[patrik.michel@chuv.ch](mailto:patrik.michel@chuv.ch)

**Empfohlene Literatur**

Die Literaturliste finden Sie online ([www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)) im Anhang an den Artikel.

**Interessenkonflikte der Autoren (in alphabetischer Reihenfolge)**

Baumgartner R.: Vortragshonorare und Organisator von Advisory Boards, Sponsoren: Ärztesgesellschaft Engadin, Inselspital, Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie, KS St. Gallen, Forum für medizinische Fortbildung, Boehringer-Ingelheim. Cereda C.: Sporadische Teilnahme an Advisory Boards (persönliche Honorare). Ghika J.: Einladungen für internationale Kongresse von: Roche, Boehringer, Novartis, Merz, MSD, Biogen Dompe, GSK, Merck-Serono, Lilly, Pfizer, Janssen, Schering, Allergan, TEVA und UCB. Lyrer P.: Nationaler Koordinator und Investigator für die IST-3-Studie. Advisory Board Meeting Referent 2008 für Boehringer-Ingelheim. Michel P.: Advisory Boards: Boehringer-Ingelheim; Forschungsunterstützung: Paion GmbH. Sztajzel R.: Gesuchsupport von der Schweizerischen Herzstiftung für ein Projekt über Thrombolyse. Weder B.: Unrestricted grants oder Forschungsunterstützung: Boehringer-Ingelheim, Solvay, Servier.

**Tabelle 3. Keine Kontraindikation für eine Thrombolyse.**

TIA in der Anamnese
Vertebrobasiläre Symptomatik
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, allein oder kombiniert
Orale Antikoagulation, sofern INR ≤1,5

# Thrombolyse beim ischämischen Hirnschlag / Thrombolyse de l'attaque cérébrale ischémique

## Online-Literatur / Références online

- 1 Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol.* 2004;11(9):577–81.
- 2 Michel P, Arnold M, Hungerbühler HJ, et al. Thrombolyse de l'attaque cérébrale ischémique: recommandations actualisées. *Swiss Medical Forum.* 2006;6:225–8.
- 3 Schweizerisches Arzneimittel-Kompendium. Documed SA, Basel; 2009.
- 4 Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369(9558):275–82.
- 5 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke (ECASS-3). *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29.
- 6 Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008;372(9646):1303–9.
- 7 Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus <80 years of age—a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006;35(6):572–80.
- 8 Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2006;37(3):922–8.
- 9 Engelter S, Rutgers M, Hatz F, et al. Thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection – Swiss Survey of IV Thrombolysis. submitted 2009.
- 10 Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke.* 2008;39(4):1205–12.
- 11 Ogawa A, Mori E, Minematsu K et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke.* 2007;38(10):2633–9.
- 12 Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008.
- 13 Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP, et al. Stent placement in acute cerebral artery occlusion: Use of a self-expandable intracranial stent for acute stroke treatment. *Stroke.* 2009; in press.
- 14 Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke.* 2008;39(2):379–83.
- 15 The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke.* 2007;38(7):2127–35.
- 16 Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, et al. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography – guided pilot study. *Stroke.* 2006;37(7):1805–9.
- 17 Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):141–50.
- 18 Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2170–8.
- 19 Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke.* 2005;36(7):1441–6.
- 20 Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2006;37(2):425–9.
- 21 Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2006;354(6):588–600.
- 22 Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9407):439–45.
- 23 The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507.
- 24 Adams HP Jr, Del ZG, Alberts MJ, et al. 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 Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007;38(5):1655–711.
- 25 NINDS study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *New Engl J Med.* 1995;333(24):1581–7.
- 26 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(9136):1245–51.
- 27 Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3).
- 28 Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tellez C, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2005;252(10):1167–70.
- 29 Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology.* 2003;60(9):1525–7.
- 30 Engelter S, Lyrer P, im Namen der Themengruppe «Stroke Units» der ZAS. Stroke Units in der Schweiz: Bedarfsanalyse, Richtlinien und Anforderungsprofil. *Schweiz Med Forum.* 2004;4:200–3.
- 31 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363(9411):768–74.
- 32 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, 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(21):2003–11.
- 33 Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(6):857–62.

- 34 Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery  
International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(8):724–30.
- 35 NINDS study group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke.*  
1997;28(11):2119–25.
- 36 Engelter ST, Reichhart M, Sekoranta L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV  
thrombolysis. *Neurology.* 2005;65(11):1795–8.
- 37 Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe  
for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? – The Calgary experience. *Age Ageing.* 2004;33(2):143–9.
- 38 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation  
myocardial infarction – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task  
Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute  
myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):671–719.
- 39 Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis.*  
2006;21(3):271–6.
- 40 Hjort N, Butcher K, Davis SM, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke.*  
2005;36(2):388–97.
- 41 Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes  
using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke.* 2005;36(10):2110–5.
- 42 Hill MD, Rowley HA, Adler F, et al. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase  
by using ASPECTS. *Stroke.* 2003;34(8):1925–31.
- 43 Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within  
6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS,  
and NINDS tPA trials. *Stroke.* 2006;37(3):852–8.
- 44 Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after  
thrombolysis for acute stroke. *Stroke.* 2006;37(10):2463–6.
- 45 Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator  
(Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase  
Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA.* 1999;282(21):2019–26.
- 46 Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K, et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral  
artery occlusion. *Stroke.* 2002;33(7):1828–33.
- 47 Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with  
acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(6):857–62.
- 48 Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke:  
preliminary results. *Radiology.* 2005;237(3):1029–37.
- 49 Michel P, Arnold M, Hungerbühler HJ, et al. Decompressive craniectomy for space occupying hemispheric and cerebellar  
ischemic strokes: Swiss recommendations. *Int J Stroke.* 2009;218–23.