

Trombolyse af apopleksipatienter

Første års erfaringer og resultater på Århus Sygehus

Læge Christine Sølling, læge Niels Hjort,
læge Mahmoud Ashkanian, overlæge Leif Hougård Sørensen,
læge Paul Andreas von Weitzel-Mudersbach,
professor Leif Østergaard & overlæge Grethe Andersen

Danmarks Grundforskningsfonds Center for Funktionelt Integrativt Neurovidenskab, Neuroradiologisk Forskningsenhed, og Århus Sygehus, Neuroradiologisk Afdeling og Neurologisk Afdeling

Resume

Introduktion: Ved behandling af akut iskæmisk apopleksi med trombolyse inden for tre timer er tidsfaktoren afgørende og stiller store krav til organisationen. Godkendelsen af behandlingen er baseret på studier, hvor computertomografi (CT) er den anvendte billeddiagnostik. Magnetisk resonans (MR)-skanning har trods længere skanningstid en række fordele og afprøves i dette studie som primær modalitet.

Materiale og metoder: der blev foretaget en prospektiv registrering af tidsforbrug, demografiske data, initial National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)- og akutte MR-data for patienter henvist med symptomer på akut apopleksi til Århus Sygehus i perioden fra den 1. april 2004 til den 31. marts 2005. For trombolysede patienter indgik desuden radiologiske billeddata, komplikationer og NIHSS ved opfølgende besøg (efter to timer, 24 timer, syv dage og tre måneder) og funktionsscore efter tre måneder (modificeret Rankin score – mRS). Resultaterne er sammenlignet med data fra det internationale trombolyseregister, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS-MOST).

Resultater: I løbet af et år blev 112 patienter modtaget til evaluering, heraf blev 86 MR-skannet. Toogtyve patienter blev trombolyseret (17 efter MR-skanning og fem efter CT). 54% af patienterne havde et godt resultat (mRS = 0-1) (34% i SITS-MOST, nonsignifikant). Der var ingen tilfælde med symptomatiske blødninger, mortaliteten var på 9% (13% i SITS-MOST).

Konklusion: I løbet af et år er det lykkedes at opbygge en effektiv organisation til akut MR-skanning og trombolysebehandling. MR-undersøgelsen var en fordel ved stillingtagen til trombolysebehandling og forsinkede ikke behandlingen. Behandlingens effektivitet i forhold til rekruttering, initiale symptomer og funktion efter tre måneder var sammenlignelig med SITS-MOST-registret.

[2]. I andre studier fandt man en tendens i samme retning, og i et Cochrane-review [3] (18 studier – 5.727 patientforløb) fandt man en odds-ratio (OR) på 0,84 (95% konfidensinterval (KI) 0,75-0,95) for at undgå død eller afhængighed efter tre måneder ved behandling inden for seks timer efter debut-symptomer.

Effekten af trombolysebehandling falder markant inden for de første timer efter debutsymptomer. I en metaanalyse af data fra fire studier med alteplase (rt-PA) anvendt inden for tre timer [4] påviste man en reduktion af risikoen for at dø eller få et svært handicap (OR 0,58 (95% KI: 0,42-0,73)). Behandlingen var forbundet med en øget intracerebral blødningsrisiko med forværring af de neurologiske symptomer eller død hos ca. 5% af patienterne i forhold til hos 0-1% ved placebobehandling. Behandlingen var trods blødningsrisikoen ikke forbundet med en øget mortalitet. Trombolysebehandling af akut iskæmisk apopleksi med rtPA blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur i oktober 2002, under forudsætning af at behandlingen blev kvalitetssikret i Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS-MOST)-registret [5]. Der er registreret over 6.500 patientforløb i databasen – heraf 2% med symptomgivende blødninger.

Trombolysebehandling er den eneste behandling af akut iskæmisk apopleksi, og behandlingen anbefales i Referenceprogrammet for Apopleksi [6] med de begrænsninger, som Lægemiddelstyrelsen har betinget i forhold til alder (18-80 år), tidligere neurologiske symptomer (patienten skal være selvhjulpent) og akutte symptomer (ikke svær apopleksi eller symptomer i hurtig remission).

Der er flere fordele ved at anvende magnetisk resonans (MR)-skanning frem for computertomografi (CT) til den akutte diagnostik inden trombolysebehandling. I de førnævnte CT-baserede studier var målet med billeddiagnostikken hovedsageligt at udelukke intrakranial blødning (IB) og meget store infarkter med ødem. MR-skanning med diffusionsvægtede billeder (DWI) visualiserer akutte infarkter med stor sikkerhed allerede få minutter efter symptomdebut [7], og det har vist sig, at man med T2*-vægtet MR kan udelukke IB lige så effektivt som med CT [8]. Desuden opnås væsentlige oplysninger om graden af hypoperfusion i det ramte kargebet vha. MR-perfusionsvægtede skanninger (PWI) [9]. Områder med abnorme fund på PWI-optagelser har vist sig at have særlig høj risiko (>90%) for senere infarcering [9, 10]. Fordelen ved at bruge MR er således at opnå en sikker diagnostik forud for trombolysebehandling, men ulempen er et længere tidsforbrug til skanning og begrænset adgang til akut MR.

Sidst i 1980'erne rapporteredes der om talrige forsøg med behandling af cerebrale infarkter med trombolyse [1]. Modsat den etablerede trombolysebehandling af myokardieinfarkter viste det sig at være forbundet med flere intracerebrale blødningskomplikationer at behandle iskæmiske apopleksier med trombolyse. Det første studie, som viste signifikant effekt af behandlingen inden for tre timer, var NINDS-studiet fra 1995

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Formålet med dette studie er at dokumentere, at trombolysebehandling kan organiseres effektivt og sikkert ved brug af MR-diagnostik samt at undersøge eventuelle tidsforsinkelser ved organisationen sammenlignet med data fra SITS-MOST, hvor der overvejende er brugt CT-billeddiagnostik.

Materiale og metoder

Organisation

Projektet er etableret som et samarbejde mellem Neurologisk Afdeling og Neuroradiologisk Afdeling, Århus Sygehus, og løber i foreløbig to år i tidsrummet kl. 8-16 på hverdage. Før projektstart blev der udsendt skriftligt informationsmateriale til alle læger i Århus Amt (Figur 1). Der blev afholdt informationsmøder for praktiserende læger og læger på de relevante medicinske afdelinger. Der blev udarbejdet undervisning og instruks fra den præhospital ledelse, og ambulancepersonale kan kontakte trombolyssevagten direkte telefonisk mhp. indlæggelse i tilfælde af mistanke om akut apopleksi. Projektet er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Århus Amt og monitoreres af god klinisk praksis (GCP)-enheden på Århus Sygehus. I tidsrummet kl. 16-08 tilbydes i videst muligt omfang CT-baseret trombolyse. To patienter, der har fået et sådant tilbud, er medtaget i opgørelsen af det samlede behandlingsresultat.

Registrering

Tidsforbrug fra symptomdebut til indlæggelse (patientforsinkelser) blev registreret for alle patienter, desuden blev der registreret varighed for modtagelse (neurologisk vurdering og blodprøvetagning), skanning og samlet tidsforbrug til påbegyndelse af trombolysebehandling (»dør til nål-tid« - DNT, og »symptom til nål-tid« - SNT). Desuden registreredes kliniske og demografiske data, radiologiske fund, komplikationer i forbindelse med behandlingen og funktion efter tre måneder defineret som modificeret Rankin score (mRS). Alle trombolysede patienter gav skriftligt tilsagn til registrering i SITS-MOST. Af hensyn til sammenlignelighed med SITS-MOST er tidsforbrug og neurologiske National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)-scorer opsummeret som medianværdier.

Patientmodtagelse

Fordeling af arbejdsopgaver i trombolyseteamet (modtagende læge, sygeplejerske og radiograf samt neurologisk og neuroradiologisk bagvagt) var på forhånd indøvet og optimeret ved hjælp af videooptagelser for at minimere tidsforbruget. Alle læger og sygeplejersker blev før projektstart trænet i vurdering af apopleksiens sværhedsgrad ved brug af NIHSS-scoringssystemet [11]. Modtagelsen af akutte apopleksipatienter foregår nær MR-skanneren. Kontraindikationer imod MR-skanning eller tekniske problemer udløser i stedet CT.

Figur 1. Lommekort udsendt til de praktiserende læger, Falck og akut medicinske modtageafdelinger i Århus Amt.



MR-skanning

Skanningen foregår i en 3T-MR-skanner. Skanningstiden registreres inkl. lejring og transport (SITS-MOST registrerer til sammenligning varighed af selve skanningssekvenserne). Der udføres en omfattende skanningsprotokol bestående af treplans *scout*, DWI, T2*-vægtet MR, T2-vægtet MR, T2-*fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), T1-vægtet MR, *time of flight magnetic resonance angiography* (TOF MRA) og PWI. Diffusionsvægtet skanning-DWI viser områder i hjernen med nedsat vanddiffusion, antageligt forårsaget af cytotoxisk ødem som led i tidlig iskæmisk skade, detekterbart allerede få minutter efter symptomdebut [7]. T2*-sekvensen er følsom for blod og anvendes til at udelukke IB og vise hæmorrhagisk transformation i infarkt. På T2-FLAIR ses andre læsioner, herunder ældre infarkter, hvorved man ved sammenligning med DWI får en sikker diagnose af akutte infarkter. Ved TOF-MRA kan man i mange tilfælde se karokklusion eller stenose. Perfusionsskanning foretages ved injektion af 0,1 mmol/kg gadobutrol. Sidstnævnte billeder postprocesseres med henblik på bestemmelse af cerebralt blodflow, cerebralt blodvolumen og blodets middeltransitid (MTT) efter skanningen, hvilket tager ca. syv minutter med lokalt fremstillet software. Forlænget MTT omkring infarkt (DWI-læsionen) – det såkaldte *PWI-DWI mismatch* bidrager til, men er ikke nødvendigt for indikationen til trombolysebehandling. Ved tidsnød i tidsvinduet på tre timer udelades TOF-angiografien (4½ min). En forkortet MR-skanning kan foretages på ca. ti minutter og nærmer sig derved tidsforbruget til en CT. Den fulde skanningsprotokol anvendes ved de opfølgende skanninger af trombolysede patienter efter to timer, 24 timer og tre måneder.

Trombolyse

Indikationen for trombolysebehandling er individuel. I dette studie er der udelukkende en øvre grænse på 25 NIHSS-point (meget svær apopleksi). MR skal vise et synligt akut infarkt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Fordeling af tidsforbruget. Sammenligning mellem Århus Sygehus (n=22) og de øvrige centre i Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS-MOST) (n=2.950) i perioden fra den 1. april 2004 til den 1. april 2005. I parentes er angivet tidsforbrug ved primær magnetisk resonans (MR)-skanning (n=17).

	Tidsforbrug, minutter (median)	
	Århus Sygehus	SITS-MOST
Symptomdebut til modtagelse	84 (79)	65
Modtagelse	25 (30)	25
Skanning	25 (25)	5
Dør til nål-tid	68 (70)	67
Debut til behandling	157 (157)	145

Tabel 2. Sammenligning af de trombolyserede patienter på Århus Sygehus med patienterne i Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS-MOST) (n = 2.950) i perioden fra den 1. april 2004 til den 1. april 2005 (n = 22). Desuden er resultatet vist for patienter, der er udvalgt gennem primær magnetisk resonans (MR)-skanning (n = 17).

	MR	Alle Århus Sygehus	SITS-MOST
Alder, middel (år)	68,5	66,5	67
Initial NIHSS, median	12	13,5	13
mRS 0-1 (%)	59	54	34
mRS 0-2 (%)	71	63	49
Symptomatisk blødning (%)	0	0	2
Døde (%)	12	9	15

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale
mRS = modificeret Rankin score

(DWI-læsion) eller en karokklusion medførende en perfusionsdefekt (angiografi/PWI). Med T2*-MR udelukkes blødning. Kontraindikationer for trombolyse er tilstande med en forøget blødningsrisiko, f.eks. antikoagulationsbehandling, nylig operation eller alvorlige konkurrerende lidelser. Blodtrykket må ikke overstige 180/110 før behandlingsstart. Infarktets størrelse skal i tilfælde af mediainfarkt være under en tredjedel af arteria cerebri medialis forsyningsområde. Der accepteres dog infarktstørrelser på op til halvdelen af dette volumen, hvis der samtidigt er et *PWI-DWI mismatch* [12].

Behandlingen påbegyndes efter informeret samtykke. Behandlingen med alteplase indgives intravenøst over en time vha. en automatisk infusionspumpe. Der gives 0,9 mg alteplase pr. kg legemsvægt (maksimalt 90 mg), hvoraf 10% gives som bolus over to minutter.

Monitorering

Under alteplaseinfusionen og i det første døgn monitoreres patienterne med hyppige neurologiske scoringer og registrering af blodtryk, ilt saturation og bevidsthedsniveau. Ved blodtryk over 180/110 mmHg i det akutte forløb anvendes labetalol intravenøst i refrakte doser. Patienten reskannes og får foretaget neurologisk scoring efter to timer og 24 timer. Endvidere udarbejdes NIHSS ved udskrivelsen eller efter syv dage. Efter tre måneder foretages den afsluttende MR-skanning og neurologisk status.

Resultater

Rekruttering

Fra et optageområde på ca. 600.000 personer blev der i løbet af et år modtaget 150 henvendelser i tidsrummet kl. 08.00-16.00. I alt 112 patienter blev visiteret til modtagelse mhp. akut MR-diagnostik på mistanke om akut apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi (TCI). Af disse fik 86 patienter foretaget akut MR-skanning, 14 patienter fik foretaget akut CT, og 12 patienter blev omvisiteret ved modtagelsen, da de faldt uden for projektets rammer (tidsvinduet overskredet eller anden diagnose). Af de 14 patienter, som ikke blev MR-skannet, skyldtes det i 11 tilfælde kontraindikationer mod MR: tre havde pacemaker eller indopereret metal, fem var overvægtige (>140 kg) eller kunne ikke lejres i skanneren, to var klinisk dårlige og kunne ikke observeres tilstrækkeligt i skanneren, og en ønskede ikke MR-skanning. Ud af de 112 patienter havde 84 (75%) TCI, iskæmisk eller hæmoragisk infarkt. Af de resterende 28 blev to diagnosticeret med cerebral neoplasi, en havde meningitis, en cerebral vaskulitis, en myelitis, og tre havde migræneanfald. To patienter havde kraftnedsættelse af ikkeneurologiske årsager (skulderluxation, tendinitis). I seks tilfælde kunne symptomerne tilskrives en funktionel lidelse. En patient havde akut myokardieinfarkt (AMI).

Demografiske data

Der blev i perioden trombolysert 22 patienter, 17 patienter efter MR-skanning og fem efter CT (heraf to i tidsrummet kl. 16.00-08.00, dvs. uden for MR-projektets åbningstid). Gennemsnitsalderen for de trombolyserede patienter var 66,5 år (spændvidde 40-79 år) (67 i SITS-MOST). Medianen for NIHSS-score ved modtagelsen var 13,5 (spændvidde 1-22) (13 i SITS-MOST). Billeddiagnostiske tegn på akut infarkt kunne dokumenteres hos 73% af patienterne (heraf ingen af de CT-skannede og 94% af de MR-skannede patienter) før trombolysebehandling mod 23% i SITS-MOST-databasen, hvor kun 10% af patienterne får foretaget MR-skanning.

Atten patienter, hos hvem MR-skanningen viste akutte infarktforandringer, blev ikke trombolysert pga. store infarkter (2), hurtig symptomremission (4), dårlig almentilstand (1) og få neurologiske symptomer og en god spontan prognose (1) eller kontraindikationer inkl. uklart tidsvindue (9) eller manglende samtykke (1). Endelig blev behandlingen ikke givet i et tilfælde, hvor man havde mistanke om cerebral vaskulitis, hvilket efterfølgende blev bekræftet, og i et tilfælde med meningokokmeningitis med fokale symptomer.

Tidsforbrug

Figur 2 viser tiden fra symptomdebut til modtagelsen og (DNT) for de trombolyserede (MR og CT) patienter. **Tabel 1** viser tidsforbrugets fordeling sammenholdt med SITS-MOST-data. Mediantiden fra symptomdebut til indlæggelse var 84 minutter mod 65 minutter i SITS-MOST. Mediantiden

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

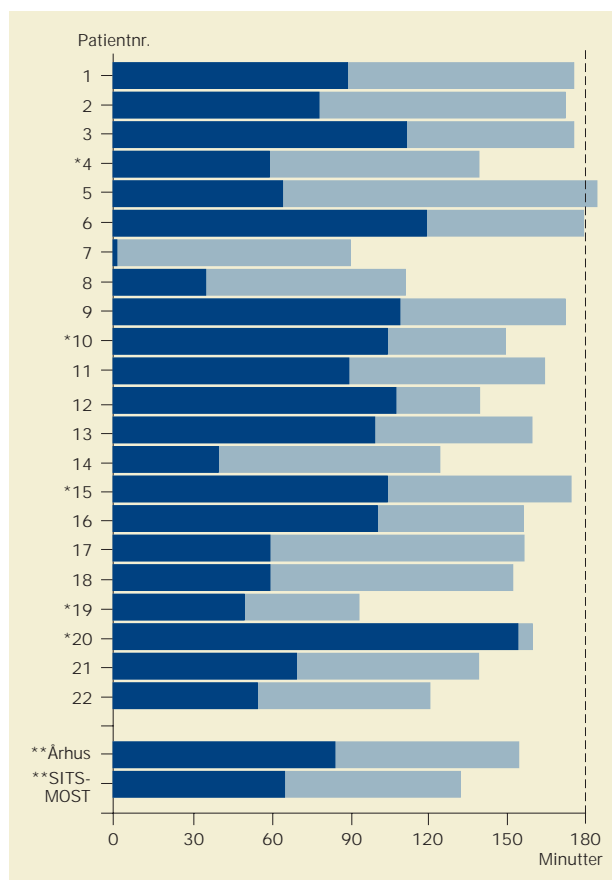
fra modtagelsen til trombolyssestart (DNT) var 68 minutter (67 minutter i SITS-MOST).

Komplikationer

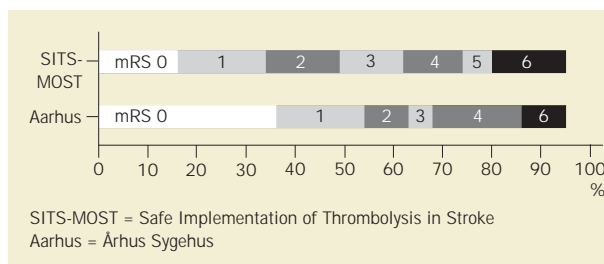
Hos seks patienter (30%) sås mindre, ikkesymptomatiske, hæmorrhagiske transformationer på 24-timers-skanningen. To patienter døde inden for tre måneder efter behandling. Begge patienter havde meget store infarkter med forventelig dårlig prognose. Dødsfaldene kunne ikke sættes i forbindelse med komplikationer ved behandlingen, men skyldtes spontanforløbet af svær iskæmisk skade.

Klinisk opfølgning

Efter tre måneder blev følgerne af apopleksien vurderet i forhold til handicap eller død svarende til mRS (Tabel 2). I alt 54% af patienterne endte med ingen eller lettere neurologiske symptomer uden handicap sammenlignet med 34% i SITS-MOST, 9% fik et mindre handicap, 5% fik et moderat handicap med brug for hjælp i det daglige, og 18% fik et svært handicap og havde ikke selvstændig gangfunktion (Figur 3).



Figur 2. Tid fra »symptomdebut til modtagelsen« (mørk blå) og »dør til nål-tid« (DNT) (lys blå). De med *) markerede patienter blev diagnosticeret med computertomografi (CT). Patient nr. 20 blev undersøgt med primær CT på det henvissende sygehus, hvorfor DNT ikke inkluderer skanning. Patient nr. 7 havde ved modtagelsen transitorisk cerebral iskæmi, men fik straks efter infarkt, tid til modtagelse er derfor ikke med i DNT. **) Mediantider fra Århus Sygehus og Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-registeret.



Figur 3. Klinisk resultat efter tre måneder. Baseret på 22 patienter (17 undersøgt med magnetisk resonans-skanning og fem undersøgt med computertomografi) fra Århus og 2.797 patienter fra de øvrige centre (registreret i perioden fra den 1. april 2004 til den 1. april 2005). Modificeret Rankin score (mRS) 0-1 anses for at være et godt udfald. mRS 0: ingen symptomer, mRS 1: lette neurologiske udfald, mRS 2: let handicap, men selvhjulpnen, mRS 3: har brug for hjælp til daglige gøremål, mRS 4: kan ikke gå alene, mRS 5: plejkrævende, mRS 6: død.

Elleve af patienterne havde ved behandlingsstart kliniske symptomer som ved et fuldt udviklet arteria cerebri media infarkt (NIHSS-score >14), svarende til svær apopleksi. To af de 11 patienter døde, fem endte med et relativt svært handicap tilsyneladende uden virkning af trombolysen, men fire patienter (36%) kom sig næsten fuldstændigt uden neurologiske men.

Diskussion

Målet for organisationen af trombolyssebehandling ved akut apopleksi i Århus Amt var at behandle 2-5% af alle apopleksier i det definerede tidsrum. Det lykkedes at behandle ca. 5% i overensstemmelse med behandlingshyppigheden ved de fleste veletablerede centre. Ekstrapoleres dette til hele Danmark, nås behandling af 36 patienter pr. mio. indbyggere, hvilket ville placere Danmark blandt verdens bedst rekrutterende lande. Rekrutteringen var i høj grad betinget af et velorganiseret samarbejde med Apopleksirådet i Århus Amt og et effektivt samarbejde med ambulanceberedskabet.

Den præhospital patientforsinkelser var i Århus Amt 19 minutter længere end i SITS-MOST, hvilket formentlig er en afspejling af en begrænset folkeoplysningskampagne. Derimod var arbejdsgangen internt på sygehuset særdeles effektiv. Tidsforbruget fra modtagelsen til behandlingsstart viste sig at være jævnt dalende (Figur 2), hvilket tolkes som et resultat af øget rutine blandt personalet i teamet. Dette er også erfaringen fra andre centre [13]. Tendensen til at »man bruger den tid, man har«, forstået på den måde at DNT er længere, jo hurtigere patienten er kommet ind efter symptomdebut, skal hele tiden bekæmpes.

Effekten af alteplase i den overvejende MR-baserede behandlingsmodel viste sig at være på højde med resultaterne i SITS-MOST-registeret. Fraværet af symptomgivende blødninger og det resultat, at 54% af patienter efter tre måneder var uden eller havde minimale neurologiske symptomer (34% i SITS-MOST, nonsignifikant), kan ikke forklares ved lettere apopleksier i Århusmodellen. Tværtimod var hyppigheden af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

patienter med kliniske tegn på en svær apopleksi (symptomer svarende til et komplet arteria cerebri media-infarkt, NIHSS >14) højere i studiet. På grund af anvendelsen af MR-skanning, som udelukker store manifesterede infarkter, blev patienter med svære symptomer behandlet – uden at behandlingsresultatet var dårligere end i SITS-MOST. Kliniske tegn på svær apopleksi er relativ kontraindikation for trombolyselbehandling, da det menes at medføre en højere blødningsrisiko. Ved anvendelse af CT vil der være tilbøjelighed til at afstå fra behandling af disse patienter, da infarktstørrelsen og blødningsrisikoen ikke kan erkendes.

CT kan omvendt også give anledning til en vis overbehandling. Af de 112 henviste patienter fik 28 (25%) andre diagnoser end iskæmisk infarkt, TCI eller ICH. I skønsmæssigt en tredjedel af disse tilfælde ville primær CT kunne have givet anledning til trombolyselbehandling. Skønt blødningsrisikoen er ukendt ved tilstande som cerebral vaskulitis, meningitis, TCI, Todds parese, migræneaura eller funktionelle tilstande, vil behandlingen medføre uønsket sygeliggørelse og et stort resurseforbrug.

De diagnostiske fordele ved primær MR-skanning i Århus Amts model er formodentlig en af grundende til, at den noget længere skanningstid ikke giver anledning til længere DNT. Sikker diagnostik, differentialdiagnostisk skelnen, og letfortolkelige billeder mht. udstrækningen af infarkter og områder med hypoperfusion bevirker hurtigere beslutningstagen vedrørende trombolyselbehandling, samtidig med at patienter, der ikke kan forventes at have gavn af behandling pga. fravær af iskæmi eller meget store infarkter, hurtigt findes.

Korrespondance: *Christine Sølling*, Neuroradiologisk Forskningsenhed, Danmarks Grundforskningsfonds Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: christin@pet.auh.dk

Antaget: 5. januar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Projektet har fået økonomisk støtte fra Århus Amt, Danmarks Grundforskningsfond, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Veluxfonden, Toyotafonden, Schering AG (Berlin), Tømmerhandler Vilhelm Bangs Fond, Overlæge, dr.med. Torben Geills Fond, Kong Christian Den Tiendes Fond, Krista og Viggo Petersens Fond og Direktør Ib Henriksens Fond.

3T MR-skanneren er doneret af The John and Birthe Meyer Foundation.

Litteratur

1. Del Zoppo GJ. Investigational use of tPA in acute stroke. *Ann Emerg Med* 1988;17:1196-201.
2. 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;333:1581-7.
3. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* [4]. 2005. www.thecochranelibrary.com /okt. 2005.
4. 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;363:768-74.
5. www.acutestroke.org /okt. 2005.
6. www.sfr.dk /okt. 2005.
7. Hjort N, Christensen S, Sølling C et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol* 2005;58:462-5.

8. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-30.
9. Sorensen AG, Copen WA, Østergaard L et al. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology* 1999;210:519-27.
10. Simonsen CZ, Røhl L, Østergaard L et al. MR-scanning ved akut apopleksi. *Ugeskr Læger* 2001;163:2368-72.
11. Odderson IR. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999;10:787-800, vii.
12. Hjort N, Butcher K, Davis SM et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005;36:388-97.
13. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S et al. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001;32:1074-8.