

Intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse bei akutem Schlaganfall: Definitionen und klinische Bedeutung

G. Thomalla¹, J. Fiehler²

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und Neurozentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

²Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie, Diagnostikzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Zusammenfassung

Intrazerebrale Blutungen sind die am meisten gefürchtete Komplikation nach Thrombolyse beim Hirninfarkt. Auf der Basis einer selektiven Literaturrecherche wird eine Übersicht über die verschiedenen radiologischen und klinischen Definitionen intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt gegeben. Nach radiologischen Kriterien werden hämorrhagische Infarzierung und parenchymatöse Blutungen unterschieden, nach klinischen Kriterien erfolgt die Unterscheidung in symptomatische und asymptotische intrazerebrale Blutungen, wobei in verschiedenen Studien unterschiedliche Definitionen symptomatischer intrazerebraler Blutungen verwendet wurden. Nur ausgedehnte parenchymatöse Blutungen sind mit einem schlechteren Outcome und deutlich erhöhter Mortalität assoziiert. Die wichtigsten Risikofaktoren für symptomatische intrazerebrale Blutungen sind eine Thrombolyse, hohes Alter, ausgeprägtes neurologisches Defizit, ausgedehnte ischämische Läsion, ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie, Hyperglykämie und Protokollverletzungen. Eine sinnvolle Definition symptomatischer intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse sollte eine relevante klinische Verschlechterung und eine ausgedehnte intrazerebrale Blutung als Kriterien beinhalten.

Schlüsselwörter: akuter Schlaganfall, Thrombolyse, intrazerebrale Blutung

Intracerebral haemorrhage after thrombolysis in acute ischemic stroke: definitions and clinical impact

G. Thomalla, J. Fiehler

Abstract

Intracerebral haemorrhage represents the most feared complication of thrombolysis in acute stroke. Based on a selective review of the published literature we give an overview over the radiological and clinical definitions of haemorrhagic transformation after ischemic stroke. Based on radiological criteria haemorrhagic infarction and parenchymal haemorrhage are defined, while the definition of symptomatic intracerebral haemorrhage involves a clinical deterioration associated with haemorrhagic transformation. Only large parenchymal haemorrhages were associated with bad outcome and increased mortality. A higher age, a more severe neurological deficit, a large ischemic lesion, leukoariosis hyperglycaemia and protocol violations represent the most important risk factors for symptomatic intracerebral haemorrhage after thrombolysis. Criteria for a reasonable definition of symptomatic intracerebral haemorrhage after thrombolysis should include a relevant deterioration of neurological symptoms and large parenchymal haemorrhage, likely to be the cause of clinical deterioration.

Key words: acute stroke, thrombolysis, intracerebral haemorrhage

Einleitung

Intrazerebrale Blutungen stellen die am meisten gefürchtete Komplikation der intravenösen Thrombolyse beim Schlaganfall dar. Dass die Behandlung mit thrombolytisch wirkenden Substanzen das Risiko intrazerebraler Blutungen mit sich führt, ist bereits aus den großen Studien zur Thrombolyse beim Myokardinfarkt bekannt [10]. Nach Thrombolyse beim ischämischen Hirninfarkt ist das Risiko intrazerebraler Blutungen dabei deutlich höher als bei Myokardinfarkt, da hier infolge der Ischämie eine lokale Schädigung von Hirngewebe und Gefäßbett vorliegt, welche zu einer abnormen Permeabilität des Endothels führt [15]. Insbesondere in Zusammenhang mit Reperfusion kommt es so auch unabhängig von einer Behandlung mit Thrombolyse zur hämorrhagischen Transformation des ischämisch geschädigten Gewebes (als regelhaft beobachteter Befund), aber auch zu einer Zunahme großer parenchymatöser Blutungen (als tatsächliche Komplikation).

Die randomisierten kontrollierten Studien zur Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt zeigten einen klaren Anstieg intrazerebraler Blutungen bei den mit tissue Plasminogen Activator (tPA) behandelten Patienten im Vergleich zur Placebopopulation [14, 34]. Trotz des Anstiegs symptomatischer intrazerebraler Blutungen führt die intravenöse Thrombolyse mit tPA zu einem signifikant besseren Behandlungsergebnis mit einer mehr als 30% höheren Wahrscheinlichkeit für die Patienten, in der Folge des Schlaganfalls kein oder nur ein minimales Defizit zurückzubehalten [34], ein Ergebnis, das in einer späteren gemeinsamen Analyse der Daten aller großen klinischen Thrombolysestudien bestätigt wurde [12]. In der Zwischenzeit haben die Metaanalyse von Phase IV-Studien [11] und das SITS-MOST Register [38] gezeigt, dass Sicherheit und Effektivität der intravenösen Thrombolyse mit tPA in der klinischen Praxis den Ergebnissen in den klinischen Studien vergleichbar sind. Dennoch spielt die Angst vor intrazerebralen Blutungen weiterhin eine Rolle bei der Diskussion um die Behandlung von akuten Schlaganfallpatienten und wird z. B. von amerikanischen Notärzten als häufigster Grund genannt, die Thrombolyse beim Schlaganfall prinzipiell abzulehnen [2]. Die Diskussion über das Risiko intrazerebraler Blutungen nach Schlaganfall wird dabei weiterhin durch eine uneinheitliche Nomenklatur kompliziert, welche den direkten Vergleich von Daten über Blutungskomplikationsraten zwischen verschiedenen Studien und die Beurteilung derselben erschwert. Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten Definitionen intrazerebraler Blutungen nach Schlaganfall, die Häufigkeit und klinische Bedeutung intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse sowie über die wichtigsten Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse geben. Grundlage der Arbeit ist eine selektive Literaturübersicht unter Einbeziehung der großen klinischen Studien zur Thrombolyse beim Hirninfarkt, großer Thrombolyseregister und Phase IV-Studien sowie ausgewählter Arbeiten zum Thema.

Definitionen intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt

Grundsätzlich können zwei Ansätze zur Definition intrazerebraler Blutungen unterschieden werden. Auf der einen Seite lassen sich intrazerebrale Blutungen nach rein radiologischen Kriterien definieren, während auf der anderen Seite klinisch geleitete Definitionen stehen, üblicherweise mit der Frage nach symptomatischer oder asymptomatischer intrazerebraler Blutung. Für beide Gruppen gilt, dass die in der Literatur am häufigsten verwendeten Definitionen sich auf die in den großen randomisierten Thrombolysestudien verwendeten Definitionen beziehen. Diagnostiziert werden intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse dabei üblicherweise mittels nativer Computertomographie (CT), wenngleich in den letzten Jahren die Magnetresonanztomographie (MRT) ihr Potential zum sensitiveren Nachweis intrazerebraler Blutungen bewiesen hat und für die Diagnose von Blutungen nach Thrombolyse verwendet wurde [6, 33]. Der Zeitraum, für den in klinischen Untersuchungen die Häufigkeit von Thrombolyse-assoziierten Blutungen angegeben wird, erstreckt sich üblicherweise über die ersten 24–36 Stunden, wenngleich gelegentlich auch die Blutungskomplikationsraten innerhalb der ersten sieben Tage nach Thrombolyse angegeben werden.

Radiologische Definition: hämorrhagische Transformation vs. parenchymatöse Blutung

Die in der Literatur am häufigsten verwendete radiologische Definition resultiert aus der European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [13] und unterteilt die hämorrhagische Transformation eines Hirninfarkts anhand der Menge und Verteilung des Blutes in vier Gruppen: Haemorrhagic infarction type 1 (HI-1), Haemorrhagic infarction type 2 (HI-2), Parenchymal haematoma type 1 (PH-1) und Parenchymal haematoma type 2 (PH-2) (siehe Tab. 1 für Definitionen, siehe Abb. 1). Diese Definitionen wurden auch in der European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II) [14] und in der Analyse zahlreicher weiterer Studien verwendet und haben sich damit weitgehend durchgesetzt. In Ergänzung zu dieser Einteilung unterscheiden manche Autoren zusätzlich noch intrazerebrale Blutungen in deutlicher Entfernung zum Infarktareal, üblicherweise bezeichnet als »Remote« oder »Extraschemic Hematoma« [36].

In der ersten durch das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) durchgeführten klinischen Studie zur intravenösen Thrombolyse mit rtPA beim ischämischen Hirninfarkt [34] wurden anhand radiologischer Kriterien zwei Typen von Blutungen nach Thrombolyse unterschieden: haemorrhagic cerebral infarction und intracerebral haematoma [17] (siehe Tab. 1), wobei letztere Gruppe auch Blutungen außerhalb des Infarktareals und intraventrikuläre Blutungen umfasst.

Radiologische Definitionen intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt nach ECASS-Studien [8, 22]*	
Hämorrhagischer Infarkt Typ 1 (HI-1)	Kleine petechiale Einblutungen im Randbereich des Infarkts
Hämorrhagischer Infarkt Typ 2 (HI-2)	Konfluierende kleine petechiale Einblutungen im Bereich des Infarkts ohne raumfordernden Effekt
Parenchymatöse Blutung Typ 1 (PH-1)	Kompaktes Blutgerinnsel in ≤ 30 % des Infarktareals mit leichtem raumfordernden Effekt
Parenchymatöse Blutung Typ 2 (PH-2)	Kompaktes Blutgerinnsel in > 30 % des Infarktareals mit substantiellem raumfordernden Effekt
nach NINDS-Studie [17] **	
Hämorrhagischer Hirninfarkt (HI)	Punktförmige oder variable Hypo-/Hyperdensität mit unscharfer Begrenzung innerhalb des Infarktareals
Intrazerebrale Blutung (ICH)	Homogene hyperdense Läsion (Blutung) mit scharfer Begrenzung mit oder ohne Ödem oder Masseneffekt, innerhalb oder außerhalb des Infarktareals, auch intraventrikuläre Blutungen

Tab. 1: Radiologische Definitionen intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt (*frei übersetzt nach [22], HI=Haemorrhagic Infarction, PH=Parenchymal Haematoma, **frei übersetzt nach [22], HI=Haemorrhagic Cerebral Infarction, ICH = Intracerebral Haematoma).

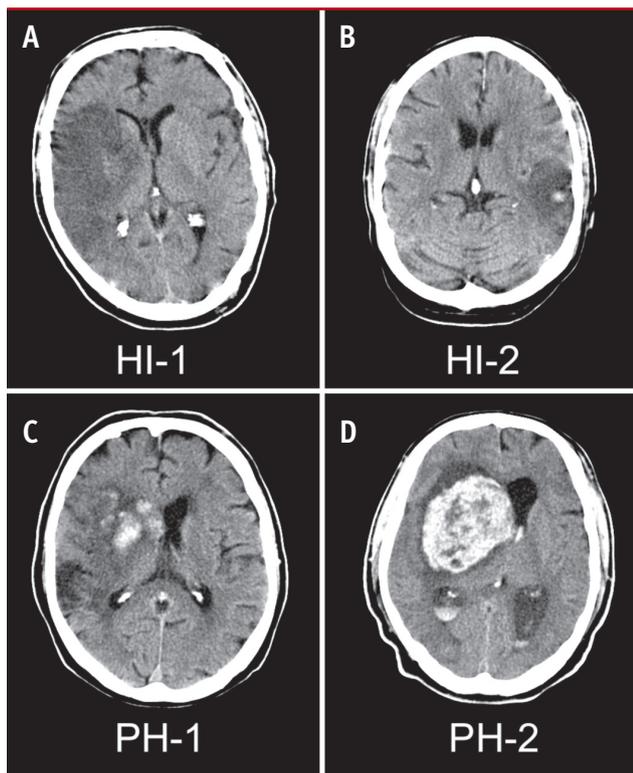


Abb. 1: Radiologische Definitionen hämorrhagischer Transformation nach Hirninfarkt.
 A: hämorrhagischer Infarkt (haemorrhagic infarction) Typ 1–HI-1;
 B: hämorrhagischer Infarkt (haemorrhagic infarction) Typ 2–HI-2;
 C: Parenchymatöse Blutung (parenchymal haematoma) Typ 1–PH-1;
 D: Parenchymatöse Blutung (parenchymal haematoma) Typ 2–PH-2.
 Definitionen siehe Tab. 1.

Klinische Definition: symptomatische vs. asymptotische intrazerebrale Blutung

Nach klinischen Kriterien erfolgt üblicherweise die Unterteilung in symptomatische und asymptotische intrazerebrale Blutungen. Dabei wird der Begriff der symptomatischen intrazerebralen Blutung (symptomatic intracerebral haemorrhage, SICH) sehr unterschiedlich definiert. In der NINDS-Studie wurde jeder Nachweis von hämorrhagischer Transformation im CT innerhalb von 36 Stunden nach Behandlung, welcher in zeitlichem Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung des Patienten gesehen wurde, als SICH definiert. Diese Definition schließt allerdings auch jede klinische Verschlechterung aus anderer Ursache bei Patienten, bei welchen zufällig auch eine hämorrhagische Transformation auftritt, als SICH ein, und ist damit für eine Beurteilung des tatsächlichen Risikos symptomatischer intrazerebraler Blutungskomplikationen nach Thrombolyse nicht hilfreich. So werden mit dieser Definition z. B. auch ausgedehnte raumfordernde Infarkte, bei welchen die sekundäre Verschlechterung eindeutig aus der Raumforderung bei wachsendem Ödem resultiert, bei Nachweis von hämorrhagischer Infarzierung als SICH gewertet [37]. Insgesamt führt diese Klassifikation zu einer deutlichen Überschätzung der tatsächlichen SICH, welche als eine auf eine sekundäre Einblutung nach Thrombolyse zurückgehende klinische Verschlechterung zu verstehen ist (siehe Abb. 2). Diese in der NINDS-Studie verwendete Definition von SICH wurde auch in Metaanalysen und Cochrane Reviews verwendet [39].

In der PROACT II-Studie, in welcher Patienten mit angiographisch nachgewiesenem Mediaverschluss innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn intra-arteriell mit Prourikonase lysiert wurden, wurde für die Diagnose einer

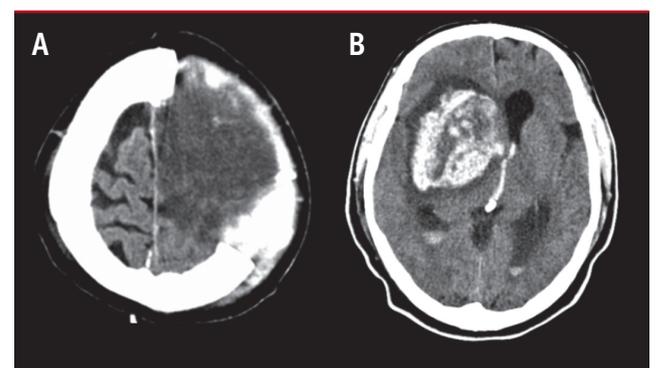


Abb. 2: Symptomatische intrazerebrale Blutung? Zwei Beispiele intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt, die nach den NINDS-Kriterien als SICH einzustufen sind. A: hämorrhagische Transformation mit kleinen petechialen Einblutung in ausgedehnten Mediainfarkt (raumfordernder Mediainfarkt nach Hemikraniektomie) – nach radiologischer Definition Typ HI-1; B: ausgedehnte parenchymatöse Blutung mit Ventrikeleinbruch und Masseneffekt – nach radiologischer Definition Typ PH-2. Während die klinische Verschlechterung in B unzweifelhaft auf die ausgedehnte Blutung und die daraus resultierende Raumforderung zu beziehen ist, spielt die minimale hämorrhagische Transformation in A sicherlich keine Rolle für den klinischen Zustand, die Verschlechterung resultiert aus dem ausgedehnten raumfordernden Mediainfarkt.

Studie	Klinische Kriterien	Radiologische Kriterien
NINDS	Jede neurologische Verschlechterung	Jede hämorrhagische Transformation
PROACT II	Neurologische Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der NIHSS	Jede hämorrhagische Transformation
ECASS II	Neurologische Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der NIHSS	Hämorrhagische Transformation, welche wahrscheinlich Ursache der Verschlechterung ist
SITS-MOST	Neurologische Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der NIHSS	Parenchymblutung Typ PH-2*

Tab. 2: Definitionen symptomatischer intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse (NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, *siehe Tabelle 1 und Text für Definition)

SICH eine klinische Verschlechterung um mindestens vier Punkte auf der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) in zeitlichem Zusammenhang mit Nachweis von hämorrhagischer Transformation im Verlaufs-CT innerhalb von 24 Stunden nach Therapie verlangt [9]. Damit wird anders als in der NINDS-Studie vermieden, dass vorübergehende klinische Fluktuationen bereits als sekundäre Verschlechterung eingeschätzt werden.

Ob extravasales Blut im Areal eines Hirninfarkts per se eine klinische Bedeutung hat, ist schwer auszumachen, allerdings ist wohl davon auszugehen, dass geringe hämorrhagische Transformation oder Einblutung in infarziertes und funktionsloses Gewebe für sich genommen nicht notwendigerweise Ursache für zusätzliche klinische Symptome oder sekundäre klinische Verschlechterung darstellen [37]. Um dem Problem zu begegnen, dass klinische Verschlechterungen aus anderer Ursache in zeitlichem Zusammenhang mit Nachweis von intrazerebralem Blut im Verlaufs-CT zur streng genommen falschen Diagnose einer SICH führen, wurden in einer sekundären Analyse der ECASS II-Daten für die Diagnose einer SICH folgende Kriterien verlangt: relevante klinische Verschlechterung um mindestens vier Punkte auf der NIHSS sowie die Einschätzung durch ein Expertengremium, dass die Blutung wahrscheinlich Ursache der Verschlechterung ist [22]. Mit derselben Zielrichtung haben *Trouillas* und *von Kummer* eine noch weiter operationalisierte Definition vorgeschlagen, welche für die Diagnose einer SICH zum einen eine relevante klinische Verschlechterung (mindestens vier Punkte auf der NIHSS) und zum anderen radiologisch den Nachweis einer raumfordernden Parenchymblutung (Typ PH-2) fordert [36]. Diese Definition wurde auch für die Dokumentation symptomatischer intrazerebraler Blutungen im europaweiten Thrombolyse-Register SITS-MOST und in der BRASIL-Studie verwendet [7, 38].

Häufigkeit intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse

Die Behandlung mit fibrinolytisch wirksamen Substanzen führt unzweifelhaft zu einem Anstieg intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt. Die Häufigkeit intrazerebraler

Blutungskomplikationen hängt dabei von den verwendeten Definitionen ab (siehe Tab. 3). In der NINDS-Studie lag die Rate von SICH in der Verum-Gruppe bei 6,4% verglichen mit 0,6% bei den mit Placebo behandelten Patienten [34]. Auch in den anderen Studien zur intravenösen Thrombolyse, in der gemeinsamen Auswertung aller randomisierten Thrombolysestudien sowie in den großen publizierten Phase-IV-Studien lag die Rate der SICH nach NINDS-Definition in einem vergleichbaren Bereich von 5–9%. Die Raten von SICH in den beiden randomisierten kontrollierten Studien zur intra-arteriellen Thrombolyse mit Prourokinase lag mit 10% (PROACT II) [9] bzw. 15,6% (PROACT) [3] etwas über der Rate von SICH in den Studien zur systemischen Thrombolyse. Nach der strengeren Definition, welche eine ausgedehnte parenchymatöse Blutung in Zusammenhang mit deutlicher klinischer Verschlechterung für die Definition einer SICH verlangt, lag die Blutungsrate im SITS-MOST Register mit 1,7% deutlich niedriger [38].

Die in verschiedenen Studien berichteten Raten radiologisch definierter hämorrhagischer Transformation variieren stärker, von weniger als 10% asymptomatischer hämorrhagischer Infarzierung (HI-1 und HI-2) im SITS-MOST Register [38] bis knapp 35% in der ECASS II Studie [14]. Auch die Häufigkeit parenchymatöser Blutungen schwankt zwischen 5,1% in SITS-MOST [38] und 20% in ECASS

Studie	SICH (nach NINDS)*	SICH (nach ECASS II/ PROACT II)*	SICH (nach SITS-MOST)*
NINDS (n = 312) [17]	6,4%	–	–
ECASS II (n = 407) [14]	–	8,8%	–
PROACT II (n = 121) [9]	–	10,0%	–
Pooled tPA trials ≤ 3 h (n = 465) nach [38]	8,6%	–	–
Metaanalyse (n = 2.639) [11]	5,2%	–	–
SITS-MOST (n = 6.444) [38]	7,3%	4,6%	1,7%

Tab. 3: Häufigkeit symptomatischer intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse (*Definitionen siehe Tabelle 2 und Text)

Studie	HI-1*	HI-2*	PH-1*	PH-2*
ECASS (n=307) [21]	23,0%		20,0%	
ECASS II (n=407) [22]	34,9%		11,8%	
Pooled tPA trials (n=1391) [12]	20,7%		4,9%	5,9%
SITS-MOST (n=6444) [38] †	5,4%	4,0%	2,6%	2,5%

Tab. 4: Häufigkeit hämorrhagischer Transformation nach Thrombolyse (*Definitionen siehe Tabelle 1, 2 und Text, † In Verlaufs bildgebung < 36

[13] (siehe Tab. 4). Wird die sehr sensitive T2*-gewichtete MRT verwendet, beträgt der Anteil der Patienten mit hämorrhagischer Transformation bis zu 80% [24].

Anders als für SICH ergab sich in den klinischen Thrombolysestudien nicht für alle der radiologisch definierten Blutungstypen ein eindeutiger Zusammenhang mit der Behandlung mit rtPA. Während die Raten von HI-1 (12,3 vs. 13,8%), HI-2 (6,9 vs. 2,9%) und PH-1 (2,7 vs. 1,3%) in ECASS II sich nicht signifikant zwischen Verum- und Placebogruppe unterschieden, waren PH-2-Blutungen signifikant häufiger bei mit rtPA behandelten Patienten (7,6 vs. 0,5%) [14]. Auch die gemeinsame Analyse der klinischen Thrombolysestudien zeigte eine höhere Rate an PH-2-Blutungen in der mit rtPA behandelten Gruppe (5,9 vs. 1,1%) [12].

Klinische Bedeutung intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse

Die Angst vor intrazerebralen Blutungskomplikationen nach Thrombolyse resultiert aus der Sorge vor einer klinischen Verschlechterung bzw. einem schlechteren Outcome. Nicht alle Formen hämorrhagischer Transformation nach Thrombolyse beim Hirninfarkt sind jedoch mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Unabhängig von den unterschiedlichen Definitionen waren SICH in allen Studien mit einem schlechteren Outcome und einer hohen Mortalität von 70–80% assoziiert. Von 20 mit rtPA behandelten Patienten mit SICH in der NINDS-Studie waren nach drei Monaten 15 tot (Mortalität 75%), nur zwei (10%) hatten ein gutes Outcome [17]. In ECASS II waren 72,2% der mit Patienten mit SICH nach Thrombolyse mit rtPA nach drei Monaten tot oder pflegebedürftig [22]. In der Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) lag die Mortalität nach 90 Tagen bei Patienten mit SICH bei 79% [16]. Auch in der PROACT II-Studie zur intra-arteriellen Thrombolyse war die Mortalität bei Patienten mit SICH mit 83% deutlich erhöht [9].

Für die radiologisch definierten Blutungen ergibt sich ein heterogeneres Bild. Ausgedehnte parenchymatöse Blutungen (Typ PH-2) erscheinen eindeutig mit schlechtem Outcome und hoher Mortalität assoziiert, so in der gemeinsamen Analyse aller klinischen Thrombolysestudien mit einer Mortalität von 62,2% [12]. Eine deutliche erhöhte Mortalität nach drei Monaten zeigte sich bei Patienten mit intrazerebraler Blutung vom Typ PH-2 auch in Analysen der Daten aus ECASS (76%, Odds ratio für Tod nach drei Monaten 18.0) [8] und ECASS II (adjustierte Odds ratio für Tod nach drei Monaten 11.4) [1]. Demgegenüber waren hämorrhagische Transformationen der Kategorie HI-1, HI-2 und PH-1 weder in ECASS noch in ECASS II mit einer höheren Mortalität oder schlechterem Outcome assoziiert. Ein ähnliches Ergebnis fand sich in einer multizentrischen Studie zur MRT-basierten Thrombolyse, in der nur Patienten mit PH-Blutung häufiger ein schlechtes Outcome und eine zumindest tendenziell höhere Mortalität zeigten, nicht jedoch Patienten mit HI-Blutung [33]. In einer Fallserie von Patienten mit Mediaverschluss zeigte sich bei Patienten mit

hämorrhagischer Transformation Typ HI-1 und HI-2 sogar häufiger eine Rekanalisation des Gefäßverschlusses und eine neurologische Verbesserung sowie kleinere endgültige Infarkt volumina als bei Patienten ohne hämorrhagische Transformation [25]. Diese Daten stützen die Einschätzung, dass hämorrhagische Transformation in das ischämisch geschädigte Hirngewebe ein Epiphänomen der Reperfusion (die ja ein Prädiktor für besseres Outcome ist) darstellen und keinen Nachteil für den Patienten bedeuten [33, 37]. Die Daten aus dem CASES-Register allerdings geben diesbezüglich ein etwas anderes Bild, denn dort zeigte sich, dass bis auf HI-1 alle Blutungstypen (d.h. HI-2, PH-1 und PH-2) Prädiktoren für ein schlechteres Outcome waren [5]. Möglicherweise sind in diesem Fall aber auch andere Faktoren, wie größere Läsionsvolumina bei Patienten mit HI, für das schlechtere Outcome verantwortlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SICH und ausgedehnte Parenchymblutungen (Typ PH-2) nach Thrombolyse eindeutig mit höherer Mortalität und schlechterem Outcome assoziiert sind, während hämorrhagische Infarzierung (Typ HI-1 und HI-2) offensichtlich ein klinisch irrelevantes Epiphänomen der ischämischen Gewebsschädigung und Reperfusion in ein geschädigtes Gefäßbett darstellen.

Die Frage, ob die verschiedenen Typen hämorrhagischer Transformation nach Thrombolyse über eine bloße Assoziation mit schlechterem klinischem Outcome und höherer Mortalität hinaus auch Ursache derselben sind, ist nicht einfach zu beantworten. Es ist bekannt, dass intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse häufiger bei Patienten mit größeren ischämischen Läsionen auftreten [21, 22, 30], welche aufgrund des größeren Infarkt volumens ohnehin häufiger ein schlechteres Outcome haben. Das schlechtere neurologische Outcome bei Patienten mit intrazerebraler Blutung nach Thrombolyse könnte also zumindest zu einem Teil eine Folge der größeren Infarkt läsionen bei diesen Patienten sein. In einer multifaktoriellen Analyse der Daten aus der NINDS-Studie wurde anhand eines prädiktiven Modells mit 15 Variablen aus der Placebopopulation das klinische Outcome der Patienten mit SICH vorhergesagt und mit dem tatsächlichen Outcome verglichen [28]. Aus dem Unterschied zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Outcome wurde der tatsächliche klinische Effekt der SICH abgeschätzt und die »number needed to harm (NNTH)« berechnet (d.h. die Anzahl der Patienten, welche mit rtPA behandelt werden müssen, um eine mit einer relevanten klinischen Verschlechterung assoziierte SICH hervorzurufen). Die Analyse ergab, dass für etwa 100 mit rtPA behandelte Patienten ein Patient aufgrund einer SICH eine schwere Behinderung oder den Tod erleidet [28]. Diese Zahl liegt deutlich niedriger als die Anzahl der Patienten, die mit rtPA behandelt werden müssen, um eine SICH nach Definition des Studienprotokolls hervorzurufen (»number needed to cause protocol-defined symptomatic intrazerebral hemorrhage« = 17.2). Nach dieser Analyse liegt der tatsächliche nachteilige Effekt von SICH nach Thrombolyse deutlich niedriger, als die üblicherweise angegebenen Häufigkeiten von SICH suggerieren.

Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse

Verschiedene klinische Parameter, Laborwerte und Bildgebungsbefunde wurden als Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse identifiziert. Dabei zeigen sich für die verschiedenen Typen von SICH zum Teil unterschiedliche Risikofaktoren (für eine Übersicht siehe Tab. 5).

Parameter	SICH	PH	HI
Behandlung mit rtPA [12, 17, 21, 22]	++	++*	-
Alter [4, 21, 22, 32]	++	++	
Schweregrad der Symptomatik [4, 17, 21, 22, 29, 32]	++	-	+
Protokollverletzungen [11, 19, 21, 22, 23]	++	k.A.	k.A.
Größe der ischämischen Läsion [17, 20, 22, 30, 32]	++	+	-
Zerebrale Mikroangiopathie [4, 26, 27]	++	k.A.	k.A.
Hyperglykämie [4, 12, 32]	++	++*	+
Diabetes mellitus [32]	+	+	+
Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern [22, 32]	+ †	+	-
Reperfusion [20, 25]	+	+	+
Arterielle Hypertonie bzw. erhöhte Blutdruckwerte bei Aufnahme [4, 22]	+	+	
Heparin-Dosis [3, 22]	+	+	+
Zeit bis Thrombolyse	-	-	-

Tab. 5: Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse
SICH = symptomatische intrazerebrale Blutung, PH = parenchymatöses Hämatom, HI = hämorrhagische Infarzierung, ++ = Risikofaktor in mehreren Studien und/oder Metaanalyse nachgewiesenen, + = Risikofaktor nur in einer Studie nachgewiesen oder widersprüchliche Befunde, - = kein Risikofaktor, k.A. = keine Angabe möglich, * gilt nur PH-2 [12], † Vorbehandlung mit ASS Risikofaktor für SICH und PH [22] bzw. Thrombozytenaggregationshemmer außer ASS Risikofaktor für SICH [32]

SICH

In den großen randomisierten kontrollierten Studien zur Thrombolyse beim Hirninfarkt zeigte sich, dass die Behandlung mit rtPA das Risiko für SICH gegenüber der Behandlung mit Placebo klar erhöht [12, 13, 14, 34]. Weitere Risikofaktoren für eine SICH nach Thrombolyse, welche in mehreren Studien oder Metaanalysen identifiziert wurden, sind Alter [4, 22, 32], Schweregrad der Symptomatik [4, 17, 21, 22, 29, 32] (zumeist eingeschätzt mittels NIHSS Score) und die Größe der ischämischen Läsion in der initialen Bildgebung (Ausdehnung der Infarktfrühzeichen im CT [17, 22, 32] bzw. Läsionsgröße im DWI bei MRT-Bildgebung [20, 30]). In neueren MRT-basierten Studien zeigte sich, dass eine ausgeprägte Leukoaraiose bzw. lakunäre Hirninfarkte als Ausdruck der zerebralen Mikroangiopathie ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz von SICH

einhergingen [4, 26, 27]. Möglicherweise ist diese Assoziation von zerebraler Mikroangiopathie mit steigendem Alter verantwortlich für den Zusammenhang zwischen Alter und erhöhter Inzidenz von SICH. Erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme wurden ebenfalls als klares Risiko für SICH identifiziert [4, 12, 31], was mit vermehrter Störung der Bluthirnschranke und mikrovaskulärer Schädigung bei Hyperglykämie erklärt wird [15]. Beachtenswert ist weiterhin die Tatsache, dass in mehreren Studien Protokollverletzungen mit einem erhöhten Risiko für SICH assoziiert waren [11, 19, 21, 22, 23].

Eine Reihe von weiteren Risikofaktoren für SICH wurden in einzelnen Studien beschrieben, so z. B. ein Diabetes mellitus [31], die Höhe der Blutdruckwerte bei Aufnahme [4], die verwendete Heparin-Dosis bei intra-arterieller Thrombolyse [3] oder Reperfusion in Zusammenhang mit einer ausgedehnten ischämischen Läsion [20]. Im MRT nachweisbare Mikroblutungen wurden als Risikofaktor für SICH nach Thrombolyse diskutiert, jedoch zeigte sich in größeren Fallserien kein Hinweis auf einen relevanten Effekt vorbestehender Mikroblutungen auf die Rate von SICH [7, 18].

Zur Rolle der Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern gibt es widersprüchliche Daten. In ECASS II ging die Vorbehandlung mit ASS mit erhöhtem Risiko für SICH und PH einher [22], eine Assoziation, die in einer anderen Arbeit nicht bestätigt werden konnte [29]. In einer weiteren großen Fallserie war nur die Vorbehandlung mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern als ASS mit einer erhöhten SICH-Rate assoziiert [32]. Auf der Basis dieser Daten sollte eine Vorbehandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer auf keinen Fall eine Kontraindikation gegen eine Thrombolyse darstellen, was sich auch in den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien widerspiegelt.

Verschiedene Biomarker wie Matrix-Metalloproteinasen, Fibrinabbauprodukte und andere zeigten in größeren Fallserien eine Assoziation mit intrazerebralen Blutungskomplikationen nach Thrombolyse (siehe z. B. [35]). Auf dieses spezielle Thema soll in diesem Rahmen nicht weiter eingegangen werden.

Vor dem Hintergrund laufender Studien zur Thrombolyse in einem erweiterten Zeitfenster jenseits von drei Stunden ist die Tatsache bedeutsam, dass in keiner der großen klinischen Studien der Zeitpunkt bis zum Beginn der Thrombolyse mit einem erhöhten Risiko von SICH assoziiert war [12]. Oder anders gesagt: Das Risiko für eine SICH unterscheidet sich nicht für Patienten, die innerhalb von 0–3 h und innerhalb von 3–6 h behandelt wurden [12].

PH und HI

Während für ausgedehnte Parenchymlutungen (Typ PH, insbesondere PH-2) zum großen Teil die gleichen Risikofaktoren identifiziert wurden wie für SICH, stellt sich die Situation für hämorrhagische Transformation vom Typ HI zum Teil anders dar. Es zeigt sich keine Assoziation von HI

mit der Behandlung mit rtPA [21, 22], und auch die klare Assoziation mit Alter, Schweregrad der Symptomatik und Läsionsgröße zeigt sich für HI nicht. Dieses unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Typen von hämorrhagischer Transformation lässt sich mit der Annahme erklären, dass den unterschiedlichen Typen intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen [33, 36]. Während hämorrhagische Infarzierung insbesondere in Zusammenhang mit Reperfusion ein klinisch irrelevantes Epiphänomen der ischämischen Schädigung darstellt, stehen ausgedehnte Parenchymlutungen in Zusammenhang mit biologischen Effekten der thrombolytischen Substanzen und präexistente pathologische Veränderungen des Hirngewebes.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass hämorrhagische Transformationen nach Hirnfarkt allgemein und nach Thrombolyse im Besonderen häufig sind, aber zu einem großen Teil keinerlei klinische Bedeutung haben. Die Thrombolyse mit rtPA erhöht das Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen, allerdings überwiegt der Behandlungseffekt den Nachteil durch das erhöhte SICH-Risiko deutlich. Die Anzahl der Patienten, die durch eine SICH nach Thrombolyse tatsächlich einen klinischen Nachteil haben, liegt dabei deutlich geringer, als die Rate von SICH suggeriert.

Den verschiedenen Typen von hämorrhagischer Transformation liegen offensichtlich unterschiedliche Pathomechanismen zu Grunde, und nur für parenchymatöse Blutungen, jedoch nicht für asymptomatische hämorrhagische Infarzierung, ergibt sich durch die Thrombolyse ein erhöhtes Risiko. Hohes Alter, ausgeprägtes neurologisches Defizit, große ischämische Läsion, ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie, Hyperglykämie und Protokollverletzungen sind die wichtigsten Risikofaktoren für SICH nach Thrombolyse.

Eine sinnvolle Definition von SICH nach Thrombolyse sollte eine relevante klinische Verschlechterung und eine ausgedehnte intrazerebrale Blutung als Kriterien beinhalten, wie es von verschiedenen Experten vorgeschlagen [36, 37] und im SITS-MOST-Register gehandhabt wird [38]. Dabei geht es nicht darum, die Rate von SICH nach Thrombolyse per Definition »kleinzureden«, sondern vielmehr um eine realistische Einschätzung, welche hämorrhagische Transformation eine klinische Bedeutung hat. Nach wie vor stellt die irrationale Angst vor intrazerebralen Blutungskomplikationen einen wesentlichen Grund dar, warum Ärzte die Thrombolyse beim Schlaganfall nicht einsetzen [2]. Die Angst vor SICH sollte kein Grund sein, von der Thrombolyse Abstand zu nehmen. Hingegen sollte die Sorge um mögliche Blutungskomplikationen dazu führen, die Patienten für eine Thrombolyse sorgfältig auszuwählen und die Vorgaben zu Monitoring und Management der Patienten zu beachten, statt viele Patienten von einer hoch wirksamen Therapie auszuschließen.

Literatur

- Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al: Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; 32: 1330-1335
- Brown DL, Barsan WG, Lisabeth LD, Gallery ME, Morgenstern LB: Survey of emergency physicians about recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 56-60
- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M: PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998; 29: 4-11
- Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezene Y, et al: Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 70-75
- Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD: Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke* 2007; 38: 75-79
- Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al: Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-506 (pub 2004 Jan 22)
- Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, et al: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007; 38: 2738-2744
- Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al: Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30: 2280-2284
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* [see comment]. *Jama* 1999; 282: 2003-2011
- Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, et al: Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study. *Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial*. *Circulation* 1991; 83: 448-459
- Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-2850
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 1995; 274: 1017-1025
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, 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: 1245-1251
- Hamann GF, del Zoppo GJ, von Kummer R: Hemorrhagic transformation of cerebral infarction-possible mechanisms. *Thromb Haemost* 1999; 82: 92-94
- Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *Cmaj* 2005; 172: 1307-1312
- Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2109-2118
- Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, Bammer R, Wechsler L, Kemp S, et al: Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65: 1175-1178
- Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, et al: Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *Jama* 2000; 283: 1151-1158

20. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, et al: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007; 38: 2275-2278
21. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E: Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 957-960
22. Larrue V, von Kummer R, Muller A, Bluhmki E: Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438-441
23. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J: Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 12-16
24. Mayer TE, Schulte-Altendorfer G, Droste DW, Bruckmann H: Serial CT and MRI of ischaemic cerebral infarcts: frequency and clinical impact of haemorrhagic transformation. *Neuroradiology* 2000; 42: 233-239
25. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al: Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1551-1556
26. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, Fiehler J, Gass A, Humpich M, et al: Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke. *Stroke* 2006.
27. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan AM: Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2007; 68: 1020-1024
28. Saver JL: Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: the clinically relevant number needed to harm. *Stroke* 2007; 38: 2279-2283
29. Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, Grond M, Schneeweis S, Sobesky J, et al: Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 183-190
30. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, et al: Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63: 52-60
31. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al: Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. The t-PA Stroke Survey Group. *Neurology* 1999; 53: 424-427
32. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al: Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679-1685
33. Thomalla G, Sobesky J, Kohrmann M, Fiebich JB, Fiehler J, Zaro Weber O, et al: Two Tales: Hemorrhagic Transformation but Not Parenchymal Hemorrhage After Thrombolysis Is Related to Severity and Duration of Ischemia. MRI Study of Acute Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator Within 6 Hours. *Stroke* 2007; 38: 313-318
34. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587
35. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, Nighoghossian N, Honnorat J, Hanss M, et al: Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke* 2004; 35: 1323-1328
36. Trouillas P, von Kummer R: Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 556-561
37. von Kummer R: Brain hemorrhage after thrombolysis: good or bad? *Stroke* 2002; 33: 1446-1447
38. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, 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: 275-282
39. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000213

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse

Dr. Götz Thomalla
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Kopf- und Neurozentrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
E-Mail: thomalla@uke.uni-hamburg.de