

Aus der Klinik für Neurologie - Standort Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Sicherheit der Thrombolysetherapie bei Patienten mit ischämischem  
Schlaganfall ohne bekannten Ereigniszeitpunkt - eine Beobachtungsstudie  
an Patienten im Campus Benjamin Franklin**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sina Quante

aus Buchholz i.d.N.

Datum der Promotion: 11.12.2015

*für meine Eltern*

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abstrakt</b>	<b>VI</b>
<b>Abstract</b>	<b>VIII</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Einteilung des Schlaganfalls	1
1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls	2
1.3.1 Limitierungen der Lysetherapie	2
1.3.2 Problematik der strengen Zulassungskriterien der Lysetherapie	3
1.4 Das Schlaganfall-MRT-Protokoll	5
1.4.1 Die DWI-Sequenz	8
1.4.2 Die FLAIR-Sequenz	9
1.4.3 Das DWI-FLAIR-Konzept	10
1.5 Sicherheit moderner MRT-Techniken zur Indikationsstellung zur Lysetherapie	10
1.6 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung	11
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1 Patientenkollektiv	12
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Aufnahme in das Register	12
2.2 Thrombolysetherapie	13
2.2.1 Zeitfenster-basierte Lysetherapie	14
2.2.2 MRT-basierte Lysetherapie	14
2.3 Datenerhebung	16
2.3.1 Patientendaten	16
2.3.2 Untersuchung des Drei-Monats-Follow ups	18
2.3.3 Beurteilung der Sicherheit der Lysetherapie und des Patientenoutcomes	20

2.4 Univariate Analysen	21
2.5 Multivariate Analysen	21
2.6 Statistische Auswertung	22
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1 Vergleich der MRT-basiert und Zeitfenster-basiert lysierten Patienten	23
3.1.1 Grundeigenschaften innerhalb der Patientengruppen	23
3.1.2 Risikofaktoren innerhalb der Patientengruppen	23
3.1.3 Komplikationen innerhalb der Patientengruppen	25
3.1.4 Drei-Monats-Outcome innerhalb der Patientengruppen	26
3.2 Auftreten von Komplikationen nach Thrombolysetherapie	27
3.2.1 Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung	27
3.2.2 Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Lysetherapie	30
3.3 Das Drei-Monats-Outcome	34
3.3.1 Exzellentes Outcome nach drei Monaten	35
3.3.2 Günstiges Outcome nach drei Monaten	38
3.3.3 Tod nach drei Monaten	41
3.4 Regressionsanalysen	44
3.4.1 Multivariate Analyse des Zusammenhanges einer symptomatischen intrazerebralen Blutung und möglichen unabhängigen Prädiktoren	45
3.4.2 Multivariate Analyse des Zusammenhanges des Versterbens innerhalb von sieben Tagen nach Lyse und möglichen unabhängigen Prädiktoren	45
3.4.3 Multivariate Analyse des Zusammenhanges des Versterbens innerhalb von drei Monaten nach Therapie und möglichen unabhängigen Prädiktoren	46
3.4.4 Multivariate Analyse des Zusammenhanges eines exzellenten Outcomes nach drei Monaten und möglichen unabhängigen Prädiktoren	47
3.4.5 Multivariate Analyse des Zusammenhanges eines günstigen Outcomes nach drei Monaten und möglichen unabhängigen Prädiktoren	48
<b>4. Diskussion</b>	<b>50</b>
4.1 Ergebnisbewertung dieser Untersuchung	50
4.1.1 Einfluss der MRT-basierten Lyse auf die Outcomeparameter	50

4.1.2 Einfluss längerer Zeitintervalle bis zum Lysebeginn auf die Outcomeparameter	51
4.1.3 Einflussnehmende Faktoren auf die fünf Outcomeparameter	52
4.1.4 Sicherheit und Effektivität der MRT-basierten Thrombolyse in dieser Untersuchung	55
4.2 Ergebnisvergleich mit bisherigen Studien	56
4.2.1 Grundeigenschaften und Patientenvoraussetzungen bei Thrombolyse	56
4.2.2 Komplikationen nach Thrombolyse	56
4.2.3 Drei-Monats-Outcome nach Thrombolyse	59
4.2.4 Einflussnehmende Faktoren auf das Patientenoutcome in bisherigen Studien	60
4.3 Schlussfolgerung	62
4.4 Limitierungen	62
4.5 Ausblick	64
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>76</b>
7.1 Anteil des Fragebogens bzw. Telefoninterviews zur Erhebung des Follow ups drei Monate nach Schlaganfallereignis	76
7.2 Checkliste - Systemische Lyse, CBF, Update 2013	77
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>IX</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>X</b>
<b>Danksagung</b>	<b>XIII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADC	Scheinbarer Diffusionskoeffizient (engl. <i>apparent diffusion coefficient</i> )
ATP	Adenosintriphosphat
CBF	Campus Benjamin Franklin
CI	Konfidenzintervall (engl. <i>confidence interval</i> )
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DTN	<i>door-to-needle</i>
DWI	Diffusionsgewichtete MRT-Sequenz (engl. <i>Diffusion weighted Imaging</i> )
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i> -Sequenz
h	Stunde(n) (engl. <i>hour(s)</i> )
HbA1c	Hämoglobin Typ A verbunden mit Glucose an Position c
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LSW	<i>last-seen-well</i>
LSWTT	<i>last-seen-well-to-treatment</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
min.	Minuten
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
MRT/ MRI	Magnetresonanztomographie (engl. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
OR	Odds Ratio
OTT	<i>onset-to-treatment</i>
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PWI	Perfusionsgewichtete MRT-Sequenz (engl. <i>Perfusion weighted Imaging</i> )
rt-PA	rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator (eng. <i>recombinant tissue plasminogen activator</i> )
sICH	Symptomatische intrazerebrale Blutung (engl. <i>symptomatic intracerebral haemorrhage</i> )
SITS-MOST	<i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
Tab.	Tabelle
TI	Inversionszeit
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TOF	<i>timo-of-flight</i>

TZ	Thrombinzeit
USA	<i>United States of America</i>
WUS	<i>Wake-up Stroke</i>
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abstrakt

**Einleitung** Die in Deutschland zugelassene medikamentöse Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls beschränkt sich auf eine Lysetherapie innerhalb von 4,5 Stunden nach dem Schlaganfallereignis. Aufgrund der strengen Zulassungskriterien einer Thrombolyse ist der Anteil lysierter Schlaganfallpatienten gering. Multimodale Bildgebungsverfahren erlauben Rückschlüsse auf das Schlaganfallalter und das Risiko-Nutzen-Profil einer Lysetherapie. Daher können sie zur Identifizierung derjenigen Patienten, die unabhängig vom Zeitfenster von einer Thrombolyse profitieren könnten, herangezogen werden. Ziel dieser Arbeit ist es, die Sicherheit und Effektivität der Lysetherapie auf Basis bestimmter MRT-Kriterien bei Patienten mit unklarem Zeitfenster herauszustellen.

**Methoden** Die Daten eines monozentrischen Kohortenregisters von insgesamt 586 mit rt-PA lysierten Patienten wurden prospektiv von Januar 2005 bis Mai 2011 an der Charité - Stroke Unit, Campus Benjamin Franklin, Berlin erhoben. Davon wurden 23 Patienten bei unklarem Zeitfenster MRT-basiert lysiert, während 563 Patienten der Kontrollgruppe Zeitfenster-basiert innerhalb von 4,5 Stunden lysiert wurden. Die Entscheidung zur Lyse trotz unklaren Zeitfensters erfolgte auf Basis einer DWI-Störung bei negativer FLAIR in der MRT. Zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Lysetherapie wurden die Patientengruppen retrospektiv in fünf Parametern verglichen: (1) Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung (sICH) nach Lyse, (2) Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Lyse, (3) Erreichen eines exzellenten Outcomes (mRS 0-1) drei Monate nach Therapie, (4) Erreichen eines günstigen Outcomes (mRS 0-2) nach drei Monaten und (5) Versterben innerhalb von drei Monaten (mRS 6) nach Therapie. Zur Untersuchung des Zusammenhanges mehrerer Variablen und Adjustierung potentieller Störgrößen wurden binär-logistische Regressionsanalysen angewendet.

**Ergebnisse** Zwischen Ziel- und Kontrollgruppe ergab sich weder im Auftreten von Komplikationen nach Therapie (sICH: 0% vs. 3,7%, n.s.; Tod in sieben Tagen: 0% vs. 6,4%, n.s.), noch im Drei-Monats-Outcome ein signifikanter Unterschied (mRS 0-1: 27,3% vs. 35,6%, n.s.; mRS 0-2: 31,8% vs. 45,5%, n.s.; mRS 6: 4,5% vs. 19,8%, n.s.). Nach multivariaten Analysen ergaben sich ein hohes Alter und ein höherer Schlaganfallschweregrad als unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres Drei-Monats-Outcome. Ein unklares Zeitfenster zwischen Schlaganfall und Thrombolyse stellte sich weder als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen nach Therapie noch für ein schlechteres Follow up dar.



**Schlussfolgerung** Den Untersuchungsergebnissen zufolge ist die Lysetherapie auf Basis einer DWI-Störung bei negativer FLAIR in der MRT sicher. Patienten mit unklarem Zeitfenster, die diese Bildgebungskriterien erfüllen, könnten von einer Thrombolyse profitieren und sollten daher nicht von vornherein von dieser einzigen kurativen Therapieoption ausgeschlossen werden.

## Abstract

**Introduction** In Germany the approved acute therapy for ischaemic stroke is limited to thrombolysis within 4,5 hours after stroke onset. Due to the strict approval criteria the number of thrombolysed stroke patients is small. Multimodal imaging techniques can be used to determine the time of onset and generate risk/benefit-profiles for a thrombolysis. Therefore these methods qualify to identify patients who could benefit from a thrombolysis irrespective of the time window. The aim of this study is to evaluate safety and effectivity of a thrombolysis based on certain MRI-criteria in patients with an unclear time window.

**Methods** Data from a single center cohort of 586 patients treated with rt-PA were recorded from January 2005 to May 2011 at Charité - Stroke Unit, Campus Benjamin Franklin, Berlin. 23 patients with an unclear time window received an MRI-based thrombolysis while 563 patients of the control group were treated based on a time window of < 4,5 hours. The decision for a thrombolysis despite an unclear time window was based on a DWI lesion and negative FLAIR on MRI. Five parameters were applied to the patient groups to evaluate safety and effectivity of the thrombolysis: (1) Occurrence of a symptomatic intracerebral haemorrhage after thrombolysis, (2) death within seven days after thrombolysis, (3) an excellent outcome (mRS 0-1) three months after therapy, (4) a favourable outcome (mRS 0-2) after three months and (5) death within three months after therapy (mRS 6). Multivariable logistic regression analysis were performed to investigate the correlation of several variables and to adjust for potential confounders.

**Results** Neither the occurrence of complications after thrombolysis (sICH: 0% vs. 3,7%, n.s., death within seven days: 0% vs. 6,4%, n.s.), nor the outcome after three months (mRS 0-1: 27,3% vs. 35,6%, n.s.; mRS 0-2: 31,8% vs. 45,5%, n.s.; mRS 6: 4,5% vs. 19,8%, n.s.) exhibited significant differences between target and control group. Multivariate analysis identified a higher age and a higher stroke severity as independent predictors of a poor three months outcome. An unclear time window between stroke onset and thrombolysis did not emerge as a risk factor for complications after therapy or a poor follow up.

**Conclusion** According to this study thrombolysis based on a DWI lesion and negative FLAIR on MRI is safe. Therefore patients with an unclear time window who satisfy these imaging criteria could benefit from a thrombolysis and should not a priori be excluded from this sole curative therapy.

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

In Deutschland ereignen sich jährlich ca. 200 000 erstmalige Schlaganfälle <sup>1,2</sup>. Damit handelt es sich beim Schlaganfall um eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie betrifft typischerweise Menschen im höheren Lebensalter und ist in dieser Altersgruppe die häufigste Ursache für bleibende Behinderungen <sup>3,4</sup>.

Neben der oftmals starken Beeinträchtigung der Lebensqualität nach einem zerebralen Infarkt ist die Mortalitätsrate bedeutend. So steht der Schlaganfall in der Todesursachenstatistik Deutschlands nach ischämischen Herzkrankheiten und bösartigen Neubildungen an dritter Stelle <sup>3,5</sup>.

## 1.2 Ätiologie und Einteilung des Schlaganfalls

Ursache eines Schlaganfalls ist eine lokalisierte Störung der Durchblutung im zentralen Nervensystem (ZNS), welche zum Funktionsausfall der minderversorgten Nervenzellen führt.

Entsprechend des betroffenen Hirnareals zeigt sich eine unterschiedliche klinische Symptomatik. Bei länger anhaltender Minderperfusion kann es zum Untergang von Hirngewebe und dadurch zu bleibenden Schäden kommen.

Je nach Ursache der Durchblutungsstörung wird zwischen ischämischem und hämorrhagischem Gewebeschaden unterschieden, wobei der ischämische mit ca. 80-85% (vs. ca. 15-20%) der weitaus häufigere ist <sup>3</sup>. Weitere seltene Ursache für einen zerebralen Insult ist die Subarachnoidalblutung.

Anhand der TOAST-Klassifikation, welche für die Studie "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) entwickelt wurde <sup>6</sup>, werden folgende fünf Ätiologien des ischämischen Hirninfarktes unterschieden:

- Zerebrale Makroangiopathie
- Kardiale Embolie
- Zerebrale Mikroangiopathie (Lakune)
- Andere Ätiologie
- Unklare Ätiologie

## **1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls**

Sowohl in der Prävention des Schlaganfalls durch Behandlung der Risikofaktoren als auch in der Rehabilitation nach erfolgtem Schlaganfall gibt es sehr vielseitige Therapieoptionen.

Die kausale Akuttherapie hingegen ist trotz der großen medizinischen Fortschritte auch heute noch sehr begrenzt.

Entscheidendes Problem hierbei ist die sehr niedrige Toleranzschwelle des ZNS gegenüber einer Minderversorgung mit Sauerstoff und Glucose. Schon in kürzester Zeit nach kritischer Reduktion der Hirndurchblutung gehen Nervenzellen zu Grunde und es treten bleibende Schäden auf<sup>7</sup>.

Eine sichere und effektive Therapie zur Vermeidung von Gewebsuntergang und irreversiblen Folgeschäden scheint aktuell nur in einem kurzen Zeitfenster nach ischämischem Schlaganfall, d.h. nach Einsetzen der Perfusionsstörung, möglich zu sein. Im späteren zeitlichen Verlauf nach Einsetzen der Symptomatik gibt es daher bislang keine zugelassene kurative Therapie.

Die einzige evidenzbasierte medikamentöse Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls ist die Thrombolyse mittels intravenöser Gabe von rekombinantem Gewebsplasminogen-Aktivator (rt-PA) innerhalb von 4,5 Stunden (h) nach Ereigniszeitpunkt<sup>8-10</sup>.

Hierbei erfolgt die Wiederherstellung des Blutflusses durch medikamentöse Auflösung des Thrombus, der zur Minderdurchblutung des ZNS führte.

Neben der Thrombolyse gibt es nur eine weitere, seit 2014 zugelassene, kurative Therapieform des ischämischen Schlaganfalls, die mechanische Thrombektomie. Dabei wird der Thrombus, der für die Durchblutungsstörung im ZNS sorgt, kathetergestützt entfernt.

### **1.3.1 Limitierungen der Lysetherapie**

Die meist gefürchtetste Komplikation dieser Thrombolyse-Therapie stellt die intrazerebrale Blutung nach beschriebener Thrombolyse dar. Sie und die negative Korrelation zwischen einer längeren Dauer bis zum Therapiebeginn und dem Erreichen eines guten Drei-Monats-Outcomes sind ausschlaggebend für die strenge Indikationsstellung zur Lysetherapie und die Zulassungsbeschränkung des rt-PA-Einsatzes innerhalb eines gesicherten 4,5h-Zeitfensters<sup>10-16</sup>.

Die momentane Datenlage besagt, dass bei einer Therapie innerhalb von 4,5h nach Schlaganfallereignis von einem positiven Risiko-Nutzen-Profil ausgegangen werden kann

8,9,14,16. Unter diesen Voraussetzungen ist die Thrombolyse ausreichend sicher und der Nutzen überwiegt gegenüber dem Risiko einer hämorrhagischen Komplikation.

Bei Lysetherapie innerhalb von 4,5h nach Einsetzen der Symptomatik ist bewiesen, dass mehr Patienten ein funktionell besseres Outcome erreichen als Patienten ohne Lysetherapie<sup>15,17,18</sup>.

Zur Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster (> 4,5h) liegen einerseits aktuell nur begrenzt Daten vor, andererseits lassen diese noch keine einheitliche Aussage bzgl. der Sicherheit und Effektivität der Lysetherapie mehr als 4,5h nach Symptombeginn zu<sup>19-22</sup>.

Nachgewiesen wurde jedoch ein negativer Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall bis zum Therapiebeginn und dem Erfolg einer Thrombolyse<sup>13,16,17,23,24</sup>.

Demzufolge sind die Zulassungskriterien der Lysetherapie immer noch sehr streng und Patienten mit einem verlängerten (> 4,5h) oder auch unklaren Zeitfenster können nach derzeitiger Datenlage eine Lyse nur als "individuellen Heilversuch" erhalten.

### **1.3.2 Problematik der strengen Zulassungskriterien der Lysetherapie**

Der ischämische Schlaganfall ist zum einen von relevanter Häufigkeit, zum anderen führt er oftmals zu schwerwiegenden und dauerhaften Folgen, welche mit sehr hohen sozioökonomischen Kosten verbunden sind<sup>23,25-28</sup>.

Trotz dessen sowie der Tatsache, dass die Thrombolyse unter bestimmten Voraussetzungen von bewiesener Effektivität ist, erhielten innerhalb von Deutschland in den Jahren 2010-2012 durchschnittlich nur ca. 9% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall diese einzig mögliche Form der Akuttherapie<sup>23,29</sup>.

Zwar konnte die Thrombolyserate in den letzten zehn Jahren bereits stetig gesteigert werden<sup>30</sup>, dennoch besteht weiterhin Verbesserungsbedarf, um deutlich mehr Patienten zu behandeln.

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass die Rate durchgeführter Lysetherapien beim ischämischen Schlaganfall in Abhängigkeit von der Spezialisierung des jeweiligen Versorgungszentrums, dem Vorhandensein einer Stroke Unit und der Erfahrung in der Behandlung von Schlaganfallpatienten deutlich unterschiedlich ist<sup>29</sup>.

Verschiedene Faktoren tragen dazu bei, dass eine Thrombolyse auch heute noch bei sehr wenigen Patienten durchgeführt wird. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass die Patientenvorstellung in einer Stroke Unit oftmals außerhalb des zugelassenen Lysezeitfensters erfolgt. In Berlin, um ein Beispiel zu nennen, konnten v.a. folgende Faktoren identifiziert werden, die zu einer verzögerten Patientenvorstellung führten: Das Warten der Patienten auf

Symptomverbesserung bei falscher Einschätzung der Ernsthaftigkeit der Beschwerden, das Aufsuchen des Hausarztes oder einer Klinik ohne Stroke Unit und damit verbundene Transportverzögerungen<sup>31</sup>.

Auch andere Studien ergaben ähnliche, meist prähospital, Ursachen für eine verzögerte Vorstellung in einer Stroke Unit<sup>23,32-34</sup>.

Neben diesen Patienten mit nach Zulassung klar überschrittenem Zeitfenster bis zum möglichen Beginn einer Thrombolyse, gibt es Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Schlaganfalls und somit das Zeitfenster bis zum möglichen Therapiebeginn unklar ist.

Hierunter fallen zum einen Patienten, die während des Schlaganfalls allein waren und aufgrund von Sprachstörungen, Desorientierung, Bewusstlosigkeit o.ä. den Ereigniszeitpunkt nicht benennen können.

Zum anderen zählen hierzu diejenigen Patienten, die am Morgen mit neu aufgetretenen neurologischen Defiziten erwacht sind, deren Schlaganfall sich im Schlaf ereignete und zeitlich nicht näher bestimmt werden kann. Bis zu einem Viertel aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall sind von einem solchen sog. Wake-up Stroke (WUS) betroffen<sup>35-40</sup>.

Insgesamt machen Patienten mit einem unbekanntem Ereigniszeitpunkt unter allen Patienten mit ischämischem Schlaganfall einen Anteil von ca. 30% und mehr aus<sup>34,41-43</sup>.

Um auch für diese Patientengruppe die maximale Zeitspanne zwischen Schlaganfall und möglichem Therapiebeginn abzuschätzen, wird die gängige englische Bezeichnung „last-seen-well (LSW)-Zeit“ verwendet. D.h. bei unklarer Ereigniszeit wird die Zeit, zu der der Patient zuletzt ohne Symptome gesehen wurde, standardgemäß mit dem Zeitpunkt des Schlaganfallgeschehens gleichgesetzt<sup>42,44-46</sup>.

Daraus ergeben sich für diese Patienten meist sehr lange Zeitintervalle bis zum Therapiebeginn, so dass sie in der Regel aus dem für eine Thrombolyse vorausgesetzten 4,5h-Zeitfenster herausfallen und nicht in Studien aufgenommen werden.

Die aktuelle Datenlage für Schlaganfallpatienten mit unklarem Ereigniszeitpunkt ist dementsprechend ungünstiger als für Patienten mit verlängertem Zeitfenster.

Demzufolge kann ihnen bisher keine Akuttherapie angeboten werden, die in ihrer Sicherheit und Effektivität belegt ist.

Insgesamt bedingt das enge Zeitfenster, das für die Durchführung einer evidenzbasierten Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall nach aktuellen Zulassungskriterien Voraussetzung ist, dass viele Patienten keine solche Therapie erhalten.

Die momentane Studienlage gibt jedoch Hinweise darauf, dass einige Patienten auch im erweiterten Zeitfenster ( $> 4,5\text{h}$ ) nach dem Schlaganfall durchaus noch von einer Lysetherapie profitieren, ohne dass vermehrt Komplikationen auftreten<sup>19,20,47</sup>.

Die Thrombolyse in einem solchen verlängerten Zeitfenster findet bisher nur in spezialisierten Schlaganfallzentren Anwendung und wird als individueller Heilversuch angeboten. Hierbei handelt es sich um einen sog. zulassungsüberschreitenden Einsatz, der auf Erfahrungswerten beruht. Weitere Studien zu dieser Thematik laufen aktuell.

In der Studie "ECASS-4: EXTEND" wird die Wirksamkeit von rt-PA bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall in einem Zeitfenster von 4,5-9h getestet.

Durch andere bereits abgeschlossene Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass sich WUS-Patienten in ihren Eigenschaften nicht wesentlich von Patienten mit bekanntem Ereigniszeitpunkt unterscheiden<sup>35,40,48,49</sup>. Dabei wurden z.B. Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Schlaganfallschweregrad (gemessen anhand der National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), sowie Bildgebungsparameter wie Frühanzeichen einer Ischämie, Schlaganfalllokalisation u.a. verglichen.

Weitere Untersuchungen ergaben darüber hinaus, dass Schlaganfälle, die sich während des Schlafs ereignen, gehäuft in den Morgenstunden auftreten<sup>35-37,50</sup>. Diese Tatsache legt nahe, dass sich viele WUS-Patienten in einem wesentlich kürzeren Zeitfenster befinden, als das durch die LSW-Zeit ermittelte maximale Zeitfenster.

In Folge dieser Ergebnisse wurde die Diskussion eröffnet, ob nicht einige WUS-Patienten die Therapievoraussetzungen für eine Lysetherapie noch erfüllen bzw. ebenfalls von einer Thrombolyse profitieren könnten und die Therapielimitierungen der Thrombolyse des ischämischen Schlaganfalls zu eng gefasst sind.

#### **1.4 Das Schlaganfall-MRT-Protokoll**

Um den genannten Erkenntnissen Rechnung zu tragen und zukünftig einem größeren Teil der Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine sichere und effektive Akuttherapie anbieten zu können, wird nach alternativen Methoden gesucht, auf deren Basis eine Lysetherapie durchgeführt werden kann.

Moderne Bildgebungsverfahren spielen hierbei eine wesentliche Rolle. Sie ermöglichen eine zunehmend bessere Einschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles einer Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall, unabhängig davon ob ein gesichertes Zeitfenster  $< 4,5\text{h}$  zwischen Symptombeginn und möglicher Lyse vorliegt oder nicht.

Während sich die Nativ-Computertomographie (CT) bei gesichertem 4,5h-Zeitfenster vor Lysetherapie zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung und damit zur Indikationsstellung zur Lysetherapie bewährt hat<sup>3,51</sup>, werden in ersten bisherigen Studien bei Patienten mit unklarem Zeitfenster meist Parameter der multimodalen Magnetresonanztomographie (MRT) zur Indikationsstellung zur Lysetherapie herangezogen<sup>42,51,52</sup>.

Dabei hat sich das Schlaganfall-MRT-Protokoll zur Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls und Entscheidung für oder wider die Durchführung einer Thrombolyse etabliert.

Es ist eine Kombination aus meist fünf verschiedene MRT-Sequenzen und dauert je nach Ausführlichkeit in der Regel 5-15 Minuten (min.) Aus dieser Untersuchung lassen sich Rückschlüsse über das Ausmaß, die Lokalisation und das Alter einer Ischämie ziehen und es ist möglich eine Aussage über wahrscheinlich irreversibel und vermutlich noch reversibel geschädigtes Gewebe sowie über den Gefäßstatus zu treffen<sup>53,54</sup>.

Zu Beginn steht eine blutungssensitive Suszeptibilitätsgewichtete Gradientenechosequenz, die T2\*-Sequenz, die besonders sensibel für Magnetfeldinhomogenitäten ist und zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung dient. Extravasales Blut bedingt durch die paramagnetischen Eigenschaften der Abbauprodukte des Hämoglobin starke Magnetfeldinhomogenitäten, die wiederum zur Signalabschwächung bzw. zum Signalverlust führen, so dass sich Blutungen dunkel demarkieren<sup>53,55</sup>.

Anschließend folgt eine diffusionsgewichtete Sequenz, die Diffusion weighted Imaging (DWI), zur Darstellung der Ischämie. Die DWI-Sequenz wird im nachfolgenden Kapitel 1.4.1 genauer beschrieben.

Eine dann folgende Magnetresonanzangiografie (MRA) kann Kontrastmittel-gestützt oder in Form einer flusssensitiven, sogenannten "time-of-flight" (TOF)-MRA ohne Kontrastmittel erfolgen.

Hierbei handelt es sich um eine schnelle Gradientenechosequenz, wobei stationäres Gewebe durch schnelle Impulsfolgen gesättigt wird. Die Protonen erfahren aufgrund der schnellen Pulssequenz keine wesentliche Relaxation mehr, so dass das Signal immer schwächer wird bzw. ausbleibt. Stationäres Gewebe zeigt sich dunkel.

Frisch in die Schichtebene einströmendes Blut hingegen weist eine hohe Magnetisierung auf und ergibt ein starkes Signal. Durchflossene Blutgefäße erscheinen daher hell.

Entsprechend lassen sich durch die TOF-MRA Gefäße und eventuelle Stenosen oder Gefäßverschlüsse darstellen<sup>56,57</sup>.



Im Anschluss an die MRA folgt eine spezielle T2-gewichtete Sequenz, wie z.B. die fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenz, welche zur besseren Darstellung ventrikelnaher Hirnareale und zum Ausschluss älterer Ischämien dient. Auch auf die FLAIR-Sequenz wird im Verlauf (s. Kapitel 1.4.2) näher eingegangen.

Abgeschlossen wird das Schlaganfallprotokoll mit einer perfusionsgewichteten Sequenz (Perfusion weighted Imaging, PWI) zur Darstellung der Perfusion des Hirngewebes. In der Regel wird hier eine T2\*-gewichtete Gradientenechosequenz gefahren, nachdem die intravenöse Gabe eines paramagnetischen gadoliniumhaltigen Kontrastmittelbolus erfolgte. Das Kontrastmittel führt während der Passage durch das Hirngewebe zu suszeptibilitätsbedingten Signalverlusten, die gemessen werden können. Gut durchblutetes Parenchym ergibt einen starken Signalverlust und stellt sich in der PWI dunkel dar. Minderperfundiertes oder ischämisches Gewebe hingegen wird nicht oder nur von sehr wenig Kontrastmittel erreicht, welches außerdem erst verspätet anflutet, so dass das Ursprungssignal bestehen bleibt und diese Areale signalreich, d.h. hell erscheinen<sup>58</sup>.

Durch Dokumentation der Kontrastmittelpassagezeit und der Signalunterschiede lassen sich Signalintensitäts-Zeit-Kurven erstellen, die zur Berechnung des zerebralen Blutflusses und des zerebralen Blutvolumens dienen. Aus diesen Parametern lassen sich Parameterkarten zur Darstellung der Parenchymperfusion bzw. des Perfusionsdefizits entwickeln. Als Referenz dient die gesunde Hemisphäre<sup>53,54</sup>.

In ersten kleineren, meist retrospektiven Studien wurden verschiedene Methoden der modernen MRT-Bildgebung zur Indikationsstellung zur Thrombolyse herangezogen<sup>52,59-68</sup>.

Es wurde untersucht, ob anhand radiologischer Verfahren von Patienten mit unklarem oder erweitertem Zeitfenster diejenigen selektiert werden können, die sicher und effektiv mit einer Lysetherapie behandelt werden können.

In vielen dieser Untersuchungen findet das Konzept des PWI-DWI-Mismatches Anwendung. Prinzip dabei ist, den mit großer Wahrscheinlichkeit bereits irreversibel geschädigten Infarktkern, welcher durch die DWI ermittelt wird, in Relation zum kritisch minderperfundierten Hirnareal, welches sich in der PWI zeigt, zu setzen. Als Penumbra wird dabei das minderversorgte Hirnareal um die DWI-Demarkierung herum bezeichnet. Da dieses durch eine rasche Reperfusion vermutlich noch vor einer irreversiblen Schädigung bewahrt werden kann, wird es auch "tissue at risk" genannt. Es entspricht der Differenz aus perfusiongestörtem und diffusionsgestörtem Areal. Dieses Mismatch-Konzept soll der Risiko-Nutzen-Abschätzung einer

Thrombolyse dienen. Angenommen wird, dass der Therapieerfolg einer Lyetherapie bei Patienten mit kleinem Infarktkerns und großem Perfusionsdefizits am größten ist <sup>19,47,61,63,67,69</sup>.

Eine weitere alternative Methode zur Zeitfenster-basierten Thrombolyse ist die MRT-Untersuchung auf eine DWI-Demarkierung bei negativer FLAIR.

Im Folgenden sollen die DWI- und die FLAIR-Sequenz sowie das Konzept der positiven DWI bei negativer FLAIR genauer erläutert werden, da diese Bildgebungstechniken von besonderer Bedeutung für die Fragestellung und wesentlicher Bestandteil des Untersuchungskonzeptes dieser Arbeit sind.

### **1.4.1 Die DWI-Sequenz**

Bei der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz handelt es sich um eine T2-ähnliche Sequenz.

Es wird der scheinbare Diffusions-Koeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC) gemessen, welcher ein Maß für die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe ist.

Einem Hochfrequenzimpuls, der die Protonen in Phase bringt, folgt die Anlage eines Gradientenfeldes, welches die Protonen dephasiert. Nach Abschalten des Gradientenfeldes folgt ein 180°-Impuls und die Anlage eines weiteren Gradientenfeldes gleicher Stärke jedoch entgegengesetzter Richtung. Hierdurch kommt es zur Aufhebung der durch das erste Gradientenfeld bedingten Phasenverschiebung, d.h. zur Rephasierung der Protonen. Eine vollständige Rephasierung ergibt sich nur für die Protonen, die sich seit Abschalten des ersten Gradientenfeldes nicht bewegt haben. Protonenbewegungen im Gewebe durch Diffusion führen zu einer unvollständigen Rephasierung durch das zweite Gradientenfeld und somit zum Signalverlust <sup>58</sup>.

Gesundes Gewebe, in dem sich die Wassermoleküle frei bewegen, die Diffusion also ungestört ist, zeigt sich in der DWI-Sequenz aufgrund des Signalverlustes dunkel.

In minderversorgtem Gewebe kommt es zum Erliegen der Sauerstoff-abhängigen Adenosintriphosphat (ATP)-Bildung. ATP ist der Energielieferant für die Aufrechterhaltung des Membranpotentials durch die ATP-abhängigen Ionenpumpen in der Zellmembran. Im Falle eines Sauerstoffmangels und die dadurch bedingte unzureichende Bereitstellung von ATP versagen die energieabhängigen Ionenpumpen. Dadurch kommt es zum ungehinderten Natriumeinstrom und damit verbunden zum osmotischen Wassereinstrom in die Zellen. Hieraus ergibt sich ein ödematöses Anschwellen der Zellen, das sogenannte zytotoxische Ödem, welches schon rasch nach Eintreten der Minderversorgung entsteht und ein Schrumpfen des Extrazellularraums

bedingt. Die extrazelluläre Diffusion von Wassermolekülen wird somit behindert und der ADC nimmt ab<sup>53,70,71</sup>.

Die eingeschränkte Diffusion ermöglicht eine stärkere Rephasierung der Protonen durch das zweite Gradientenfeld. Es ergibt sich also kein Signalverlust sondern ein stärkeres Signal.

Minderversorgtes, ischämisches Gewebe erscheint somit in der DWI-Sequenz hell und lässt sich aufgrund des schnell entstehenden zytotoxischen Ödems nach Einsetzen der Ischämie bereits nach kürzester Zeit darstellen<sup>53,70</sup>.

Berichten zufolge ist entgegen vorheriger Annahmen davon auszugehen, dass sich diffusionsgestörtes Gewebe bei frühzeitiger adäquater Therapie durchaus vollständig erholen kann. Dennoch scheint es zum aktuellen Zeitpunkt für den klinischen Alltag vertretbar, Gewebe mit starkem Signal in der DWI-Sequenz als Infarktkern und hochwahrscheinlich bereits irreversibel geschädigtes Gewebe anzunehmen<sup>53</sup>.

### **1.4.2 Die FLAIR-Sequenz**

Die Inversion-recovery-Sequenz bietet die Möglichkeit durch gezielte Auswahl der Inversionszeit (TI), das Signal bestimmter Gewebe zu unterdrücken. Zunächst wird durch einen 180°-Impuls die longitudinale Magnetisierung in entgegengesetzte Richtung gelenkt. Nach Abschalten des Impulses beginnt diese ihr Ursprungsniveau wieder einzunehmen.

Nach einer speziell gewählten TI wird ein 90°-Impuls eingeschaltet. Die zu diesem Zeitpunkt bestehende umgekehrte longitudinale Magnetisierung eines Gewebes wird gekippt und ergibt eine Transversalmagnetisierung, durch die ein Signal erhalten werden kann. Ist die longitudinale Magnetisierung eines bestimmten Gewebes zum Zeitpunkt des Einschaltens des 90°-Impulses gerade Null, wird aus diesem Gewebe kein Signal empfangen<sup>58</sup>.

Bei der FLAIR-Sequenz handelt es sich um eine stark T2-gewichtete Inversion-recovery-Sequenz, in der die TI so gewählt ist, dass das Signal von Flüssigkeit bzw. Liquor unterdrückt wird. Hierdurch lassen sich insbesondere ventrikelnahere Hirnareale gut darstellen.

Eine Ischämie demarkiert sich in der FLAIR-Sequenz erst im Verlauf, in der Regel erst 4,5-6h nach Symptombeginn. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das vasogene Hirnödem, welches in T2-gewichteten Sequenzen und somit auch in der FLAIR-Sequenz darstellbar ist, erst nach einigen Stunden und somit deutlich später als das früh einsetzende zytotoxische Ödem entsteht. Dabei führen komplexe pathophysiologische Vorgänge zur Zerstörung des Gefäßendothels und Störung der Blut-Hirn-Schranke, wodurch es zum extrazellulären vasogenen Ödem kommt<sup>70</sup>.

Eine negative FLAIR-Sequenz spricht also dafür, dass der Schlaganfall nicht länger als 4,5-6h zurück liegt.

### **1.4.3 Das DWI-FLAIR-Konzept**

Ein Konzept, welches auf der Methode des Schlaganfall-MRTs fußt, wird zur Entscheidung über die Durchführung einer Thrombolyse bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und unklarem Ereigniszeitpunkt angewendet. Zunächst wird in der FLAIR-Sequenz untersucht, ob bereits eine Signalveränderung im Sinne eines länger andauernden ischämischen Geschehens vorliegt. Im Anschluss erfolgt mittels DWI-Sequenz die Darstellung des bereits irreversibel geschädigten Gewebes.

Bei "positiver" DWI, d.h. Demarkierung eines diffusionsgestörten Areals in der DWI und "negativer" FLAIR, also fehlender Signalanhebung in der FLAIR, kann davon ausgegangen werden, dass sich der Schlaganfall maximal innerhalb der letzten 4,5-6h ereignet hat<sup>62,65,66,68,72</sup>.

Patienten, die eine solche DWI-Störung bei negativer FLAIR aufweisen, könnten für eine Thrombolyse geeignet sein und könnten trotz unklaren Zeitfensters von einer solchen Thrombolysetherapie profitieren.

Diese Hypothese wird derzeit in der WAKE-UP-Studie geprüft.

Neben einem gesicherten Zeitfenster von < 4,5h könnte es mit der multimodalen MRT-Bildgebung alternative Verfahren zur Risiko-Nutzen-Abschätzung einer Lysetherapie geben.

Solche Methoden sind v.a. für Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster von entscheidender Bedeutung und könnten zukünftig wesentlich dazu beitragen, dass deutlich mehr Patienten die Tür zu einer effektiven Thrombolyse offen steht.

## **1.5 Sicherheit moderner MRT-Techniken zur Indikationsstellung zur Lysetherapie**

Obwohl nach wie vor keine randomisierte Studie abgeschlossen ist, welche einen Nutzen des rt-PA-Einsatzes allein auf der Basis der modernen Bildgebung nachgewiesen hätte, liefern wenige kleinere Studien, die die Sicherheit der Bildgebung zur Indikationsstellung zur Thrombolyse unabhängig vom Zeitfenster untersucht haben, erste Ergebnisse.

Sowohl Studien, die ein PWI-DWI-Mismatch herangezogen haben, um für eine Thrombolyse geeignete Schlaganfallpatienten zu selektieren, als auch erste Daten zur Lysetherapie auf Basis

einer positiven DWI bei negativer FLAIR ermutigten zu weiteren Untersuchungen dieser Methoden.

Patienten, die auf Grundlage dieser Bildgebungskriterien unabhängig vom Zeitfenster lysiert wurden, zeigten durchaus vertretbare Therapieergebnisse bzgl. der Komplikationsraten und des Drei-Monats-Outcomes<sup>60,61,66,68</sup>.

Von wesentlicher Bedeutung in diesem Bereich ist aktuell der „WAKE-UP-Trial“. In dieser randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie, welche in sechs Ländern Europas durchgeführt wird, wird die Sicherheit und Effektivität der MRT-basierten Lyse anhand einer positiven DWI bei negativer FLAIR evaluiert. Durch Rekrutierung von 400 Patienten pro Gruppe wird angestrebt, die Kriterien des 4,5h-Zeitfensters in der Indikationsstellung zur Lysetherapie durch MRT-Kriterien (positive DWI, negative FLAIR) auszutauschen, um die Therapie von Schlaganfallpatienten zu verbessern<sup>44</sup>.

## **1.6 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung**

Die Datenlage zur Sicherheit und Effektivität der Thrombolyse auf Basis der modernen Bildgebung ist noch nicht ausreichend, um ein gesichertes 4,5h-Zeitfensters als Voraussetzung für eine Lysetherapie zu ersetzen.

Durch Studien in diesem Bereich hat sich jedoch die Diskussion aufgetan, ob bestimmte MRT-Kriterien eine ausreichend sichere Alternative darstellen, um für eine Lysetherapie geeignete Patienten unabhängig vom Zeitfenster zwischen Symptombeginn und möglicher Therapie zu selektieren.

Diese Untersuchungen bilden somit den wesentlichen Forschungsansatz, um zukünftig deutlich mehr Patienten eine Therapie mit rt-PA anbieten zu können.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch Ermittlung weiterer Daten einen Beitrag zur Klärung dieser Problematik zu leisten. Dafür wurde untersucht, ob MRT-Kriterien, im Speziellen das Vorliegen einer positiven DWI bei negativer FLAIR, ausreichend sicher sind, um eine Therapieentscheidung für oder wider eine Lysetherapie bei Patienten v.a. mit unklarem Zeitfenster zu unterstützen. Als Vergleichsgruppe diene eine Patientengruppe, welche eine evidenzbasierte Lysetherapie innerhalb von 4,5h nach Schlaganfallereignis erhielt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die Daten der krankenhausbasierten monozentrischen Kohorte wurden prospektiv von Januar 2005 bis einschließlich Mai 2011 an der Charité – Stroke Unit, Campus Benjamin Franklin (CBF) erhoben.

Neben der eigenständig durchgeführten Erhebung neuer Daten von 2009 bis 2011 wurde zusätzlich auf eine bereits bestehende Datenbank der Jahre 2005 bis 2008 zurückgegriffen.

In dem Beobachtungszeitraum von knapp 6,5 Jahren wurde ein Gesamtkollektiv von 586 Schlaganfallpatienten in das Register aufgenommen, die in diesem Zeitraum eine Lysetherapie erhielten.

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurde primär unterschieden zwischen Patienten, die auf Basis eines klaren Zeitfensters von < 4,5h zwischen Schlaganfallereignis und Lysetherapie, und denen, die bei unklarem Ereigniszeitpunkt oder verlängertem Zeitfenster von > 4,5h auf Basis einer zerebralen multiparametrischen Bildgebung lysiert wurden. Die Gruppe der Patienten mit klarem Zeitfenster umfasst mit 563 Patienten den weitaus größeren Anteil (Kontrollgruppe). Nur 23 Patienten bilden die Gruppe mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster (Zielgruppe). Hierbei handelt es sich v.a. um Patienten mit unbekanntem Ereigniszeitpunkt (N = 21). Zwei Patienten wurden bei verlängertem Zeitfenster > 4,5h MRT-basiert lysiert und aufgrund der MRT-Bildgebung der Zielgruppe zugeordnet.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Aufnahme in das Register**

In die Untersuchung eingeschlossen wurden zunächst alle Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei ischämischem Schlaganfall eine intravenöse Lysetherapie erhielten. Zur Sicherung der Diagnose des ischämischen Schlaganfalls und gleichzeitig zum Ausschluss einer zerebralen Hämorrhagie wurde nach Aufnahme des Patienten im Krankenhaus eine zerebrale Bildgebung, meist eine CT, durchgeführt.

Patienten mit einem nachgewiesenen Basilarisverschluss wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Form des ischämischen Schlaganfalls aufgrund von Schweregrad, Therapie und Prognose eine gesonderte Rolle einnimmt und die Ergebnisse verzerren würde<sup>73,74</sup>.

Alle anderen Patienten, die eine Thrombolysetherapie erhielten, wurden für die Auswertung der Kohorte berücksichtigt.

## 2.2 Thrombolysetherapie

Die Indikation zur Thrombolysetherapie wurde durch einen erfahrenen Neurologen nach Sicherung der klinischen Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls gestellt. Der Ausschluss einer zerebralen Hämorrhagie bzw. eines erhöhten Blutungsrisikos erfolgte zuvor anhand einer Bildgebung.

Obwohl die Lysetherapie sowohl für Patienten über 80 Jahre, als auch für Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster ( $> 4,5\text{h}$ ) zwischen Schlaganfall und Therapiebeginn bisher nicht zugelassen ist <sup>3</sup>, wurde eine Thrombolyse unter bestimmten Voraussetzungen als so genannte Off-label-Therapie durchgeführt.

Anhand der Auswertung dieser Kohorte sollte die Sicherheit der Therapie bei Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster untersucht werden.

Als Kontraindikationen für die Thrombolyse galten entsprechend der an der Charité, CBF, gültigen Checkliste („Systemische Lyse, Checkliste am CBF, Update 2013“, s.Anhang) folgende Kriterien:

- Blutgerinnungsstörung (Thrombozytenzahl  $< 100.000 /\mu\text{l}$ , International Normalized Ratio (INR)  $> 1,7$ , Partielle Thromboplastinzeit (PTT)  $> 40$  Sekunden)
- Einnahme neuer oraler Antikoagulanzen (NOAK) vor  $< 24\text{h}$  und nicht-normwertige Thrombinzeit (TZ) und PTT
- frischer Blutungsnachweis in der Bildgebung oder Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung
- eindeutig demarkierter Infarkt
- schwere arterielle Hypertonie ( $> 185$  mmHg systolisch oder  $> 110$  mmHg diastolisch)
- Glukose  $< 50$  oder  $> 400$  mg/dl
- fixierte Blickwendung und Hemiplegie
- Krampfanfall zu Beginn der Symptome
- kein relevantes Defizit oder vollständige Regredienz der Symptome
- schwere gastrointestinale oder urogenitale Blutung vor  $< 21$  Tagen
- Lumbalpunktion oder arterielle Punktion (nicht komprimierbar) vor weniger als sieben Tagen

- große Operation vor < 30 Tagen
- Zustand nach (Z.n.) Schlaganfall vor weniger als drei Monaten
- Kopfverletzung vor weniger als drei Monaten
- Arteriovenöse Malformation oder Aneurysma intrakraniell
- Schwangerschaft

Die Durchführung der Thrombolyse erfolgte mit rt-PA („Actilyse“) nach Herstellerangaben.

Die empfohlene Dosierung von Alteplase zur Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall beträgt 0,9mg/kg Körpergewicht (bei einer maximalen Dosis von 90mg). 10% der Gesamtdosis wurden als initialer intravenöser Bolus verabreicht, der Rest wurde innerhalb von 60 min. intravenös infundiert.

Die Therapie setzte die Gewährleistung geeigneter kontinuierlicher Überwachungsmaßnahmen des Patienten und eine ausreichende Nachsorge durch in Lysetherapie erfahrenes Personal voraus. Diese Voraussetzungen waren an der Stroke Unit der Charité, CBF, gegeben.

Innerhalb der ersten 24h nach der Behandlung mit Actilyse durfte keine Gabe von Acetylsalicylsäure oder intravenösem Heparin erfolgen.

### **2.2.1 Zeitfenster-basierte Lysetherapie**

Die Thrombolyse bei Patienten mit einem gesicherten Zeitfenster von < 4,5h zwischen Schlaganfallereignis und Therapiebeginn ist bzgl. ihrer Sicherheit und Effektivität evidenzbasiert<sup>8,9</sup>. Somit konnte die Indikation zur Lysetherapie in der Kontrollgruppe (N=563) nach Ausschluss oben genannter Kontraindikationen allein anhand des gesicherten Zeitfensters und einer CT gestellt werden. Da eine CT zum Ausschluss einer zerebralen Hämorrhagie vor Lysetherapie gut geeignet ist, wird sie aufgrund des geringeren zeitlichen und finanziellen Aufwandes und der besseren Verfügbarkeit gegenüber der MRT meist vorgezogen<sup>3,51,75-77</sup>.

### **2.2.2 MRT-basierte Lysetherapie**

MRT-basiert lysiert wurden in dieser Untersuchung Patienten (N=2) mit einem Zeitfenster von > 4,5h zwischen bekanntem Ereigniszeitpunkt und Therapiebeginn.

Außerdem fand die MRT-basierte Lysetherapie bei Patienten Anwendung, bei denen kein genauer Ereigniszeitpunkt des Schlaganfalls ermittelt werden konnte (N=21). D.h., der Schlaganfall fand entweder unbeobachtet statt und die Patienten konnten selbst keine Auskunft über den Zeitpunkt des Symptombeginns geben. Oder sie erwachten morgens aus dem Schlaf



heraus mit neu aufgetretenen Schlaganfallsymptomen, so dass auch hier der Zeitpunkt des Schlaganfalls und folglich auch das Zeitfenster bis zur Lysetherapie unklar blieben.

Da diese Patienten nicht evidenzbasiert auf Basis eines gesicherten Zeitfensters lysiert werden konnten, wurde eine zerebrale multiparametrische MRT mit DWI-, FLAIR-, T2\*-Sequenz und TOF-Angiografie durchgeführt. Nur vereinzelt erfolgte eine Kontrastmittel-gestützte MR-Angiografie oder auch ein PWI-Sequenz.

Die Indikationsstellung zur Thrombolyse erfolgte bei diesen Patienten anhand des Nachweises einer positiven DWI bei negativer FLAIR im Schlaganfall-MRT. Hierdurch kann das Schlaganfallalter und das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hirnblutung nach Lyse abgeschätzt und die Entscheidung über eine mögliche Lysetherapie vereinfacht werden.

Wie bereits in den Kapiteln 1.4.1-1.4.3 erläutert, lassen sich anhand der FLAIR-Sequenz das Infarktalter und das Blutungsrisiko abschätzen, da die Darstellung bzw. das Zunehmen einer Demarkierung in der FLAIR-Sequenz mit der Zeit seit Symptombeginn korreliert<sup>62,78</sup>. Liegt bereits eine Demarkierung in der FLAIR-Sequenz vor, handelt es sich höchstwahrscheinlich um einen älteren, d.h. > 4,5h bzw. > 6h zurückliegenden Infarkt<sup>65,72,79,80</sup>. In der diffusionsgewichteten Sequenz erfolgt die Darstellung eines zytotoxischen Ödems und damit des bereits irreversibel geschädigten Schlaganfallkerngebietes.

Durch die Beurteilung der DWI-Demarkierung bei FLAIR-Negativität anhand des Schlaganfall-MRTs ließ sich folglich das Schlaganfallalter und die Nutzen-Risiko-Relation einer Lysetherapie näher abschätzen. Somit konnten speziell Patienten identifiziert werden, die sich wahrscheinlich noch in einem Lysezeitfenster von < 4,5h bzw. < 6h befinden und denen eine Thrombolyse wahrscheinlich nicht schadet oder sogar nützt.

Bei Erfüllung folgender Kriterien in einer multiparametrischen MRT wurde die Indikation zur Thrombolyse trotz eines unklaren oder verlängerten Zeitfensters gestellt:

- Nachweis einer DWI-Störung
- Ausschluss einer FLAIR-Demarkierung im Bereich der DWI-Störung durch Beurteilung des entscheidungsfindenden Arztes
- Ausschluss oben genannter Kontraindikationen

Bei Vorliegen einiger o.g. Kontraindikationen lag die Entscheidung über eine Thrombolyse in Abhängigkeit von der individuellen Patientensituation im Ermessen des entscheidungsfindenden Arztes.

Spezielle Entscheidungskriterien, wie z.B. eine schwere Leukoaraiose, multiple Mikroblutungen in der T2\* oder ein bereits in den letzten drei Monaten erlittener Schlaganfall konnten im Einzelfall zusätzlich als Begründung der Entscheidung gegen die Lysetherapie herangezogen werden.

Insgesamt wurden die Patienten mit unklarem Ereigniszeitpunkt (N=21) und solche mit länger als 4,5h zurückliegendem Symptombeginn (N=2) als Gruppe der MRT-basiert lysierten Patienten zusammengefasst (Zielgruppe). Von weiteren separaten Analysen dieser beiden Subgruppen wurde aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl in der Subgruppe der Patienten mit einem eindeutig längeren Zeitfenster von > 4,5h abgesehen.

Entscheidend für die Zuteilung eines Patienten in die Zielgruppe war lediglich die Durchführung einer Lysetherapie auf Basis einer DWI-Störung bei negativer FLAIR bei nicht-Vorliegen eines gesicherten 4,5h-Zeitfensters.

## **2.3 Datenerhebung**

Die Daten wurden in einem prospektiv und kontinuierlich geführten Register erfasst. Die Krankenakten der Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes eine Lysetherapie nach gesichertem ischämischen Schlaganfall erhalten hatten, wurden zur Datenerhebung aus dem Archiv des Campus Benjamin Franklin angefordert oder direkt während des stationären Aufenthaltes der Patienten bearbeitet.

### **2.3.1 Patientendaten**

Dokumentiert wurden das Alter und Geschlecht der Patienten, vorliegende oder neu diagnostizierte Nebenerkrankungen (arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und eine Hyperlipoproteinämie), verschiedene Laborparameter bei Aufnahme des Patienten (Glucose und C-reaktives Protein (CRP)) bzw. 24h nach Lysetherapie (Hämoglobin Typ A verbunden mit Glucose an Position c (HbA1c), Gesamtcholesterin und Low Density Lipoprotein (LDL)) und der Blutdruck bei Thrombolyse.

Von entscheidender Bedeutung war außerdem der Schlaganfallschweregrad bei Aufnahme des Patienten im Krankenhaus. Dieser wurde anhand des gängigen NIHSS vom behandelnden Neurologen bei Aufnahme bewertet. In standardisierter Weise wurde die neurologische Symptomatik in verschiedenen Teilbereichen durch Punktevergabe quantifiziert und somit eingeschätzt <sup>81</sup>. Die Skala liegt in deutscher validierter Übersetzung vor <sup>82</sup>.

1a	Vigilanz	0-3
1b	Orientierung	0-2
1c	Befolgen von Aufforderungen	0-2
2	Oculomotorik	0-2
3	Gesichtsfeld	0-3
4	Facialisparese	0-3
5	Kraft des rechten Armes	0-4
5	Kraft des linken Armes	0-4
6	Kraft des rechten Beines	0-4
6	Kraft des linken Beines	0-4
7	Extremitätenataxie	0-2
8	Sensibilität	0-2
9	Sprache	0-3
10	Dysarthrie	0-2
11	Neglekt	0-2

Abb. 1: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Ebenfalls ging der Gesundheitszustand der Patienten vor dem Schlaganfall mit in die Datenerhebung ein, d.h. es wurde ermittelt, ob die Patienten bei Klinikaufnahme aus dem Pflegeheim oder von zu Hause kamen, ob sie zuvor bereits einen Schlaganfall erlitten hatten und ob ein Nikotinabusus vorlag.

Des Weiteren wurde die Schlaganfallätiologie mithilfe der TOAST-Klassifikation erfasst <sup>6</sup>.

Dabei werden folgende fünf Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall unterschieden:

1	Zerebrale Makroangiopathie
2	Kardiogene Embolie
3	Zerebrale Mikroangiopathie
4	Andere Ätiologie
5	Unklare Ätiologie

Abb.2: TOAST-Klassifikation zur Einteilung der Schlaganfallätiologie

Allerdings wurde die TOAST-Klassifikation modifiziert angewendet. Der Kategorie 1 wurden nicht nur Patienten mit einer Stenose > 50% zugeordnet, sondern auch solche mit deutlicher oder schwerer arteriosklerotischer Makroangiopathie im Ultraschall.

Entsprechend der allgemeingebrauchlichen englischsprachigen Standards wurde die Zeitspanne zwischen Ereigniszeitpunkt und Beginn der Lysetherapie als „onset-to-treatment (OTT)-Zeit“, die Dauer von der Aufnahme in der Klinik bis zum Thrombolysestart als „door-to-needle (DTN)-Zeit“ in Minuten erfasst.

Um auch für Patienten, deren Zeitpunkt des Schlaganfalls unklar blieb, eine onset-to-treatment-Zeit ermitteln zu können, wurde wie auch in anderen Studien der Zeitpunkt, an dem sie das letzte Mal gesund gesehen wurden, als Ereigniszeitpunkt gewertet<sup>35,46,48</sup>. Bei ihnen handelt es sich bei der OTT-Zeit dementsprechend um die Zeitspanne zwischen LSW-Zeitpunkt und Therapiebeginn, d.h. um eine „last-seen-well-to treatment (LSWTT)-Zeit“.

Bei letztmalig erinnerter Symptomfreiheit am Vortag wurde bei fehlender genauerer Angabe 22.00 Uhr als Standarduhrzeit des Symptombeginns zur Berechnung festgelegt.

### **2.3.2 Untersuchung des Drei-Monats-Follow ups**

Von entscheidender Relevanz zur Bearbeitung der dargelegten Fragestellung war zusätzlich der Zustand der behandelten Patienten im weiteren Krankheitsverlauf. Um diesen zu ermitteln, wurde als Zeitpunkt zur Erhebung des Follow ups der aus der Literatur gängige internationale Standard von drei Monaten nach der Lysetherapie gewählt.

Das so genannte „Drei-Monats-Follow-up“, welches den Patientenzustand drei Monate nach erfolgter Thrombolyse beschreibt, wurde in der Regel mittels standardisiertem Fragebogen erhoben (s. Anhang).

Aufklärungsfähige, in das Register aufgenommene Patienten willigten während des stationären Aufenthaltes in die Studienteilnahme ein und wurden gleichzeitig über den Erhalt des anonymisierten Fragebogens drei Monate nach Therapie informiert.

Für Patienten, deren Aufklärung im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes nicht möglich war, wurde vor Verschicken des Fragebogens telefonisch das Einverständnis zur Studienteilnahme und zur Bearbeitung und Rücksendung des Fragebogens von den Patienten selbst, bzw. von Angehörigen oder betreuenden Personen eingeholt.

Das Gesetz- und Verordnungsblatt für Berlin erlaubt außerdem durch das Gesetz zur Neuregelung des Krankenhausrechtes (§ 25 Datenschutz bei Forschungsvorhaben) die

Verwendung von Routinedaten zur Forschung ohne Patienteneinwilligung, wenn die Auswertung anonymisiert erfolgt.

Der Fragebogen wurde nach Möglichkeit durch den Patienten selbst ausgefüllt. War das nicht möglich, wurde dies von Angehörigen, betreuenden Personen o.a. übernommen.

Durch den Fragebogen wurden sowohl der Barthel-Index als auch der modified Rankin Scale erhoben.

Dabei handelt es sich um Scores zur Bewertung der Selbstständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit der Patienten im Alltag. Während der Barthel-Index die Ausführung zehn unterschiedlicher Alltagstätigkeiten durch ein Punktesystem bewertet, erfasst der mRS in sieben Kategorien die Schwere der Funktionseinschränkung und Hilfsbedürftigkeit im Alltag <sup>82</sup>.

Für die Ergebnisauswertung der Kohorte wurde lediglich der mRS verwendet, weshalb nur dieser in der folgenden Abbildung näher erläutert wird.

Auch hier wurde eine ins Deutsche übersetzte validierte Form verwendet.

0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig, alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig, ohne Hilfe zu gehen und für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

Abb. 3: Modified Rankin Scale (mRS)

Das Drei-Monats-Follow up von Patienten, die die Bearbeitung des Fragebogens ablehnten oder diesen nicht zurücksendeten, wurde nach drei Monaten durch ein Telefoninterview ermittelt, sofern die Patienten damit einverstanden waren. Alternativ, z.B. bei Versterben der Patienten innerhalb von drei Monaten nach Lysetherapie, wurde dieses Telefoninterview mit Angehörigen, Hausärzten, Pflegepersonal o.a. geführt.

Vereinzelt konnten Patienten aufgrund von falschen Kontaktdaten o.ä. Gründen nach drei Monaten weder persönlich noch über Dritte erreicht werden. In diesen Fällen wurde über das

Einwohnermeldeamt erfragt, ob sie zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Auf diesem Weg konnte das Versterben einiger weniger Patienten innerhalb der drei Monate nach Lyse ermittelt werden.

### **2.3.3 Beurteilung der Sicherheit der Lysetherapie und des Patientenoutcomes**

Um die Sicherheit und Effektivität der Thrombolyse bei Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster im Vergleich zu Patienten mit einem Zeitfenster von < 4,5h beurteilen zu können, war das Erfassen von Komplikationen und des neurologischen Krankheitsverlaufes der Patienten nach Lysetherapie besonders wichtig.

Folglich wurden das Nichtauftreten einer sICH und das Überleben von sieben Tagen nach Lyse zur Beurteilung der Therapiesicherheit erfasst.

Eine sICH wurde nach den Kriterien der "Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study" (SITS-MOST-Studie) definiert. Darunter fallen Hirnblutungen, deren Hämatom eine Größe von mindestens 30% des Infarktolumens haben, und die mit einer neurologischen Verschlechterung von  $\geq 4$  Punkten im NIHSS einhergehen<sup>83</sup>.

Für das Drei-Monats-Outcome wurde der mRS dichotomisiert und es wurden ein exzellentes Outcome (mRS 0-1) und ein günstiges Outcome (mRS 0-2) definiert.

Auch das Versterben (mRS 6) allein galt als wichtiger Indikator der Outcomequalität.

Folgende fünf Outcomeparameter wurden ermittelt:

- Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung
- Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Lyse
- exzellentes Outcome nach drei Monaten
- günstiges Outcome nach drei Monaten
- Tod innerhalb von drei Monaten

Anhand dessen konnte die Sicherheit und Effektivität der Thrombolyse bzw. das Patientenoutcome in den beiden Gruppen untersucht und verglichen werden.

## **2.4 Univariate Analysen**

Primär ging es um den Vergleich der Komplikationsrate nach Lyse und des Drei-Monats-Outcomes zwischen den beiden beschriebenen Patientengruppen.

Weiterhin wurden die genannten Basisdaten univariat auf signifikante Häufung im Zusammenhang mit den fünf Outcomeparametern getestet, um Faktoren zu identifizieren, die univariat einen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen nach Lysetherapie oder ein schlechteres Follow up nach drei Monaten nahe legen.

Es wurde jeweils die Gruppe der Patienten, bei denen eine Komplikation auftrat, mit einer Kontrollgruppe ohne Auftreten dieser Komplikation in ihren Eigenschaften verglichen.

Die Patienten, die ein exzellentes oder günstiges Drei-Monats-Outcome hatten, oder nach drei Monaten verstorben waren, wurden ebenfalls in ihren Eigenschaften mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Durch diese univariaten Untersuchungen konnten Einflussgrößen für die fünf Outcomeparameter identifiziert werden.

Bei signifikant unterschiedlicher Verteilung solcher einflussnehmender Faktoren zwischen Ziel- und Kontrollgruppe bedeutete dies eine Beeinträchtigung der Ergebnisse und musste in der Bewertung berücksichtigt werden.

## **2.5 Multivariate Analysen**

Um den Zusammenhang mehrerer Variablen zu untersuchen und die aus den univariaten Analysen ermittelten Zusammenhänge hinsichtlich potentieller Störgrößen zu adjustieren, wurden binär-logistische Regressionsanalysen erstellt. Dabei wurde der unabhängige Vorhersagewert verschiedener Prädiktoren auf eine abhängige Variable untersucht.

Als abhängige Variablen wurden die fünf Outcomeparameter untersucht.

Als unabhängigen Variablen der multivariaten Analysen wurden alle Faktoren berücksichtigt, die univariat mit  $p < 0,1$  mit den fünf Outcomeparameter assoziiert waren.

Die erstellten Tabellen beinhalten die unabhängigen Variablen, die nach multivariater Analyse signifikant waren und als unabhängige Prädiktoren bzgl. der abhängigen Variable hervorgingen.

Die Variable „Unklares/verlängertes Zeitfenster“ wurde in das Modell gezwungen, da ihr Einfluss auf die fünf Outcomeparameter für die Bearbeitung der Fragestellung von spezieller Bedeutung war.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms IBM SPSS (International Business Machines Corporation, New York, United States of America (USA), Statistical Package for Social Sciences) für Windows, Version 19.

Für die univariaten Analysen wurde zum Vergleich der Verteilung dichotomer Variablen zwischen zwei Gruppen der Fisher-exact-Test, für die Verteilung nominaler Variablen der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Zum Vergleich der Verteilung stetiger Variablen zwischen zwei Gruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet, da eine Normalverteilung nicht angenommen werden konnte. V.a. beim Alter und NIHSS-Wert lagen schiefe Verteilungen vor. Aufgrund dessen wurden zur Beschreibung deskriptiver Statistiken bei stetigen Variablen der Median und die Interquartilsrange (IQR) angegeben.

Alle p-Werte sind zweiseitig. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei  $p < 0,05$  angenommen.

Zur Beschreibung der Einflussnahme der verschiedenen Prädiktoren auf die abhängige Variable wurden in den multivariaten Analysen zusätzlich die Odds Ratio (OR) und das 95% Konfidenzintervall (CI) berechnet. Dabei beschreibt eine  $OR > 1$  eine positive Assoziation mit der abhängigen Variablen, wobei der Einfluss umso größer ist, je größer die OR ist. Eine  $OR < 1$  hingegen beschreibt eine negative Assoziation mit der abhängigen Variablen, wobei der Einfluss um so größer ist, je kleiner die OR ist.

In den logistischen Regressionsanalysen wurden Werte als statistisch signifikant angesehen, wenn das 95% Konfidenzintervall außerhalb von 1 lag.

Die Berechnungen erfolgten im „Backward-Selection-Verfahren“.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der MRT-basiert und Zeitfenster-basiert lysierten Patienten

##### 3.1.1 Grundeigenschaften innerhalb der Patientengruppen

Patienten, die bei unklarem Zeitfenster oder Zeitfenster von > 4,5h auf Basis einer DWI-Störung bei negativer FLAIR lysiert wurden (Zielgruppe), waren signifikant älter als Patienten, die bei sicherem Zeitfenster von < 4,5h lysiert wurden (Kontrollgruppe) (Median = 79,5 Jahre vs. 78 Jahre,  $p < 0,001$ ).

Im Geschlecht zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (s. Tab. 1).

	Gesamtkollektiv n=586	Zielgruppe n = 23	Kontrollgruppe n = 563	p-Wert
<b>Alter (Jahre) (Median) (IQR)</b>	<b>586</b>	<b>79,5 (52-83,75)</b>	<b>78 (65,5-83)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alter <math>\geq</math> 75 Jahre (%)</b>	<b>586</b>	<b>87,0</b>	<b>51,2</b>	<b>0,001</b>
weiblich (%)	586	60,9	48,8	0,29

Tab. 1: Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten der Ziel- und Kontrollgruppe

##### 3.1.2 Risikofaktoren innerhalb der Patientengruppen

Aus der Literatur bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen nach Thrombolyse und ein schlechteres Drei-Monats-Outcome sind z.B. ein hoher Schlaganfallschweregrad oder erhöhte Glucosewerte bei Lyse<sup>16,84-86</sup>.

Somit wurden diese und andere Parameter zwischen den beiden Gruppen verglichen, um unterschiedliche Voraussetzungen bei Lysetherapie auszuschließen.

Der Schlaganfallschweregrad, gemessen am NIHSS vor Lysetherapie, unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. D.h. die Patienten waren nicht signifikant unterschiedlich stark betroffen. Außerdem kamen sie bei Klinikaufnahme vergleichbar häufig aus dem Pflegeheim (s. Tab. 2).

	Gesamtkollektiv n=586	Zielgruppe n = 23	Kontrollgruppe n = 563	p-Wert
prästationär im Pflegeheim (%)	586	17,4	11,9	0,51
NIHSS $\geq$ 10 vor Lyse (%)	320	69,6	54,0	0,32
NIHSS 4-9 vor Lyse (%)	209	26,1	36,1	
NIHSS 0-3 vor Lyse (%)	57	4,3	9,9	
NIHSS vor Lyse (Median) (IQR)	586	16 (9,75-17)	10 (5-17,5)	0,20

Tab. 2: Übersicht über das Patientenbefinden vor Lysetherapie bei Patienten der Ziel- und Kontrollgruppe

Beim Vergleich von Nebenerkrankungen (z.B. arterieller Hypertonus und Vorhofflimmern), einem Nikotinabusus und verschiedenen Laborparametern bei Aufnahme des Patienten bzw. 24h nach Lysetherapie (z.B. Glucose, CRP und LDL), zeigten sich zwei statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Ziel- und Kontrollgruppe. Während die Patienten der Zielgruppe signifikant häufiger unter Vorhofflimmern litten, rauchten sie signifikant seltener (s. Tab. 3).

	Gesamtkollektiv n=586	Zielgruppe n = 23	Kontrollgruppe n = 563	p-Wert
Hypertonus (%)	586	87	82,6	0,78
KHK (%)	586	21,7	20,8	1,0
Hyperlipoproteinämie (%)	569	45,5	47,7	1,0
Diabetes mellitus (%)	586	17,4	24,5	0,62
<b>Vorhofflimmern (%)</b>	<b>586</b>	<b>73,9</b>	<b>42,8</b>	<b>0,004</b>
pAVK	583	8,7	6,8	0,67
<b>Nikotinabusus (%)</b>	<b>586</b>	<b>4,3</b>	<b>23,8</b>	<b>0,04</b>
Z.n. Schlaganfall (%)	586	21,7	23,6	1,0
Glucose >180 mg/dl vor Lyse (%)	586	4,3	10,8	0,5
Glucose vor Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	572	146 (134,75-186,5)	128 (109,5-158)	0,61
HbA1c 24h nach Lyse (%) (Median) (IQR)	493	5,85 (5,35-6,57)	5,9 (5,45-6,55)	0,11
erhöhter Blutdruck bei Lyse (%)	586	30,4	18,5	0,17
CRP bei Aufnahme (mg/dl) (Median) (IQR)	569	0,62 (0,13-3,83)	0,52 (0,18-1,19)	0,47
Gesamtcholesterin 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	487	200 (155,25-229,75)	182 (158-209)	0,44
LDL 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	507	121 (89,75-150,75)	107 (88-130)	0,31

Tab. 3: Übersicht über Nebenerkrankungen, Nikotinabusus und Laborparameter bei Patienten der Ziel- und Kontrollgruppe

Sowohl die Zeitspanne zwischen Ereignis bzw. LSW und Therapiebeginn als auch die zwischen Aufnahme in der Klinik und Thrombolysestart war in der Zielgruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe (s. Tab. 4).

	Gesamtkollektiv n=586	Zielgruppe n = 23	Kontrollgruppe n = 563	p-Wert
<b>OTT- bzw. LSWTT-Zeit (min.) (Median) (IQR)</b>	<b>585</b>	<b>726,5 (413-834,5)</b>	<b>125 (90-182,5)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>DTN-Zeit (min.) (Median) (IQR)</b>	<b>564</b>	<b>54 (42,25-59,75)</b>	<b>46 (31-69,5)</b>	<b>0,001</b>

Tab. 4: Übersicht über die Zeitintervalle bei Patienten der Ziel- und Kontrollgruppe

In der Ätiologie des Schlaganfalls nach modifizierter TOAST-Klassifikation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (s.Tab. 5).

	Gesamtkollektiv n=584	Zielgruppe n = 23	Kontrollgruppe n = 561	p-Wert
Makroangiopathischer Schlaganfall (%)	267	69,6	44,7	0,17
kardioembolischer Schlaganfall (%)	238	21,7	41,5	
mikroangiopathischer Schlaganfall (%)	16	4,3	2,7	
Schlaganfall anderer Ätiologie (%)	16	0	2,9	
Schlaganfall unklarer Ätiologie (%)	47	4,3	8,2	

Tab. 5: Übersicht über die Schlaganfallätiologie bei Patienten der Ziel- und Kontrollgruppe

Während 100 % der Patienten der Zielgruppe eine MRT vor Lyse bekamen, erhielten nur 33,4% der Patienten mit einem Zeitfenster von < 4,5h zwischen Ereigniszeitpunkt und Therapie eine MRT ( $p < 0,001$ ). Alle anderen Patienten bekamen eine CT vor Lysestart.

### 3.1.3 Komplikationen innerhalb der Patientengruppen

Um die Sicherheit der Lysetherapie zwischen den Patientengruppen zu vergleichen, wurden Komplikationen wie eine sICH, definiert nach den SITS-MOST-Kriterien, oder das Versterben innerhalb von sieben Tagen auf signifikant unterschiedliches Auftreten zwischen den Gruppen untersucht.

Es stellte sich heraus, dass keine der beiden Gruppen signifikant häufiger von Komplikationen betroffen war (s. Tab. 6).

	Gesamtkollektiv n=586	Zielgruppe n = 23	Kontrollgruppe n = 563	p-Wert
sICH nach Lyse (%)	586	0,0	3,7	1,0
Verstorben in 7 Tagen (%)	586	0,0	6,4	0,39

Tab. 6: Übersicht über das Auftreten von Komplikationen bei Patienten der Ziel- und Kontrollgruppe

### 3.1.4 Drei-Monats-Outcome innerhalb der Patientengruppen

Für die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität der Thrombolysetherapie bei Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster ist neben der Komplikationsrate während des stationären Aufenthalts auch die Selbstständigkeit der Patienten im Verlauf, bzw. das Überleben der nächsten drei Monate nach Therapie, von entscheidender Bedeutung.

Somit wurde das Drei-Monats-Outcome, gemessen am mRS nach drei Monaten, der Zielgruppe mit dem der Kontrollgruppe verglichen.

Für 572 Patienten konnte ein Drei-Monats-Outcome erhoben werden. Für 14 der ursprünglich 586 in der Kohorte erfassten Patienten konnten keinerlei Informationen über ihren Zustand drei Monate nach Therapie in Erfahrung gebracht werden, da sie nicht an der Nachbefragung teilnahmen (lost to follow-up). Entweder verweigerten sie die Teilnahme oder sie bearbeiteten weder den Fragebogen, noch konnten sie oder Angehörige telefonisch nachbefragt werden.

Die Recall-Rate beträgt dementsprechend 98%.

Weder im Versterben innerhalb von drei Monaten nach Therapie noch im Vorliegen eines exzellenten oder günstigen Outcomes nach drei Monaten und somit eines möglichst guten Patientenbefindens im Verlauf zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der MRT-basierten und der Zeitfenster-basierten Lysetherapie (s. Tab. 7).

	Gesamtkollektiv n=572	Zielgruppe n = 22	Kontrollgruppe n = 550	p-Wert
exzellentes Outcome nach 3 Monaten (mRS 0-1) (%)	572	27,3	35,6	0,5
günstiges Outcome nach 3 Monaten (mRS 0-2) (%)	572	31,8	45,5	0,28
Tod nach 3 Monaten (mRS 6) (%)	572	4,5	19,8	0,1

Tab. 7: Übersicht über das Drei-Monats-Outcome bei Patienten der Ziel- und Kontrollgruppe

Insgesamt zeigten sich bezogen auf die fünf untersuchten Outcomeparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der MRT-basierten und der Zeitfenster-basierten Lysetherapie.

## 3.2 Auftreten von Komplikationen nach Thrombolyse

Aus der Literatur sind verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen nach Lysetherapie bekannt<sup>87-90</sup>, so dass die Kohorte diesbezüglich untersucht wurde.

Neben der relevanten Einflussvariable „MRT-basierte Lysetherapie“ wurde nach anderen Faktoren gesucht, die mit folgenden Outcomeparametern assoziiert sein könnten:

- symptomatische intrazerebrale Blutung nach Lysetherapie
- Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Lysetherapie

Solche Faktoren sind bei signifikant unterschiedlicher Verteilung zwischen den ursprünglich in 3.1 verglichenen Patientengruppen als Störgrößen in der Ergebnisbewertung zu berücksichtigen, wenn auch unter 3.1.3 keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Komplikationen nach Thrombolyse zwischen der Ziel- und der Kontrollgruppe ermittelt wurden.

### 3.2.1 Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung

Bei 21 Patienten (3,6%) des Gesamtkollektivs ergab sich im Anschluss an die Thrombolysetherapie eine sICH.

Diese Patientengruppe wurde in ihren Grundeigenschaften, wie Alter und Geschlecht, im Vorliegen von Nebenerkrankungen und anderen Faktoren mit der Kontrollgruppe von 565 Patienten ohne Auftreten einer sICH verglichen.

Weder bezüglich Alter noch Geschlecht stellte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den Patientengruppen heraus (s. Tab. 8).

	Gesamtkollektiv n = 586	sICH n = 21	keine sICH n = 565	p-Wert
Alter (Jahre) (Median) (IQR)	586	75 (71-82)	78 (65-83)	0,54
Alter ≥ 75 Jahre (%)	586	61,9	52,2	0,51
weiblich (%)	586	52,4	49,2	0,83

Tab. 8: Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit und ohne sICH

Auch im Schlaganfallschweregrad vor Therapie, gemessen am NIHSS, der Pflegebedürftigkeit und in der DTN-, OTT- bzw. LSWTT-Zeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit sICH und der Kontrollgruppe.

Eine MRT vor Lysetherapie wurde in den untersuchten Patientengruppen vergleichbar häufig durchgeführt (s. Tab. 9).

	Gesamtkollektiv n = 586	sICH n = 21	keine sICH n = 565	p-Wert
präsentationär im Pflegeheim (%)	586	9,5	12,2	1,0
NIHSS $\geq$ 10 vor Lyse (%)	320	61,9	54,3	0,67
NIHSS 4-9 vor Lyse (%)	209	33,3	35,8	
NIHSS 0-3 vor Lyse (%)	57	4,8	9,9	
NIHSS vor Lyse (Median) (IQR)	586	17 (7-19,5)	10,5 (5-17)	0,2
DTN-Zeit (min.) (Median) (IQR)	564	56 (36-101,5)	46,5 (30,5-65,5)	0,47
OTT- bzw. LSWTT-Zeit (min.) (Median) (IQR)	585	175 (110-231,5)	126,5 (91,25-198)	0,59
MRT als Bildgebung (%)	586	19,9	36,6	0,11

Tab. 9: Übersicht über das Patientenbefinden vor Lysetherapie, die Zeitintervalle und die Bildgebung bei Patienten mit und ohne sICH

Sowohl im Vorliegen von Nebenerkrankungen oder einem Nikotinabusus als auch in allen verglichenen Laborparametern vor bzw. 24h nach Lysetherapie unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht signifikant voneinander (s. Tab. 10).

	Gesamtkollektiv n = 586	sICH n = 21	keine sICH n = 565	p-Wert
Hypertonus (%)	586	90,5	82,5	0,56
KHK (%)	586	19	20,9	1
Hyperlipoproteinämie (%)	569	42,1	47,8	0,65
Diabetes mellitus (%)	586	28,6	24,1	0,61
Vorhofflimmern (%)	586	52,4	43,7	0,5
pAVK (%)	583	9,5	6,8	0,65
Nikotinabusus (%)	586	19	23,2	0,8
Z.n. Schlaganfall (%)	586	14,3	23,9	0,44
Glucose >180 mg/dl vor Lyse (%)	586	19	10,3	0,26
Glucose vor Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	572	114 (99,5-133)	130,5 (111,25-160,5)	0,89
HbA1c 24h nach Lyse (%) (Median) (IQR)	493	5,4 (5,3-6,25)	5,9 (5,5-6,675)	0,48
erhöhter Blutdruck vor Lyse (%)	586	28,6	18,6	0,26
CRP bei Aufnahme (mg/dl) (Median) (IQR)	569	0,33 (0,25-1,43)	0,55 (0,14-1,21)	0,25
Gesamtcholesterin 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	487	150 (146,5-193)	182,5 (162,25-216)	0,17
LDL 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	507	106 (90-120,5)	109,5 (87,25-130,75)	0,93

Tab. 10: Übersicht über Nebenerkrankungen, Nikotinabusus und Laborparameter bei Patienten mit und ohne sICH

Die Schlaganfallätiologie nach modifizierter TOAST-Klassifikation zeigte mit  $p=0,07$  einen Trend zur Signifikanz. Dabei waren Patienten mit einem kardioembolischen Schlaganfall seltener von einer sICH betroffen, während diese Komplikation bei Patienten mit einem Schlaganfall unklarer Genese häufiger auftrat (s. Tab. 11).

	Gesamtkollektiv n = 584	sICH n = 21	keine sICH n = 563	p-Wert
Makroangiopathischer Schlaganfall (%)	267	47,6	45,6	0,07
kardioembolischer Schlaganfall (%)	238	28,6	41,2	
mikroangiopathischer Schlaganfall (%)	16	0	2,8	
Schlaganfall anderer Ätiologie (%)	16	0	2,8	
Schlaganfall unklarer Ätiologie (%)	47	23,8	7,5	

Tab. 11: Übersicht über die Schlaganfallätiologie bei Patienten mit und ohne sICH

In der vorliegenden Untersuchung konnte univariat keine Eigenschaft identifiziert werden, die statistisch signifikant mit dem Auftreten einer sICH assoziiert wäre, auch ein höheres Alter und ein höherer NIHSS nicht.

### 3.2.2 Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Lysetherapie

Von insgesamt 586 erfassten Patienten verstarben innerhalb von sieben Tagen nach Thrombolysetherapie 36 Patienten (6,1%). Diese wurden ebenfalls in ihren Eigenschaften, Voraussetzungen bei Therapie und dem Verlauf nach Lyse mit der Kontrollgruppe von 550 nicht verstorbenen Patienten verglichen.

Sowohl im Alter als auch im Geschlecht zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (s. Tab. 12).

	Gesamtkollektiv n = 586	verstorben in 7 Tagen n = 36	nicht verstorben in 7 Tagen n = 550	p-Wert
Alter (Jahre) (Median) (IQR)	586	83 (61-87,5)	77,5 (65,25-83)	0,26
Alter $\geq$ 75 Jahre (%)	586	55,6	52,4	0,73
weiblich (%)	586	50	49,3	1,0

Tab. 12: Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung bei innerhalb von sieben Tagen nach Lyse verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten



Die innerhalb von sieben Tagen nach Therapie verstorbenen Patienten hatten einen signifikant schwereren Schlaganfall, gemessen am NIHSS vor Lyse, als die Patienten der Kontrollgruppe. Bei Klinikaufnahme kamen vergleichbar viele Patienten der beiden Gruppen aus dem Pflegeheim (s. Tab. 13).

	Gesamtkollektiv n = 586	verstorben in 7 Tagen n = 36	nicht verstorben in 7 Tagen n = 550	p-Wert
prästatiönär im Pflegeheim (%)	586	11,1	12,2	1,0
<b>NIHSS <math>\geq</math> 10 vor Lyse (%)</b>	<b>320</b>	<b>88,9</b>	<b>52,4</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIHSS 4-9 vor Lyse (%)</b>	<b>209</b>	<b>8,3</b>	<b>37,5</b>	
<b>NIHSS 0-3 vor Lyse (%)</b>	<b>57</b>	<b>2,8</b>	<b>10,2</b>	
<b>NIHSS vor Lyse (Median) (IQR)</b>	<b>586</b>	<b>17 (14-25,5)</b>	<b>8,5 (5-17)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 13: Übersicht über das Patientenbefinden vor Lysetherapie bei innerhalb von sieben Tagen nach Therapie verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten

Während die Glucose- und CRP-Werte vor Lyse bei den innerhalb von sieben Tagen verstorbenen Patienten signifikant höher waren als bei den überlebenden Patienten, lag ein Hypertonus mit einer Tendenz zu einem statistisch signifikanten Unterschied häufiger bei den früh verstorbenen Patienten vor als in der Kontrollgruppe.

Im Vorliegen der anderen verglichenen Nebenerkrankungen und Laborparametern bei Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (s. Tab. 14).

	Gesamtkollektiv n = 586	verstorben in 7 Tagen n = 36	nicht verstorben in 7 Tagen n = 550	p-Wert
Hypertonus (%)	586	94,4	82	0,07
KHK (%)	586	27,58	20,4	0,29
Hyperlipoproteinämie (%)	569	33,3	48,4	0,13
Diabetes mellitus (%)	586	25	24,2	0,84
Vorhofflimmern (%)	586	55,6	43,3	0,17
pAVK (%)	583	8,6	6,8	0,73
Nikotinabusus (%)	586	11,1	23,8	0,1
Z.n. Schlaganfall (%)	586	278	23,3	0,55
<b>Glucose &gt;180 mg/dl vor Lyse (%)</b>	<b>586</b>	<b>25</b>	<b>9,6</b>	<b>0,01</b>
<b>Glucose vor Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>139 (109,5-191,5)</b>	<b>129 (110,25-155,75)</b>	<b>0,001</b>
HbA1c 24h nach Lyse (%) (Median) (IQR)	493	6,3 (5,75-7,2)	5,85 (5,4-6,5)	0,17
erhöhter Blutdruck bei Lyse (%)	586	22,2	18,7	0,66
<b>CRP bei Aufnahme (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>569</b>	<b>1,2 (0,3-1,79)</b>	<b>0,5 (0,14-0,99)</b>	<b>0,01</b>
Gesamtcholesterin 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	487	178(164-208)	183,5 (158-212,5)	0,6
LDL 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	507	93 (89-124,5)	111,5 (88-130)	0,34

Tab. 14: Übersicht über Nebenerkrankungen, Nikotinabusus und Laborparameter bei innerhalb von sieben Tagen nach Lyse verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten

Die früh verstorbenen Patienten unterschieden sich signifikant in der Schlaganfallätiologie nach modifizierter TOAST-Klassifikation von der Gruppe der Patienten, die die erste Woche nach Therapie überlebte. Während die innerhalb von sieben Tagen verstorbenen Patienten häufiger einen Schlaganfall unklarer oder makroangiopathischer Genese erlitten hatten, hatten sie seltener einen kardioembolischen Schlaganfall (s. Tab. 15).

	Gesamtkollektiv n = 584	verstorben in 7 Tagen n = 35	nicht verstorben in 7 Tagen n = 549	p-Wert
<b>Makroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>267</b>	<b>57,1</b>	<b>45,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>kardioembolischer Schlaganfall (%)</b>	<b>238</b>	<b>14,3</b>	<b>42,4</b>	
<b>mikroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>2,9</b>	
<b>Schlaganfall anderer Ätiologie (%)</b>	<b>16</b>	<b>2,9</b>	<b>2,7</b>	
<b>Schlaganfall unklarer Ätiologie (%)</b>	<b>47</b>	<b>25,7</b>	<b>6,9</b>	

Tab. 15: Übersicht über die Schlaganfallätiologie bei innerhalb von sieben Tagen nach Lyse verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten

Eine sICH nach Lysetherapie trat unter den früh verstorbenen Patienten signifikant häufiger als unter den überlebenden Patienten auf (25% vs. 2,2%,  $p < 0,001$ ).

Die Zeitspannen zwischen Ereigniszeitpunkt bzw. LSW-Zeitpunkt und Therapiebeginn sowie zwischen Klinikaufnahme und Therapiebeginn waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Patientengruppen.

Jedoch erhielten signifikant weniger der früh verstorbenen Patienten eine MRT vor Lysetherapie als in der Kontrollgruppe (s. Tab. 16).

	Gesamtkollektiv n = 586	verstorben in 7 Tagen n = 36	nicht verstorben in 7 Tagen n = 550	p-Wert
OTT- bzw. LSWTT-Zeit (min.) (Median) (IQR)	585	185 (115-230)	126,5 (91,25-190,5)	0,96
DTN-Zeit (min.) (Median)	564	73 (51-94)	45 (30,5-61)	0,51
<b>MRT als Bildgebung (%)</b>	<b>586</b>	<b>13,9</b>	<b>37,5</b>	<b>0,004</b>

Tab. 16: Übersicht über die Zeitintervalle und die Bildgebung bei innerhalb von sieben Tagen nach Lyse verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten

Insgesamt waren folgende Parameter univariat mit dem Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Therapie assoziiert:

- hoher Schlaganfallschweregrad
- hohe Glucoswerte vor Lyse
- hohe CRP-Werte vor Lyse
- Schlaganfallätiologie nach modifizierter TOAST-Klassifikation
- Symptomatische intrazerebrale Blutung nach Lyse
- Nicht-Erhalten einer MRT vor Lyse

Diese Faktoren sind somit als Confounder in den unter 3.1.3 beschriebenen Vergleichen der Komplikationsrate zwischen Patienten mit klarem und unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster bis zur Therapie zu werten. Bei signifikant unterschiedlichem Vorliegen zwischen den beiden Patientengruppen muss dies bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

### **3.3 Das Drei-Monats-Outcome**

Die Ermittlung des Drei-Monats-Outcomes bei Patienten mit unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster zwischen Schlaganfall und Thrombolysetherapie hat zur Klärung der Fragestellung zentrale Bedeutung.

Im Vergleich unter 3.1.4 zeigte sich weder im prozentualen Vorliegen eines exzellenten und günstigen Outcomes nach drei Monaten noch in der Häufigkeit des Versterbens innerhalb von drei Monaten nach Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Um dennoch Parameter zu ermitteln, die insgesamt mit einem schlechteren Befinden bzw. dem Versterben der Patienten drei Monate nach Lysetherapie einhergingen und somit weitere Confounder zu identifizieren, wurden die folgenden Outcome-Parameter näher untersucht:

- exzellentes Outcome, mRS 0-1
- günstiges Outcome, mRS 0-2
- Tod nach drei Monaten, mRS 6

### 3.3.1 Exzellentes Outcome nach drei Monaten

Von 572 Patienten, die nach drei Monaten nachbefragt wurden, hatten 202 (35,3%) ein exzellentes Drei-Monats-Outcome, d.h. sie hatten einen mRS von 0-1 und waren im Alltag selbstständig.

Diese 202 Patienten wurden in ihren Grundeigenschaften (Alter und Geschlecht), im Vorliegen von Nebenerkrankungen und weiteren Parametern mit einer Kontrollgruppe von 370 Patienten mit schlechterem Befinden drei Monate nach Thrombolysetherapie, also einem mRS von 2-6, verglichen.

Im Rahmen dieser Untersuchung waren ein höheres Alter, das weibliche Geschlecht, ein hoher Schweregrad des Schlaganfalls, gemessen am NIHSS vor Lyse, und die prästationäre Versorgung in einem Pflegeheim mit einem schlechteren Drei-Monats-Outcome assoziiert. Die Patienten mit einem exzellenten Drei-Monats-Outcome waren signifikant jünger, seltener weiblich, kamen bei Klinikaufnahme seltener aus dem Pflegeheim und hatten bei Thrombolyse einen signifikant niedrigeren NIHSS-Wert als die Patienten mit schlechterem Befinden nach drei Monaten (s. Tab. 17).

	Gesamtkollektiv n = 572	exzellentes Outcome n = 202	kein exzellentes Outcome n = 370	p-Wert
<b>Alter (Jahre) (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>67 (60-79,3)</b>	<b>79 (72,75-84,3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alter ≥ 75 Jahre (%)</b>	<b>572</b>	<b>35,1</b>	<b>62,4</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>weiblich (%)</b>	<b>572</b>	<b>40,1</b>	<b>54,6</b>	<b>0,001</b>
<b>prästationär im Pflegeheim (%)</b>	<b>572</b>	<b>2,5</b>	<b>17,6</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIHSS ≥ 10 vor Lyse (%)</b>	<b>311</b>	<b>29,7</b>	<b>67,8</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIHSS 4-9 vor Lyse (%)</b>	<b>204</b>	<b>51,5</b>	<b>27,0</b>	
<b>NIHSS 0-3 vor Lyse (%)</b>	<b>57</b>	<b>18,8</b>	<b>5,1</b>	
<b>NIHSS vor Lyse (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>6 (3-13,5)</b>	<b>13,5 (7-19)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 17: Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung sowie das Patientenbefinden vor Lysetherapie bei Patienten mit exzellentem und nicht-exzellente Outcome nach drei Monaten

Patienten mit exzellentem Drei-Monats-Outcome litten signifikant seltener unter einem Hypertonus oder einem Vorhofflimmern, rauchten signifikant häufiger und hatten signifikant häufiger eine Hyperlipoproteinämie.

Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, eines bereits erlittenen Schlaganfalls und eines erhöhten Blutdrucks vor Lyse zeigten lediglich eine Tendenz zu einem statistisch signifikanten Unterschied bzgl. eines ungünstigeren Verlaufes innerhalb der nächsten drei Monate nach Therapie ( $p \leq 0,07$ ).

Ein Diabetes mellitus sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit lagen nicht signifikant unterschiedlich häufig in den Patientengruppen vor.

Während die Glucose- und LDL-Werte bei Thrombolysetherapie in der Patientengruppe mit exzellentem Drei-Monats-Outcome signifikant höher waren, waren die CRP-Werte vor Lyse dieser Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (s. Tab. 18).

	Gesamtkollektiv n = 572	exzellentes Outcome n = 202	kein exzellentes Outcome n = 370	p-Wert
<b>Hypertonus (%)</b>	<b>572</b>	<b>75,7</b>	<b>86,8</b>	<b>0,001</b>
KHK (%)	572	16,3	23,0	0,07
Diabetes mellitus (%)	572	22,3	25,1	0,48
<b>Vorhofflimmern (%)</b>	<b>572</b>	<b>36,1</b>	<b>48,6</b>	<b>0,01</b>
pAVK (%)	569	8,4	5,2	0,15
<b>Hyperlipoproteinämie (%)</b>	<b>555</b>	<b>57,5</b>	<b>42,5</b>	<b>0,001</b>
<b>Nikotinabusus (%)</b>	<b>572</b>	<b>28,2</b>	<b>20,0</b>	<b>0,03</b>
Z.n. Schlaganfall (%)	572	18,8	25,9	0,06
Glucose >180 mg/dl vor Lyse (%)	572	9,4	10,5	0,77
<b>Glucose vor Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>131 (114,25-153,8)</b>	<b>122,5 (107,75-145,3)</b>	<b>0,03</b>
HbA1c 24h nach Lyse (%) (Median) (IQR)	493	5,9 (5,75-6,6)	5,8 (5,4-6,5)	0,74
erhöhter Blutdruck bei Lyse (%)	572	14,9	21,4	0,06
<b>CRP bei Aufnahme (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>569</b>	<b>0,18 (0,07-0,58)</b>	<b>0,63 (0,32-1,62)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Gesamtcholesterin 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	487	198,5 (178-222,5)	174,5 (149,75-194,5)	0,1
<b>LDL 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>507</b>	<b>117,5 (98,5-141,3)</b>	<b>97 (84-128,5)</b>	<b>0,02</b>

Tab. 18: Übersicht über Nebenerkrankungen, Nikotinabusus und Laborparameter bei Patienten mit exzellentem und nicht-exzellente Outcome nach drei Monaten

Die Zeitspanne zwischen Aufnahme im Krankenhaus und Beginn der Thrombolysetherapie war bei den Patienten mit einem mRS von 0-1 nach drei Monaten signifikant kürzer als die der Patienten mit schlechterem Drei-Monats-Outcome.

In der OTT- bzw. LSWTT-Zeit und der Art der Bildgebung gab es hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verglichenen Patientengruppen (s. Tab. 19).

	Gesamtkollektiv n = 572	exzellentes Outcome n = 202	kein exzellentes Outcome n = 370	p-Wert
OTT- bzw. LSWTT-Zeit (min.) (Median) (IQR)	572	112 (83,75-160)	158 (108,25-207,8)	0,24
<b>DTN-Zeit (min.) (Median)</b>	<b>564</b>	<b>40,5 (26,75-59,3)</b>	<b>54,5 (34,5-73)</b>	<b>0,02</b>
MRT als Bildgebung (%)	572	37,6	35,1	0,59

Tab. 19: Übersicht über die Zeitintervalle und die Bildgebung bei Patienten mit exzellentem und nicht-exzellente Outcome nach drei Monaten

Die Patienten mit exzellente Befinden nach drei Monaten unterschieden sich in der Schlaganfallätiologie nach modifizierter TOAST-Klassifikation signifikant von der Kontrollgruppe. Während sie seltener makroangiopathische Schlaganfälle hatten, waren ihre Schlaganfälle häufiger mikroangiopathischer Genese als bei den Patienten der Vergleichsgruppe (s. Tab. 20).

	Gesamtkollektiv n = 570	exzellentes Outcome n = 202	kein exzellentes Outcome n = 368	p-Wert
<b>Makroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>262</b>	<b>40,1</b>	<b>49,2</b>	<b>0,001</b>
<b>kardioembolischer Schlaganfall (%)</b>	<b>230</b>	<b>42,1</b>	<b>39,4</b>	
<b>mikroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>16</b>	<b>6,4</b>	<b>0,8</b>	
<b>Schlaganfall anderer Ätiologie (%)</b>	<b>16</b>	<b>4,4</b>	<b>2,2</b>	
<b>Schlaganfall unklarer Ätiologie (%)</b>	<b>46</b>	<b>7,4</b>	<b>8,4</b>	

Tab. 20: Übersicht über die Schlaganfallätiologie bei Patienten mit exzellente und nicht-exzellente Outcome nach drei Monaten

Weiterhin war das Auftreten einer sICH während der stationären Behandlung mit einem schlechteren Befinden drei Monate nach Lysetherapie assoziiert. Patienten mit einem exzellenten Drei-Monats-Outcome waren davon signifikant seltener betroffen als die Patienten, die nach drei Monaten einen mRS von 2-6 hatten (0% vs. 5,7%,  $p < 0,001$ ).

Die hier mit einem nicht-exzellenten Drei-Monats-Outcome assoziierten Faktoren sind bei signifikant unterschiedlichem Vorliegen zwischen der Ziel- und Kontrollgruppe als Confounder bei der Ergebnisbewertung der Vergleiche unter 3.1.4 zu beachten.

### 3.3.2 Günstiges Outcome nach drei Monaten

257 (44,9%) der 572 nach drei Monaten nachbefragten Patienten zeigten einen mRS von 0-2 und hatten somit ein günstiges Outcome im Verlauf.

Diese Patientengruppe wurde mit den 315 Patienten mit schlechterem Befinden nach drei Monaten (mRS von 3-6) in ihren Eigenschaften, Voraussetzungen bei Thrombolyse und im Auftreten von Komplikationen nach Therapie verglichen.

Hierbei waren mit einem schlechteren Drei-Monats-Outcome nahezu die gleichen Parameter assoziiert wie bereits beim Vergleich der Patienten mit exzellentem und nicht-exzellente Drei-Monats-Outcome.

Die genauen Angaben sind den folgenden Tabellen zu entnehmen.

	Gesamtkollektiv n = 572	günstiges Outcome n = 257	kein günstiges Outcome n = 315	p-Wert
<b>Alter (Jahre) (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>67 (60-79,75)</b>	<b>79,5 (74,25-83,75)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alter <math>\geq</math> 75 Jahre (%)</b>	<b>572</b>	<b>34,2</b>	<b>67,9</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>weiblich (%)</b>	<b>572</b>	<b>40,1</b>	<b>57,1</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>prästationär im Pflegeheim (%)</b>	<b>572</b>	<b>2,7</b>	<b>20,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIHSS <math>\geq</math> 10 vor Lyse (%)</b>	<b>311</b>	<b>31,1</b>	<b>73,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIHSS 4-9 vor Lyse (%)</b>	<b>204</b>	<b>52,5</b>	<b>21,9</b>	
<b>NIHSS 0-3 vor Lyse (%)</b>	<b>57</b>	<b>16,3</b>	<b>4,8</b>	
<b>NIHSS vor Lyse (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>6,5 (3,25-13)</b>	<b>17 (8,25-19)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 21: Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung sowie das Patientenbefinden vor Lysetherapie bei Patienten mit günstigem und nicht-günstigem Outcome nach drei Monaten



	Gesamtkollektiv N = 572	günstiges Outcome n = 257	kein günstiges Outcome n = 315	p-Wert
<b>Hypertonus (%)</b>	<b>572</b>	<b>77,4</b>	<b>87,3</b>	<b>0,002</b>
KHK (%)	572	17,5	23,2	0,1
<b>Hyperlipoproteinämie (%)</b>	<b>555</b>	<b>58,4</b>	<b>39,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes mellitus (%)	572	20,6	27,0	0,08
<b>Vorhofflimmern (%)</b>	<b>572</b>	<b>35,0</b>	<b>51,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
pAVK (%)	569	7,0	5,8	0,61
<b>Nikotinabusus (%)</b>	<b>572</b>	<b>28,8</b>	<b>18,1</b>	<b>0,003</b>
Z.n. Schlaganfall (%)	572	20,2	26,0	0,11
Glucose >180 mg/dl vor Lyse (%)	572	8,9	11,1	0,41
<b>Glucose vor Lyse (mg/dl) (Median (IQR))</b>	<b>572</b>	<b>129 (111,3-146,5)</b>	<b>122,5 (109-160,25)</b>	<b>0,03</b>
HbA1c 24h nach Lyse (%) (Median) (IQR)	493	5,85 (5,425-6,575)	5,85 (5,425-6,575)	0,58
erhöhter Blutdruck bei Lyse (%)	572	17,1	20,6	0,34
<b>CRP bei Aufnahme (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>569</b>	<b>0,19 (0,08-0,55)</b>	<b>0,82 (0,33-2,29)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gesamtcholesterin 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>487</b>	<b>198,5 (178-221,5)</b>	<b>170,5 (150,75-184,5)</b>	<b>0,02</b>
<b>LDL 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>507</b>	<b>117,5 (100-140,25)</b>	<b>94,5 (80-121,25)</b>	<b>0,001</b>

Tab. 22: Übersicht über Nebenerkrankungen, Nikotinabusus und Laborparameter bei Patienten mit günstigem und nicht-günstigem Outcome nach drei Monaten

	Gesamtkollektiv n = 572	günstiges Outcome n = 257	kein günstiges Outcome n = 315	p-Wert
<b>Makroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>262</b>	<b>40,1</b>	<b>50,8</b>	<b>0,001</b>
<b>kardioembolischer Schlaganfall (%)</b>	<b>230</b>	<b>45,1</b>	<b>36,4</b>	
<b>mikroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>16</b>	<b>5,4</b>	<b>0,6-</b>	
<b>Schlaganfall anderer Ätiologie (%)</b>	<b>16</b>	<b>3,1</b>	<b>2,6</b>	
<b>Schlaganfall unklarer Ätiologie (%)</b>	<b>46</b>	<b>6,2</b>	<b>9,6</b>	

Tab. 23: Übersicht über die Schlaganfallätiologie bei Patienten mit günstigem und nicht-günstigem Outcome nach drei Monaten

	Gesamtkollektiv n = 572	günstiges Outcome n = 257	kein günstiges Outcome n = 315	p-Wert
OTT- bzw. LSWTT-Zeit (min.) (Median) (IQR)	572	117,5 (85,5-178,75)	151 (104,75-205,25)	0,08
<b>DTN-Zeit (min.) (Median (IQR))</b>	<b>564</b>	<b>42,5 (26,25-60,75)</b>	<b>53 (35,25-73)</b>	<b>0,01</b>
MRT als Bildgebung (%)	572	38,5	34,0	0,29

Tab. 24: Übersicht über die Zeitintervalle und die Bildgebung bei Patienten mit günstigem und nicht-günstigem Outcome nach drei Monaten

Eine sICH nach Lysetherapie war unter den Patienten, die nach drei Monaten ein günstiges Outcome hatten, signifikant seltener als unter den Patienten mit schlechterem Follow up (0,8% vs. 6%,  $p < 0,001$ ).

Die zwischen Ziel- und Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich vorliegenden Faktoren sind wiederum als Confounder bei der Ergebnisbewertung der Vergleiche unter 3.1.4 zu berücksichtigen.

### 3.3.3 Tod nach drei Monaten

Von den 572 Patienten der Kohorte, deren Zustand drei Monate nach Thrombolysetherapie erhoben wurde, waren 110 Patienten (17,7%) zu diesem Zeitpunkt verstorben.

Die Daten dieser verstorbenen Patienten wurden zur Identifizierung von Einflussgrößen mit der Gruppe der 462 nach drei Monaten noch lebenden Patienten verglichen.

Auch hier waren ähnliche Parameter mit einem schlechteren Drei-Monats-Outcome, bzw. in diesem Fall dem Versterben innerhalb von drei Monaten nach Lysetherapie, assoziiert, wie bereits unter den Punkten 3.3.1 und 3.3.2.

Die nach drei Monaten verstorbenen Patienten waren signifikant älter, häufiger weiblich, hatten einen schwereren Schlaganfall erlitten und kamen bei Klinikaufnahme häufiger aus dem Pflegeheim (s. Tab. 25).

	Gesamtkollektiv n = 572	Tod nach 3 Monaten n = 110	kein Tod nach 3 Monaten n = 462	p-Wert
<b>Alter (Jahre) (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>83 (74,5-85,5)</b>	<b>76 (64-81)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alter ≥ 75 Jahre (%)</b>	<b>572</b>	<b>76,4</b>	<b>47,2</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>weiblich (%)</b>	<b>572</b>	<b>60,9</b>	<b>46,8</b>	<b>0,01</b>
<b>prästationär im Pflegeheim (%)</b>	<b>572</b>	<b>24,5</b>	<b>9,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIHSS ≥ 10 vor Lyse (%)</b>	<b>311</b>	<b>80,9</b>	<b>48,1</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIHSS 4-9 vor Lyse (%)</b>	<b>204</b>	<b>18,2</b>	<b>39,8</b>	
<b>NIHSS 0-3 vor Lyse (%)</b>	<b>57</b>	<b>0,9</b>	<b>12,1</b>	
<b>NIHSS vor Lyse (Median) (IQR)</b>	<b>572</b>	<b>17 (9,5-19,5)</b>	<b>8 (5-15)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 25: Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung sowie das Patientenbefinden vor Lysetherapie bei verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten nach drei Monaten

Zusätzlich zu den Nebenerkrankungen arterieller Hypertonus und Vorhofflimmern lag bei den nach drei Monaten verstorbenen Patienten auch signifikant häufiger eine koronare Herzkrankheit vor als in der Kontrollgruppe.

Ein Nikotinabusus wurde signifikant häufiger unter den Patienten, die drei Monate nach Therapie noch lebten, beobachtet.

Die nach drei Monaten verstorbenen Patienten hatten statistisch signifikant höhere Glucose- und CRP-Werte vor Lysetherapie, während die LDL-Werte in dieser Patientengruppe 24h nach Therapie signifikant niedriger waren und seltener eine Hyperlipoproteinämie vorlag (s. Tab. 26).

	Gesamtkollektiv n = 572	Tod nach 3 Monaten n = 110	kein Tod nach 3 Monaten n = 462	p-Wert
<b>Hypertonus (%)</b>	<b>572</b>	<b>92,7</b>	<b>80,5</b>	<b>0,002</b>
<b>KHK (%)</b>	<b>572</b>	<b>30,0</b>	<b>18,4</b>	<b>0,01</b>
<b>Hyperlipoproteinämie (%)</b>	<b>555</b>	<b>37,3</b>	<b>50,3</b>	<b>0,02</b>
Diabetes mellitus (%)	572	30,0	22,7	0,14
<b>Vorhofflimmern (%)</b>	<b>572</b>	<b>56,4</b>	<b>41,3</b>	<b>0,01</b>
pAVK (%)	569	8,3	5,9	0,38
<b>Nikotinabusus (%)</b>	<b>572</b>	<b>11,8</b>	<b>25,5</b>	<b>0,002</b>
Z.n. Schlaganfall (%)	572	24,5	23,2	0,8
<b>Glucose &gt;180 mg/dl vor Lyse (%)</b>	<b>572</b>	<b>16,4</b>	<b>8,7</b>	<b>0,02</b>
<b>Glucose vor Lyse (mg/dl) (Median (IQR))</b>	<b>572</b>	<b>131 (108-165)</b>	<b>128 (110-144)</b>	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c 24h nach Lyse (%) (Median) (IQR)	493	6,1 (5,45-7,2)	5,8 (5,4-6,4)	0,29
erhöhter Blutdruck bei Lyse (%)	572	21,8	18,4	0,42
<b>CRP bei Aufnahme (mg/dl) (Median (IQR))</b>	<b>569</b>	<b>1,24 (0,45-3,29)</b>	<b>0,28 (0,1-0,64)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Gesamtcholesterin 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)	487	163 (149,5-178)	195 (170-220)	0,08
<b>LDL 24h nach Lyse (mg/dl) (Median) (IQR)</b>	<b>507</b>	<b>93 (86,5-109,5)</b>	<b>117 (96-135)</b>	<b>0,002</b>

Tab. 26: Übersicht über Nebenerkrankungen, Nikotinabusus und Laborparameter bei verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten nach drei Monaten

Auch in der Schlaganfallätiologie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Patienten, die drei Monate nach Lysetherapie verstorben waren, hatten häufiger Schlaganfälle makroangiopathischer und unklarer Genese erlitten, kardioembolische Schlaganfälle hingegen waren in dieser Gruppe seltener.

Die Zeitintervalle bis zum Therapiebeginn (OTT- bzw. LSWTT-Zeit und DTN-Zeit) waren zwischen den nach drei Monaten verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten nicht signifikant unterschiedlich.

Allerdings hatten die nach drei Monaten noch lebenden Patienten signifikant häufiger eine MRT vor Lysetherapie, als die im Verlauf verstorbenen Patienten (s. Tab. 27)

	Gesamtkollektiv n = 572	Tod nach 3 Monaten n = 110	kein Tod nach 3 Monaten n = 462	p-Wert
<b>Makroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>262</b>	<b>54,1</b>	<b>44,0</b>	<b>0,01</b>
<b>kardioembolischer Schlaganfall (%)</b>	<b>230</b>	<b>30,3</b>	<b>42,7</b>	
<b>mikroangiopathischer Schlaganfall (%)</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>3,5</b>	
<b>Schlaganfall anderer Ätiologie (%)</b>	<b>16</b>	<b>1,8</b>	<b>3,0</b>	
<b>Schlaganfall unklarer Ätiologie (%)</b>	<b>46</b>	<b>13,8</b>	<b>6,7</b>	
OTT- bzw. LSWTT-Zeit (min.) (Median) (IQR)	572	175 (129-223,5)	120 (84-180)	1,0
DTN-Zeit (min.) (Median) (IQR)	564	56 (37-81,5)	43 (29-61)	0,94
<b>MRT als Bildgebung (%)</b>	<b>572</b>	<b>27,3</b>	<b>38,1</b>	<b>0,04</b>

Tab. 27: Übersicht über die Schlaganfallätiologie, die Zeitintervalle und die Bildgebung bei verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten nach drei Monaten

Eine sICH während des stationären Aufenthaltes war unter den im Verlauf verstorbenen Patienten signifikant häufiger zu verzeichnen als in der Kontrollgruppe (13,6% vs. 1,3%,  $p < 0,001$ ).

Auch die hier als Risikofaktoren für das Versterben innerhalb von drei Monaten nach Therapie ermittelten Faktoren sind bei Bewertung der Ergebnisse unter 3.1.4 als Confounder zu berücksichtigen, wenn sie signifikant unterschiedlich häufig zwischen der Ziel- und Kontrollgruppe vorliegen.

### 3.4 Regressionsanalysen

Anhand von binär-logistischen Regressionsanalysen sollten unabhängige Prädiktoren für das Auftreten der Komplikationen sICH und Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Lyse, sowie für die Outcome-Parameter exzellentes Outcome, günstiges Outcome und Tod nach drei Monaten ermittelt werden.

Dabei wurden die oben beschriebenen Zusammenhänge der univariaten Analysen hinsichtlich potentieller Störgrößen untersucht.

Adjustiert wurde für Parameter, die in der univariaten Analyse einen p-Wert  $< 0,1$  hatten, nach multivariater Analyse jedoch nicht signifikant waren.

#### 3.4.1 Multivariate Analyse des Zusammenhanges einer symptomatischen intrazerebralen Blutung und möglichen unabhängigen Prädiktoren

In der univariaten Analyse der sICH zeigte die Schlaganfallätiologie nach modifizierter TOAST-Klassifikation mit  $p < 0,1$  einen Trend zu einem statistisch signifikanten Unterschied.

Entsprechend wurde die Schlaganfallätiologie als unabhängige Variable in der binär-logistischen Regressionsanalyse für die abhängige Variable sICH nach Thrombolyse untersucht.

Außerdem wurde die Variable „unklares/ verlängertes Zeitfenster“ aufgrund der Bedeutung für die Fragestellung in das Modell gezwungen.

Während die MRT-basierte Lysetherapie bei unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten einer sICH steht, zeigt der mikroangiopathische Schlaganfall eine negative Assoziation mit einer sICH im Vergleich zur Referenz (makroangiopathischer Schlaganfall) (s. Tab. 28).

	p-Wert	OR	CI 95%
Unklares/verlängertes Zeitfenster	0,998	0,00	[0-∞]
TOAST (makroangiopathisch)	0,18	Referenz	
TOAST (1) (kardioembolisch)		0,33	[0,11-1,01]
<b>TOAST (2) (mikroangiopathisch)</b>		0,22	<b>[0,06-0,74]</b>
TOAST (3) (andere Ätiologie)		0,00	[0-∞]
TOAST (4) (unklare Ätiologie)		0,00	[0-∞]

Tab. 28: Logistische Regressionsanalyse für unabhängige Prädiktoren bzgl. des Auftretens einer sICH

### **3.4.2 Multivariate Analyse des Zusammenhanges des Versterbens innerhalb von sieben Tagen nach Lyse und möglichen unabhängigen Prädiktoren**

Um den Zusammenhang zwischen einem frühen Versterben und möglichen Prädiktoren aus der univariaten Analyse zu untersuchen, erfolgte auch hier eine binär-logistische Regression. Dabei wurden die Variablen im „Backward-Selection-Verfahren“ eliminiert.

Berücksichtigt wurden Variablen, die aus der univariaten Analyse (3.2.2) mit einem p-Wert  $< 0,1$  hervorgingen: NIHSS-Wert, erhöhte Glucose- und CRP-Werte vor Lyse, Schlaganfallätiologie nach modifizierter TOAST-Klassifikation, MRT als Bildgebung, Hypertonus sowie die Komplikation sICH. Die Variable „unklares bzw. erweitertes Zeitfenster zwischen Schlaganfallereignis und Lysetherapie“ wurde auch hier in das Modell gezwungen.

Ein hoher NIHSS-Wert, die Schlaganfallätiologie und das Auftreten einer sICH nach Lyse zeigten wie bereits in der univariaten Analyse auch nach Adjustierung in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf ein frühes Versterben nach Therapie. Sie sind somit als unabhängige Prädiktoren für ein Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Lyse zu werten.

Der signifikante Einfluss der Schlaganfallätiologie ergibt sich durch die Kategorie "Schlaganfall unklarer Ätiologie", in der auch Patienten mit konkurrierender Ätiologie oder inkompletter Ätiologie enthalten sind.

Während die MRT als Bildgebung ihren in der univariaten Analyse ermittelten protektiven Einfluss auf ein frühes Versterben in der multivariaten Analyse verliert, zeigen erhöhte Glucosewerte vor Lyse auch nach logistischer Regression weiterhin einen deutlichen Trend zu einem statistisch signifikanten Unterschied bzgl. des Versterbens innerhalb der ersten posttherapeutischen Woche.

Das unklare bzw. verlängerte Zeitfenster ist nicht mit dem Versterben innerhalb von sieben Tagen assoziiert (s. Tab. 29).

Adjustiert wurde für erhöhte CRP-Werte vor Thrombolyse, MRT als Bildgebung und arteriellen Hypertonus.

	p-Wert	OR	CI 95%
<b>NIHSS vor Lyse</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,21</b>	<b>[1,12-1,31]</b>
<b>sICH</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>20,56</b>	<b>[5,88-71,82]</b>
TOAST (makroangiopathisch)	<b>0,01</b>	Referenz	
TOAST (1) (kardioembolisch)		0,39	[0,12-1,24]
TOAST (2) (mikroangiopathisch)		0,00	[0-∞]
TOAST (3) (andere Ätiologie)		1,74	[0,17-17,91]
<b>TOAST (4) (unklare Ätiologie)</b>		<b>4,54</b>	<b>[1,56-13,20]</b>
Glucose > 180mg/dl vor Lyse	0,05	2,82	[1-7,99]
Unklares/verlängertes Zeitfenster	0,998	0,00	[0-∞]

Tab. 29: Logistische Regressionsanalyse für unabhängige Prädiktoren bzgl. des Versterbens innerhalb von sieben Tagen nach Lyse

### 3.4.3 Multivariate Analyse des Zusammenhanges des Versterbens innerhalb von drei Monaten nach Therapie und möglichen unabhängigen Prädiktoren

Weiterhin sollten Prädiktoren für ein Versterben innerhalb von drei Monaten nach Thrombolyse ermittelt werden. Dabei wurde in der binär-logistischen Regressionsanalyse ebenfalls im „Backward-Selection-Verfahren“ modelliert. Auch hier wurden die Variablen, die in der univariaten Analyse (3.3.3) einen p-Wert < 0,1 zeigten, berücksichtigt und die Variable „unklares/ verlängertes Zeitfenster“ in das Modell gezwungen.

Ein hohes Alter, ein hoher NIHSS-Wert vor Lyse und die koronare Herzkrankheit konnten als statistisch signifikante Prädiktoren für das Versterben im Verlauf nach Therapie identifiziert werden. Außerdem nehmen das Auftreten einer sICH und erhöhte CRP-Werte vor Lyse wie bereits in der univariaten Analyse weiterhin signifikanten Einfluss auf das Versterben innerhalb von drei Monaten nach Therapie (s. Tab. 30).

Die MRT-basierte Thrombolyse bei unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster zwischen Schlaganfallereignis und Beginn der Therapie zeigte nach binär-logistischer Regression eine Tendenz, positiven Einfluss auf den Verlauf, im Sinne des Überlebens von drei Monaten nach Therapie, zu nehmen. (s. Tab. 30).

Für das weibliche Geschlecht, die prästationäre Versorgung im Pflegeheim, erhöhte Glucose-Werte vor Lyse, erhöhte LDL- und Gesamtcholesterin-Werte 24h nach Lyse, die Schlaganfallätiologie, die MRT als Bildgebung, Hypertonus, Vorhofflimmern, Nikotinabusus und Hyperlipoproteinämie wurde adjustiert.



	p-Wert	OR	CI 95%
<b>Alter</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,13</b>	<b>[1,08-1,18]</b>
<b>NIHSS vor Lyse</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,13</b>	<b>[1,10-1,23]</b>
<b>sICH</b>	<b>0,04</b>	<b>5,34</b>	<b>[1,08-26,38]</b>
<b>erhöhtes CRP bei Aufnahme</b>	<b>0,01</b>	<b>1,14</b>	<b>[1,03-1,25]</b>
<b>KHK</b>	<b>0,01</b>	<b>2,74</b>	<b>[1,30-5,78]</b>
Unklares/verlängertes Zeitfenster	0,07	0,14	[0,02-1,14]

Tab. 30: Logistische Regressionsanalyse für unabhängige Prädiktoren bzgl. des Todes nach drei Monaten

### **3.4.4 Multivariate Analyse des Zusammenhanges eines exzellenten Outcomes nach drei Monaten und möglichen unabhängigen Prädiktoren**

Auch hier wurden in die binär-logistische Regressionsanalyse die Variablen eingeschlossen, welche in der univariaten Analyse einen p-Wert  $< 0,1$  zeigten und die Variable „unklares/verlängertes Zeitfenster“ in das Modell gezwungen.

Erneut wurde im „Backward-Selection-Verfahren“ eliminiert.

Als unabhängige Prädiktoren im Zusammenhang mit einem exzellenten Outcome (mRS 0-1) nach drei Monaten stellten sich in der Regressionsanalyse ein niedriges Alter und ein niedriger NIHSS-Wert vor Lysetherapie heraus.

Außerdem erwiesen sich die prästationäre Versorgung im Pflegeheim und der Zustand nach einem bereits zuvor erlittenen Schlaganfall als signifikant negative Einflussgrößen bzgl. eines exzellenten Outcomes drei Monaten nach Therapie. Ein erhöhter Blutdruck vor Lyse zeigte nach multivariater Analyse weiterhin einen deutlichen Trend zu einem statistisch signifikanten Unterschied bzgl. des nicht-Erreichens eines exzellenten Outcomes.

Alle weiteren in der univariaten Analyse als signifikant ermittelte Einflussfaktoren auf ein exzellentes Outcome nach drei Monaten verloren während der Modellierung ihren statistisch signifikanten Unterschied, während das unklare bzw. verlängerte Zeitfenster bis zur Thrombolyse weiterhin in keinem Zusammenhang mit einem exzellenten Drei-Monats-Outcome steht (s. Tab. 31).

Adjustiert wurde für erhöhte Glucose- und CRP-Werte bei Aufnahme, erhöhte LDL-Werte 24h nach Lyse, die Schlaganfallätiologie, die sICH, die Nebenerkrankungen Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, KHK, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern, das weibliche Geschlecht, den Nikotinabusus und die OTT- bzw. LSWTT-Zeit.

	p-Wert	OR	CI 95%
<b>Alter</b>	<b>0,001</b>	<b>0,97</b>	<b>[0,95-0,99]</b>
<b>NIHSS vor Lyse</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,88</b>	<b>[0,85-0,92]</b>
<b>Prästationär im Pflegeheim</b>	<b>0,001</b>	<b>0,12</b>	<b>[0,04-0,43]</b>
<b>erhöhter Blutdruck bei Lyse</b>	<b>0,05</b>	<b>0,56</b>	<b>[0,32-1,01]</b>
<b>Z.n. Schlaganfall</b>	<b>0,01</b>	<b>0,48</b>	<b>[0,28-0,83]</b>
Unklares/verlängertes Zeitfenster	0,7	1,75	[0,11-28,79]

Tab. 31: Logistische Regressionsanalyse für unabhängige Prädiktoren bzgl. eines exzellenten Outcomes nach drei Monaten

### **3.4.5 Multivariate Analyse des Zusammenhanges eines günstigen Outcomes nach drei Monaten und möglichen unabhängigen Prädiktoren**

In einer letzten binär-logistischen Regressionsanalyse sollte der Zusammenhang zwischen möglichen unabhängigen Prädiktoren und einem günstigen Outcome (mRS 0-2) nach drei Monaten untersucht werden. Es wurde wiederum im „Backward-Selection-Verfahren“ modelliert und die aus der univariaten Analyse mit einem p-Wert < 0,1 hervorgehenden Parameter als unabhängige Variablen berücksichtigt. Die Variable „unklares/verlängertes Zeitfenster“ wurde auch hier ins Modell gezwungen.

Wie bereits beim exzellenten Outcome erwiesen sich auch hier die Parameter hohes Alter, hoher NIHSS-Wert vor Lyse und die prästationäre Versorgung im Pflegeheim als unabhängige Prädiktoren für ein ungünstiges Follow up drei Monate nach Therapie.

Zusätzlich nahmen hier nach multivariater Analyse erhöhte CRP-Werte bei Aufnahme einen signifikant negativen Einfluss auf ein günstiges Drei-Monats-Outcome.

Eine Hyperlipoproteinämie hingegen behält auch nach logistischer Regressionsanalyse einen signifikant positiven Einfluss auf einen mRS von 0-2 nach drei Monaten.

Der Diabetes mellitus zeigte lediglich eine Tendenz zu einem statistisch signifikanten Unterschied bzgl. eines ungünstigen Follow ups. Die MRT-basierte Lyse bei unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster stand auch hier in keinem Zusammenhang mit einem günstigen Outcome nach drei Monaten (s. Tab. 32).

Für erhöhte Glucose-Werte vor Lyse, die Schlaganfallätiologie, die sICH, die MRT als Bildgebung erhöhte LDL- und Gesamtcholesterin-Werte 24h nach Lyse, die Nebenerkrankungen KHK, Hypertonus und Vorhofflimmern, den Nikotinabusus, das weibliche Geschlecht und die OTT- bzw. LSWTT-Zeit wurde adjustiert.

	p-Wert	OR	CI 95%
<b>Alter</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,95</b>	<b>[0,93-0,97]</b>
<b>NIHSS vor Lyse</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,87</b>	<b>[0,83-0,91]</b>
<b>Prästationär im Pflegeheim</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,15</b>	<b>[0,05-0,42]</b>
<b>erhöhtes CRP bei Aufnahme</b>	<b>0,02</b>	<b>0,80</b>	<b>[0,66-0,97]</b>
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	<b>0,04</b>	<b>1,67</b>	<b>[1,02-2,72]</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>0,06</b>	<b>0,58</b>	<b>[0,33-1,02]</b>
Unklares/verlängertes Zeitfenster	1,0	1,0	[0,28-3,59]

Tab. 32: Logistische Regressionsanalyse für unabhängige Prädiktoren bzgl. eines günstigen Outcomes nach drei Monaten

## **4. Diskussion**

### **4.1 Ergebnisbewertung dieser Untersuchung**

#### **4.1.1 Einfluss der MRT-basierten Lyse auf die Outcomeparameter**

Die Ergebnisse dieser krankenhausbasierten Kohorte legen nahe, dass bestimmte Patienten mit ischämischem Schlaganfall trotz unklaren oder länger als 4,5h zurückliegenden Zeitpunktes des Symptombeginns sicher thrombolysiert werden können. Das Vorliegen einer positiven DWI bei negativer FLAIR in der MRT bietet also eine Möglichkeit, den Ereigniszeitpunkt von Patienten mit unklarem Symptombeginn ausreichend genau festzulegen und das Risiko für Komplikationen wie eine sICH ausreichend sicher abzuschätzen.

Somit können Patienten identifiziert werden, deren Schlaganfall sich höchstwahrscheinlich innerhalb der letzten 4,5-6h vor Bildgebung ereignete <sup>65,72,79</sup> und die theoretisch von einer Lysetherapie profitieren könnten.

Um die Sicherheit der Lysetherapie nach Indikationsstellung durch die multimodale MRT zu beurteilen, wurde das Auftreten von Komplikationen nach Therapie untersucht. Weder im Auftreten einer sICH noch im Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der MRT-basiert lysierten Patienten mit der Patientengruppe, die bei klarem Zeitfensters von < 4,5h lysiert wurde.

Viel mehr ergab die Untersuchung, dass unter den 23 Patienten, die eine off-label Lysetherapie auf Basis einer positiven DWI bei negativer FLAIR erhielten, weder jemand eine sICH nach Therapie erlitt noch innerhalb von sieben Tagen nach Therapie verstarb.

Auch im Drei-Monats-Outcome unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant voneinander. D.h. ein guter bis sehr guter Gesundheitszustand der Patienten wurde in den beiden Gruppen vergleichbar häufig beobachtet und es verstarben vergleichbar viele Patienten in den beiden Gruppen innerhalb von drei Monaten nach Therapie.

Die MRT-basierte Lyse bei unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster (Zielgröße dieser Untersuchung) stand nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen nach Therapie oder einem schlechterem Follow up nach drei Monaten.

#### **4.1.2 Einfluss längerer Zeitintervalle bis zum Lysebeginn auf die Outcomeparameter**

Bei den Patienten mit unbekanntem oder länger als 4,5h zurückliegendem Ereigniszeitpunkt waren die OTT- bzw. LSWTT-Zeiten und DNT-Zeiten signifikant länger als in der Vergleichsgruppe.

Trotz dieser signifikant längeren Zeitintervalle der MRT-basiert lysierten Patienten zeigten sie vergleichbar gute Therapieerfolge wie die evidenzbasiert lysierten Patienten der Kontrollgruppe. Bei Patienten der Zielgruppe traten weder häufiger Komplikationen nach Lyse auf, noch war ihr Drei-Monats-Outcome signifikant schlechter.

Längere Zeitintervalle, insbesondere längere OTT- bzw. LSWTT-Zeiten, zeigten sich sowohl in den univariaten (3.2, 3.3) also auch in den multivariaten Analysen (3.4) zur Untersuchung auf Faktoren, die mit dem Auftreten von Komplikationen oder einem schlechteren Drei-Monats-Outcome assoziiert sind, als nicht-signifikant.

Diese Ergebnisse sind jedoch nur bedingt aussagekräftig, da die in diesem Register verwendete onset-to-treatment-Zeit der Patienten mit unklarem Symptombeginn lediglich die last-seen-well-to-treatment-Zeit ist und beschreibt, wie lange der Patient nicht gesund gesehen wurde, d.h. wie lang die maximal mögliche Zeitspanne zwischen Schlaganfall und Lysestart sein könnte.

Die angegebenen Zeitintervalle bis zum Lysestart sind für die Patienten der Zielgruppe wahrscheinlich oftmals deutlich länger als die eigentliche Dauer zwischen Ereigniszeitpunkt und Therapiebeginn.

Die Tatsache, dass die Patienten mit unbekanntem Ereigniszeitpunkt eine DWI-Störung bei negativer FLAIR aufwiesen, spricht viel mehr dafür, dass die wirkliche Zeitspanne zwischen Ereignis und Therapiebeginn wahrscheinlich  $< 4,5$  bzw.  $< 6$ h ist<sup>41,65,79</sup>.

Nur bei zwei der 23 Patienten der Zielgruppe handelte es sich um eine OTT-Zeit von sicher  $> 4,5$ h.

Insbesondere bei Patienten, die mit Symptomen erwacht sind (N=12), ist darüber hinaus aufgrund eines zirkadianen Rhythmus mit häufigerem Auftreten von Schlaganfällen in den frühen Morgenstunden bzw. zwischen 6.00 und 12.00 Uhr<sup>35,36,50</sup> wahrscheinlicher, dass der Ereigniszeitpunkt nur eine relativ kurze Zeit zurückliegt und der Schlaganfall nicht bereits nach dem Einschlafen erfolgte.

In der aktuellen Literatur werden längere Zeitspannen bis zum Beginn einer Lysetherapie oftmals als Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen einerseits und ein schlechteres Outcome nach drei Monaten andererseits diskutiert<sup>10,13,14,17</sup>.

Ein solcher Zusammenhang kann anhand der vorliegenden Daten und Ergebnisse nicht ausreichend untersucht werden, da die korrekte OTT-Zeit von 21 der 23 Patienten der Zielgruppe unbekannt ist.

Von einer Subgruppenanalyse der Patienten mit sicher größerem Zeitfenster als 4,5h wurde abgesehen, da aufgrund der kleinen Fallzahl (N=2) keine aussagekräftigen Ergebnisse zu erwarten wären. Es bleibt also unklar, ob bei diesen beiden Patienten eine negative Assoziation zwischen längerer OTT-Zeit und dem Auftreten von Komplikationen bzw. einem schlechterem Follow up drei Monate nach Therapie besteht.

Die door-to-needle-Zeit, welche in beiden verglichenen Patientengruppen der wirklichen Zeitspanne zwischen Klinikaufnahme und Lysestart entspricht, ist dadurch in der Zielgruppe länger, da alle diese Patienten eine Schlaganfall-MRT vor Lyse bekamen. Diese dauert in ihrer Durchführung länger als eine CT <sup>91</sup>. In der Kontrollgruppe erhielten signifikant weniger Patienten eine MRT, da die CT zur Sicherung der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls bei klarem Zeitfenster von < 4,5h nach wie vor als Goldstandard anzusehen ist <sup>51</sup>.

Im Median ist die DTN-Zeit bei den MRT-basiert lysierten Patienten jedoch nur acht Minuten länger als in der Vergleichsgruppe, so dass diese nur geringfügige, wenn auch signifikante, Zeitverzögerung bis zur Therapie nicht zu signifikant mehr Komplikationen oder schlechteren Drei-Monats-Outcomes führte.

#### **4.1.3 Einflussnehmende Faktoren auf die fünf Outcomeparameter**

Für das Register wurden neben den univariaten auch multivariate Analysen zur Beurteilung der Therapiesicherheit und –effektivität durchgeführt.

Der Schlaganfall mikroangiopathischer Genese ging hier signifikant seltener mit dem Auftreten einer sICH nach Therapie einher als die Referenz 'makroangiopathischer Schlaganfall'.

Für ein Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Therapie ergaben sich nach logistischer Regression folgende unabhängige Prädiktoren:

- Schlaganfallschweregrad (NIHSS)
- Schlaganfallätiologie (v.a. die unklare Ätiologie)
- Symptomatische intrazerebrale Blutung nach Therapie

In den multivariaten Analysen für die drei Follow-up-Parameter (3.4.3-3.4.5) zeigten sich übereinstimmend folgende Parameter als einflussnehmende Faktoren:

- Alter
- Schlaganfallschweregrad (NIHSS)

D.h. ältere und schwerer betroffene Patienten erreichen mit geringerer Wahrscheinlichkeit ein exzellentes oder günstiges Drei-Monats-Outcome und versterben wahrscheinlicher innerhalb von drei Monaten nach Therapie.

Ein solcher Zusammenhang wird ebenfalls in der Literatur beschrieben <sup>16,92-94</sup>.

Grube et al. <sup>94</sup> zeigte in einer großen multizentrischen Studie in Berlin mit 2349 Patienten (2010-2012) nach multivariater Analyse eine Assoziation zwischen einem höheren Alter und einem schlechteren Drei-Monats-Outcome ( $p < 0,005$ , Alter 75-84 Jahre: OR 2,86, CI 95% 1,74-4,69, Alter  $\geq 85$  Jahre: OR 4,4, CI 95% 2,25-7,69) sowie eine Assoziation zwischen einem höheren Schlaganfallschweregrad und einem schlechteren Drei-Monats-Outcome ( $p < 0,005$ , NIHSS 5-15 Punkte: OR 3,41, CI 95% 2,43-4,79, NIHSS 16-25 Punkte: OR 6,55, CI 95% 3,54-12,12, NIHSS  $>25$  Punkte: OR 4,38, CI 95% 0,28-68,70). Definiert war ein schlechtes Outcome als Versterben innerhalb von drei Monaten nach Lysetherapie oder Versorgung in einer Einrichtung aufgrund einer deutlichen Abhängigkeit im alltäglichen Leben.

Eine monozentrische Studie mit 878 Patienten von Strbian et al. <sup>16</sup> aus Helsinki (2003-2008) machte nach logistischer Regressionsanalyse eine negative Assoziation eines höheren Schlaganfallschweregrades mit einem günstigen Follow up nach drei Monaten deutlich ( $p < 0,0001$ , OR 0,83, CI 95% 0,78-0,85). Gleiches galt für ein höheres Alter im Zusammenhang mit einem günstigen Drei-Monats-Outcome ( $p < 0,0001$ , OR 0,96, CI 95% 0,94-0,97). Ein günstiges Follow up war hier als mRS 0-2 drei Monate nach Therapie definiert. Die Assoziation von „höherem Alter“ und „höherem Schlaganfallschweregrad“ mit einem schlechterem Outcome ist in der Literatur also gut etabliert.

Obwohl die Gruppe der Patienten mit unbekanntem oder länger zurückliegendem Ereigniszeitpunkt signifikant älter war, ergab sich für sie kein signifikant schlechteres Follow up. Dezentale Einflüsse eines höheren Alters, welches sich hier und auch in der Literatur als stärkster einflussnehmender Faktor auf das Drei-Monats-Outcome bzw. unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Befinden im Verlauf zeigt, sind denkbar. Es könnte also ein Zusammenhang zwischen dem signifikant höheren Alter der Patienten der Zielgruppe (87%  $> 75$  Jahre vs. 51%  $> 75$  Jahre in der Kontrollgruppe) und dem prozentual selteneren Erreichen eines mRS  $\leq 2$  nach drei Monaten bestehen, so dass ein Selektionsbias anzunehmen wäre.

Außerdem hatten die Patienten der Zielgruppe im Median einen NIHSS-Wert von 16 bei Lyse, während dieser in der Gruppe der Zeitfenster-basiert lysierten Patienten mit 10 Punkten geringer war. Einflüsse hierdurch sind ebenfalls denkbar.

Alternativ könnte angenommen werden, dass die Lysetherapie auf Basis einer DWI-Störung bei negativer FLAIR bei ischämischem Schlaganfall und unbekannter bzw. längerer OTT-Zeit weniger effektiv ist, so dass die Patienten der Zielgruppe deshalb prozentual seltener ein exzellentes oder günstiges Drei-Monats-Outcome im Vergleich zur Gruppe der Zeitfenster-basiert therapierten Patienten erreichten.

Die anderen als unabhängige Prädiktoren für ein nicht-Erreichen eines exzellenten Outcomes ermittelten Faktoren (prästationäre Versorgung im Pflegeheim, erhöhte Blutdruckwerte bei Lyse und ein bereits zuvor erlittener Schlaganfall) waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Ziel- und der Kontrollgruppe verteilt. Entsprechend ergab sich durch diese Parameter auch kein unterschiedlich starker Einfluss auf das Drei-Monats-Outcome zwischen den verglichenen Patientengruppen. Hierzu passen die nicht signifikant unterschiedlichen Follow ups.

Gleiches gilt für die weiteren unabhängigen Prädiktoren für ein nicht-Erreichen eines günstigen Outcomes und das Versterben innerhalb von drei Monaten nach Therapie. Auch hier zeigte sich kein signifikant unterschiedliches Vorliegen dieser Faktoren zwischen den Patientengruppen, so dass kein störender Einfluss in der Ergebnisbewertung berücksichtigt werden muss.

In der logistischen Regressionsanalyse für das Versterben innerhalb von drei Monaten nach Therapie stellte sich das unklare bzw. verlängerte Zeitfenster als fast signifikant im Zusammenhang mit einem selteneren Tod in den ersten Monaten nach Behandlung heraus. Es war also nahezu protektiv gegenüber dem Versterben im Verlauf. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die strenge Patientenauswahl bei Indikationsstellung zur Lysetherapie auf Basis einer positiven DWI bei negativer FLAIR erklären, da alle Patienten mit unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster auf Grundlage dieser Kriterien lysiert wurden.

Abgesehen davon zeigte sich die Zielgröße „Lysetherapie auf Basis einer positiven DWI bei negativer FLAIR bei unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster“ durchweg einheitlich in keiner der fünf multivariaten Analysen als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen oder für ein schlechteres Drei-Monats-Outcome.

Die zwischen den verglichenen Patientengruppen signifikant unterschiedlich vorliegenden Parameter Vorhofflimmern und Nikotinabusus wurden in keiner der logistischen



Regressionsanalysen signifikant und stellten somit keine unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von Komplikationen oder für ein schlechteres Follow up dar.

Dementsprechend ist aus dem signifikant unterschiedlichen Vorliegen dieser Parameter zwischen den Gruppen kein störender Einfluss, der in der Ergebnissbewertung berücksichtigt werden müsste, anzunehmen.

#### **4.1.4 Sicherheit und Effektivität der MRT-basierten Thrombolyse in dieser Untersuchung**

Da insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von Komplikationen nach Therapie zwischen den verglichenen Patientengruppen ermittelt wurden, können MRT-Kriterien, wie das Vorliegen einer DWI-Störung ohne Demarkierungen in der FLAIR, für die Indikationsstellung zur Lysetherapie bei unklarem oder länger zurückliegendem Ereigniszeitpunkt als wahrscheinlich sicher bezeichnet werden.

Ebenfalls kann die MRT-basierte Lysetherapie als vergleichbar effektiv wie die Zeitfenster-basierte Lysetherapie bewertet werden. In der damit behandelten Zielgruppe überlebten vergleichbar viele Patienten die anschließenden drei Monate nach Therapie und es hatten nicht signifikant weniger Patienten ein exzellentes oder günstiges Outcome nach 90 Tagen.

Insgesamt ist folglich davon auszugehen, dass die Patientenselektion anhand einer positiven DWI bei negativer FLAIR so genau ist, dass selbst unter Patienten mit vermehrt vorliegenden Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen oder einen schlechteren Verlauf nach Thrombolyse (wie z.B. ein höheres Alter) diejenigen Patienten identifiziert werden, die von einer solchen Therapie profitieren und sicher damit behandelt werden können.

Die Risiken für das Auftreten von Komplikationen nach Lysetherapie und einen auch dadurch bedingt schlechteren Verlauf, die von einem eventuell verlängerten bzw. unklaren Zeitfenster zwischen Schlaganfallereignis und Therapiebeginn ausgehen, können demzufolge durch die Genauigkeit der Patientenselektion durch eine MRT ausreichend reduziert werden.

## **4.2 Ergebnisvergleich mit bisherigen Studien**

### **4.2.1 Grundeigenschaften und Patientenvoraussetzungen bei Thrombolyse**

Die Patienten der verglichenen Gruppen dieses Registers sind im Median 79,5 Jahre bzw. 78 Jahre alt und somit im Vergleich zu vorherigen Studien älter<sup>10,13,16,59</sup>.

Das Alter in den Studien von Hacke et al. (2004) und Strbian et al. (2010) lag im Median bei 68 bzw. 70,5 Jahren<sup>13,16</sup>. Das mittlere Alter bei Cho et al. (2008) und Shobha et al. (2011) lag in den Vergleichsgruppen bei 67 und 65 Jahren bzw. jeweils bei 70 Jahren<sup>10,59</sup>.

Der mediane NIHSS-Wert von 16 Punkten der Zielgruppe ist höher als in anderen Studien, während der der Kontrollgruppe mit 10 Punkten in etwa vergleichbar ist<sup>13,16,83,95</sup>.

Diese aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen und ein schlechteres Drei-Monats-Outcome lagen somit in dieser Kohorte in gleichem Ausmaß bzw. sogar etwas verstärkt im Vergleich zu anderen Untersuchungen vor.

Die mediane onset-to-treatment-Zeit der innerhalb von 4,5h lysierten Patienten betrug 125 Minuten. Ein Vergleich mit anderen Untersuchungen ist schwierig, da nur in wenigen Studien Patienten ebenfalls innerhalb eines Zeitfensters von 0-270 Minuten lysiert wurden. Meist wurden entweder nur Patienten bis drei Stunde nach Symptombeginn eingeschlossen, oder aber es wurde speziell ein erweitertes (z.B. 3-4,5h, 3-6h, o.ä.) oder unklares Zeitfenster untersucht. Dementsprechend sind die onset-to-treatment-Zeiten in anderen Studien jeweils entsprechend kürzer oder länger.

Die OTT-Zeit der Zielgruppe, bzw. die für die meisten Patienten dieser Gruppe angegebene Dauer zwischen Therapiebeginn und dem Zeitpunkt, zu dem der Patient zuletzt gesund gesehen wurde, war mit 726,5 Minuten hingegen länger als z.B. in der Studie von Barreto et al., in der sie 642 Minuten betrug<sup>46</sup>.

### **4.2.2 Komplikationen nach Thrombolyse**

In der Gruppe der MRT-basiert lysierten Patienten mit unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster bis zum Therapiebeginn trat keine sICH auf. Im Vergleich zu anderen bisher veröffentlichten Studien zur Lysetherapie bei Schlaganfallpatienten mit unbekanntem Ereigniszeitpunkt ist diese Blutungsrate von 0% geringer bis identisch<sup>46,52,59</sup>.

Die Blutungsraten beider Patientengruppen dieser Kohorte (0 % vs. 3,8%) sind insgesamt vergleichbar mit denen in anderen Studien zur Lysetherapie mit rt-PA generell, unabhängig vom Zeitfenster bis Therapiebeginn<sup>8,76,83,95-100</sup>.

In der multizentrischen ECASS III-Studie (2003-2007) zeigten beispielsweise 2,4% der 418 lysierten Patienten bzw. 0,2% der 403 mit Placebo behandelten Patienten eine sICH. In der ECASS III-Studie wurde jegliche in der Bildgebung nachgewiesene Blutung mit einhergehender Verschlechterung im NIHSS-Score von  $\geq 4$  Punkten als "symptomatisch" definiert. Die Behandlung erfolgte in einem Zeitfenster zwischen 3-4,5h nach Schlaganfallereignis <sup>8</sup>.

Wahlgren et al. untersuchten 2002-2006 in der SITS-MOST-Studie 6483 Patienten an 285 Zentren in 14 europäischen Ländern in einem Zeitfenster von 3h nach ischämischem Schlaganfall. Hier wurde eine sICH nach Lysetherapie (definiert nach SITS-MOST-Kriterien) bei 1,7% der Patienten beobachtet <sup>83</sup>.

Eine kleinere monozentrische Studie aus Köln von Sobesky et al. zeigte bei 4% der 450 Schlaganfallpatienten, die zwischen 1996 und 2005 in einem 3h-Zeifenster mit rt-PA lysiert wurden, eine sICH nach ECASS-Kriterien <sup>99</sup>.

Die aktuelle Literatur beschreibt eine Korrelation zwischen einem höheren Alter <sup>13,86</sup>, einem höheren Schlaganfallschweregrad <sup>12,86</sup>, erhöhten Glucose-Werten bei Lyse <sup>86,97</sup> und einer verlängerten onset-to-treatment-Zeit <sup>10,97</sup> mit dem Auftreten einer sICH nach Lyse. In dieser Untersuchung hingegen konnten überraschenderweise keine Risikofaktoren für eine solche Komplikation nach Therapie identifiziert werden.

Während in anderen Studien diese Parameter teilweise ebenfalls nicht als Risikofaktoren für eine sICH nach Thrombolyse ermittelt wurden <sup>13,92,101</sup>, gäbe es verschiedene mögliche Erklärungsansätze, weshalb genannte Zusammenhänge in diesem Register nicht beobachtet wurden.

Aufgrund von mehreren gängigen Definitionskriterien einer sICH (nach NINDS, ECASS und SITS-MOST <sup>76,83,96</sup>) und der möglichen Differenzierung zwischen einzelnen Blutungsformen (symptomatisch, asymptomatisch, jegliche Blutung, etc.) ist der Vergleich verschiedener Studien bzgl. der Blutungsrate erschwert.

Dadurch bedingt könnten sich außerdem Unterschiede in ermittelten unabhängigen Prädiktoren für eine sICH ergeben.

Weshalb die teilweise sehr lange OTT- bzw. LSWTT-Zeit der Patienten mit unbekanntem bzw. länger zurückliegendem Symptombeginn wahrscheinlich nicht als Risikofaktor für eine sICH identifiziert wurde, wurde bereits oben diskutiert.

Zusätzlich ist denkbar, dass die Anzahl der insgesamt aufgetretenen symptomatischen intrazerebralen Blutungen zu klein ist, um statistisch eine Assoziation mit unabhängigen Variablen nachzuweisen, so dass von einem Fehler zweiter Ordnung zu sprechen wäre.

Dies würde ebenfalls erklären, warum ein hohes Alter und ein hoher NIHSS-Wert vor Lysetherapie nicht als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden konnten

Während die Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten einer sICH aufgrund der wenigen von dieser Komplikation betroffenen Patienten hier also nur eingeschränkt möglich ist, kann die hier beschriebene Häufigkeit der sICH nach Thrombolyse insgesamt jedoch als relativ gering angesehen werden.

Entsprechend kann von einer guten bzw. sicheren Patientenselektion zur Lysetherapie durch die multimodale Bildgebung, v.a. bei den Patienten mit unklarem bzw. verlängertem Zeitfenster ausgegangen werden.

Das 7-Tage-Mortalität nach Therapie wurde nur in wenigen anderen Studien untersucht. In der ECASS III-Studie verstarben z.B. innerhalb von sieben Tagen 2,9% der lysierten Patienten<sup>8</sup>, während in dieser Kohorte 0% der Patienten mit unklarem bzw. > 4,5h zurückliegendem Symptombeginn und 6,4% der Zeitfenster-basiert lysierten Patienten in diesem Zeitraum verstarben.

Im Vergleich zu den Studien von Bateman et al.<sup>87</sup> (11,4%) und Heuschmann et al.<sup>102</sup> (10%), in denen die Sterberate während des stationären Aufenthaltes untersucht wurde, wurde ein selteneres frühes Versterben beobachtet.

In einigen Untersuchungen zum Versterben innerhalb von 30 Tagen nach Thrombolyse verstarben ca. 13% der Patienten innerhalb von einem Monat<sup>98,103</sup>.

Von den in diesem Register ermittelten unabhängigen Prädiktoren für ein frühes Versterben nach Therapie wird lediglich ein hoher Schlaganfallschweregrad auch in anderen Studien als Risikofaktor beschrieben<sup>87,103</sup>. Umgekehrt hingegen zeigt sich ein hohes Alter bei Lyse oftmals als unabhängiger Prädiktor für ein frühes Versterben nach Therapie, welches hier jedoch nicht als solcher identifiziert werden konnte<sup>87,102-104</sup>.

Grund hierfür könnte sein, dass bei kleiner Anzahl an früh verstorbenen Patienten die Ermittlung unabhängiger Prädiktoren für das Versterben innerhalb von sieben Tagen nach Therapie mittels logistischer Regressionsanalyse nur eingeschränkt möglich ist (Fehler 2. Ordnung).

Eine sICH nach Lyse oder die Schlaganfallätiologie nach modifizierter TOAST-Klassifikation werden zwar teilweise in univariaten Analysen als Einflussgrößen bzgl. des frühen Versterbens beschrieben, bleiben dort jedoch nach multivariaten Analysen nicht signifikant<sup>103</sup>.

### 4.2.3 Drei-Monats-Outcome nach Thrombolyse

Beim Vergleich des Drei-Monats-Outcomes dieser krankenhausbasierten Kohorte mit anderen Studien ist wie schon bei der sICH die jeweilige Definition dieser Outcomeparameter in unterschiedlichen Studien zu beachten.

27,3% der MRT-basiert lysierten Patienten dieses Registers erreichten nach drei Monaten ein exzellentes (mRS 0-1), 31,8% ein günstiges Outcome (mRS 0-2).

Damit liegen die Ergebnisse durchaus in der durch erste Fallserien beschriebenen Spanne zur Thrombolysetherapie bei Patienten mit unklarem oder länger zurückliegendem Ereigniszeitpunkt (exzellentes Outcome 14-37,5%, günstiges Outcome 28-50%)<sup>46,59</sup>.

Im Vergleich zu den beschriebenen Follow ups der Benchmark-Studien zur Lysetherapie auf Basis eines gesicherten Zeitfensters (mRS 0-1 = 37-52%, mRS 0-2 = 25-55%) erreichten hier etwas weniger der Patienten mit unbekanntem oder > 4,5h zurückliegendem Symptombeginn ein exzellentes Drei-Monats-Outcome, während ein günstiges Outcome nach drei Monaten ähnlich häufig erreicht wurde.

Die Rate an verstorbenen Patienten drei Monate nach Therapie war in der Zielgruppe dieses Registers hingegen vergleichsweise geringer (4,5% vs. 7,7-22%)<sup>8,76,83,97,105</sup>.

Im Vergleich zur Zielgruppe wurde unter den evidenz-basiert lysierten Patienten ein exzellentes und günstiges Follow up nicht signifikant häufiger beobachtet (mRS 0-1 35,6%, mRS 0-2 45,5%), und es verstarben nicht signifikant weniger Patienten innerhalb von drei Monaten nach Therapie (19,8%). Die prozentualen Ergebnisse der Kontrollgruppe überschneiden sich stärker mit den oben beschriebenen Ergebnissen der großen Studien zur Sicherheit und Effektivität der Thrombolysetherapie bei ischämischem Schlaganfall<sup>8,76,83,97,105</sup>.

Die Thrombolyse auf Basis eines gesicherten Zeitfensters von < 4,5h wurde dementsprechend verlässlich durchgeführt und zeigt vertretbare Ergebnisse.

Mögliche Ursachen für das zu anderen Studien vergleichsweise etwas schlechtere Befinden der MRT-basiert lysierten Patienten nach drei Monaten wären zum Einen ein höheres Alter und ein höherer Schlaganfallschweregrad bei Lysetherapie. Diese Parameter konnten wie in anderen Studien auch hier als Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf nach Therapie ermittelt werden<sup>16,92,101</sup>.

Zum Anderen wäre eine evtl. etwas längere onset-to-treatment-Zeit dieser Patienten als negative Einflussgröße auf das Follow up denkbar. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht wie in anderen Untersuchungen<sup>16,101</sup> durch die multivariaten Analyse bewiesen werden und ist

aufgrund der Verwendung der last-seen-well-to-treatment-Zeit anstelle der korrekten OTT-Zeit bei Patienten mit unklarem Symptombeginn lediglich zu vermuten.

Überraschend ist die teilweise deutlich geringere Rate an Verstorbenen innerhalb von drei Monaten nach Lyse unter den Patienten mit unklarem oder > 4,5h zurückliegendem Symptombeginn, trotz des höheren Alters und einem höheren Schlaganfallschweregrad im Vergleich zu Vergleichsstudien<sup>87,102-104</sup>.

#### **4.2.4 Einflussnehmende Faktoren auf das Patientenoutcome in bisherigen Studien**

Der Einfluss eines höheren Alters, eines höheren Schlaganfallschweregrades und längerer Zeitintervalle bis zum Therapiebeginn auf das Drei-Monats-Follow up nach Thrombolyse in dieser Untersuchung und in anderen Studien wurde bereits diskutiert.

Weitere hier als unabhängige Prädiktoren für einen schlechteren Verlauf nach Therapie identifizierte Parameter (erhöhte CRP-Werte und Blutdruckwerte bei Lyse, vorherige Versorgung im Pflegeheim, u.a.) werden ebenfalls in aktuellen Studien als solche diskutiert, so dass die Ergebnisse durchaus confirmatorisch sind<sup>94,106,107</sup>.

In anderen Studien wurden die Zusammenhänge zwischen einem Vorhofflimmern und einem Nikotinabusus mit dem Drei-Monats-Outcome nach Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall untersucht.

In dieser Kohorte waren die MRT-basiert lysierten Patienten signifikant häufiger an einem Vorhofflimmern erkrankt und rauchten signifikant seltener als die Patienten der Kontrollgruppe.

Wenn auch das Vorhofflimmern in keiner der logistischen Regressionsanalysen als unabhängiger Prädiktor für einen der Outcomeparameter ermittelt werden konnte, zeigten einige Studien die Assoziation zwischen einem Vorhofflimmern und einem schlechteren Follow up<sup>108-110</sup>. Ein Einfluss durch das signifikant unterschiedliche Vorliegen des Vorhofflimmerns zwischen Ziel- und Kontrollgruppe auf die Ergebnisse dieser Untersuchung wäre wie in anderen Studien möglich.

Zwischen einem Nikotinabusus und einem besseren Outcome nach drei Monaten sind sowohl positive als auch negative Zusammenhänge beschrieben<sup>107,111,112</sup>.

Der Nikotinabusus war zwar in den hierigen univariaten Analysen bzgl. eines besseren Drei-Monats-Outcomes signifikant, nach logistischen Regressionsanalysen konnte dieser Zusammenhang, wie in anderen Studien auch, jedoch nicht gezeigt werden<sup>107,112</sup>.

Es ist anzunehmen, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern jünger sind<sup>107,112</sup>. Dieser Zusammenhang würde durchaus zu den vorliegenden Ergebnissen passen, da die Patienten der Zielgruppe sowohl signifikant älter als die der Kontrollgruppe sind, als auch signifikant seltener rauchen (3.1.1, 3.1.2).

Während in den univariaten Analysen für alle drei Follow up-Parameter sowohl eine Hyperlipoproteinämie als auch ein hohes LDL 24h nach Lyse als signifikant positive Einflussgrößen auf einen besseren posttherapeutischen Verlauf identifiziert werden konnten, verbleibt nach logistischer Regressionsanalyse lediglich die Hyperlipoproteinämie als unabhängiger Prädiktor für ein günstiges Drei-Monats-Outcome.

In der aktuellen Literatur werden diese Parameter bzw. die Einnahme eines Statins zur Behandlung einer Hyperlipoproteinämie als Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Hirnblutung und das Drei-Monats-Outcome nach Lysetherapie diskutiert.

Dabei konnte in einigen Studien bei vorliegender Hyperlipoproteinämie bzw. erhöhten LDL-Werten eine signifikant höhere Blutungsrate nach Therapie beobachtet werden. Dies spräche für einen negativen Einfluss auf den Verlauf nach Thrombolyse<sup>113,114</sup>.

Andere Untersuchungen hingegen zeigten entsprechend der Ergebnisse dieser Kohorte einen eher positiven Einfluss durch eine Statineinnahme auf die Komplikationsrate und das Drei-Monats-Outcome nach Lysetherapie<sup>115–118</sup>.

Insgesamt ist eine Tendenz dahingehend erkennbar, dass die Statineinnahme vor Schlaganfall und erhöhte LDL-Werte bei Lyse keine unabhängigen Prädiktoren bzgl. des Outcomes oder einer sICH darstellen<sup>119–122</sup>.

Eine endgültige Aussage zur Korrelation besagter Parameter ist bei aktueller Studienlage jedoch nicht möglich. Zusätzlich wurde diese Kohorte nicht auf die Einnahme eines Statins vor Schlaganfallereignis untersucht, so dass über einen dadurch bedingten möglichen Einfluss keine Aussage getroffen werden kann.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse dieser krankenhausbasierten Kohorte stimmen weitestgehend mit der aktuellen Studienlage überein.

Obwohl die hier im Off-label lysierten Patienten verstärkt Risikofaktoren für das Auftreten einer Komplikation nach Therapie und für ein schlechteres Follow up nach drei Monaten aufwiesen, war die unter ihnen ermittelte Komplikationsrate etwas geringer, und das Drei-Monats-Outcome durchaus ähnlich im Vergleich zu anderen ersten Fallserien zur Thrombolyse bei unklarem Ereigniszeitpunkt eines ischämischen Schlaganfalls<sup>43,46,52,59</sup>.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die auf Basis eines gesicherten Zeitfensters von < 4,5h lysiert wurde, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Komplikationen nach Therapie und im Grad der Behinderung der Patienten nach drei Monaten. Entsprechend kann die Thrombolyse auf Basis einer DWI-Störung und negativer FLAIR bei Schlaganfallpatienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster als sicher angesehen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen somit das wachsende Bestreben, Patienten, deren Symptombeginn bzw. genauer Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht sicher ausgemacht werden kann und Patienten, die ein verlängertes Zeitfenster > 4,5h haben, nicht von vornherein von einer möglichen Lysetherapie auszuschließen.

### **4.4 Limitierungen**

Die Untersuchung und die Interpretation der Ergebnisse dieser krankenhausbasierten Kohorte haben verschiedene Limitierungen.

Allen voran handelt es sich hierbei um prospektiv erhobene Daten einer großen, überregionalen und spezialisierten Stroke Unit, die Auswertung erfolgte jedoch retrospektiv.

Die Fallzahl von 586 insgesamt in das Register eingeschlossenen Patienten ist zwar deutlich kleiner als die großer Studien<sup>8,76,83,97</sup>, dennoch ist sie in etwa vergleichbar mit anderen Untersuchungen. Speziell die Vergleichsstudien, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung befasst haben, zeigen in etwa gleiche oder kleinere Patientenzahlen<sup>46,59,65,79,80</sup>.

Die verglichenen Gruppen sind jedoch in ihrer Größe sehr unausgeglichen (23 vs. 563 Patienten), was den Vergleich miteinander erschwert und die Interpretation der Ergebnisse einschränkt. Statistisch ließen sich nur große Unterschiede herausarbeiten.

Aufgrund der sehr kleinen Zahl an Patienten (N=23), die auf Basis einer positiven DWI bei negativer FLAIR eine Lysetherapie erhielt, ist die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art größer. D.h. die Zielgruppe von 23 Patienten könnte zu klein sein, um einen Unterschied im



Outcome zwischen Zeitfenster-basiert und MRT-basiert lysierten Patienten nachzuweisen. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der kleinen Fallzahl der Zielgruppe eingeschränkt. Zusätzlich beinhaltet die Zielgruppe sowohl Patienten mit unklarem Ereigniszeitpunkt (N=21) als auch Patienten, die ein verlängertes Zeitfenster von > 4,5h bis zum Therapiebeginn haben (N=2). Entsprechend kann nach durchgeführter Untersuchung nur eine allgemeine Aussage über die Sicherheit und Effektivität der Thrombolyse auf Basis einer positiven DWI bei negativer FLAIR getroffen werden. Eine differenzierte Schlussfolgerung bzgl. der MRT-basierten Lyse bei Patienten mit unklarem Zeitfenster einerseits und verlängertem Zeitfenster > 4,5h andererseits ist nicht möglich.

Bei Null-Ereignissen bzgl. des Auftretens von Komplikationen nach Thrombolyse, wie bei der sICH im Vergleich zwischen Ziel- und Kontrollgruppe, ist der statistische Test nur eingeschränkt aussagekräftig.

Aufgrund der kleinen Patientenzahl der Zielgruppe erhält die Analyse explorativen Charakter. Entsprechend ist die Ermittlung von unabhängigen Prädiktoren für die untersuchten Komplikationen und Outcome-Parameter limitiert und das Modell wird volatil.

Gleiches gilt für die uni- und multivariaten Analysen der Komplikationen nach Lysetherapie. Sowohl die Gruppe der Patienten, welche eine sICH nach Therapie erlitt, als auch die Gruppe, der innerhalb von sieben Tagen nach Behandlung verstorbenen Patienten, war mit maximal 36 Patienten relativ klein. Die hier ermittelten Risikofaktoren bzw. unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten dieser Komplikationen sind entsprechend nur eingeschränkt als solche zu verallgemeinern.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass alle Patienten mit unklarem bzw. länger zurückliegendem Symptombeginn eine multiparametrische MRT vor Therapie erhalten haben. In der aktuellen Literatur gibt es Untersuchungen bzgl. der Überlegenheit der MRT gegenüber einer CT im Hinblick auf die Genauigkeit in der Indikationsstellung zur Lysetherapie. Dabei zeigte die MRT-basierte Lyse teilweise bessere Patientenverläufe nach Therapie, d.h. es traten seltener symptomatische Hirnblutungen auf und die Mortalitätsrate war geringer<sup>61,75,77,91</sup>.

Entsprechend können die Ergebnisse durch diesen Aspekt beeinflusst worden sein.

In der Datenerhebung gab es in sofern Schwierigkeiten, dass die Patientenumstände eine genaue Anamnese manchmal nicht möglich machten. Bei stark beeinträchtigten Patienten, die weder selbst genau Auskunft über den Ereigniszeitpunkt und das Einsetzen ihrer Symptome geben konnten, noch Angehörige hatten, die hierüber Informationen besaßen, war eine Anamnese nur

eingeschränkt möglich. Dadurch können sich Ungenauigkeiten bzgl. des Zeitpunktes des Schlaganfalls und der Zeitspanne zwischen Ereigniszeitpunkt und Therapiebeginn ergeben haben. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn es um die Unterscheidung zwischen dem Erwachen mit Symptomen und dem Einsetzen von Symptomen kurz nach dem Erwachen geht. Diese Differenzierung ist von besonderer Relevanz wenn es um die Entscheidung geht, ob ein Patient Zeitfenster-basiert lysiert und in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden kann, oder ob er der Zielgruppe zugeteilt und anhand einer DWI-Störung ohne Nachweis einer FLAIR-Demarkierung über eine Therapie entschieden wird.

Auch bzgl. anderer Parameter waren Anamnese und Patientenakten teilweise lückenhaft, sodass nicht von einer Vollständigkeit der erhobenen Daten ausgegangen werden kann. Dies ist der retrospektiven Auswertung geschuldet.

Hinzu kommt, dass das Drei-Monats-Outcome für 14 der insgesamt 586 Patienten fehlt.

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass die Auswertung der zerebralen Bildgebung zwar standardisiert erfolgte, die Befundung durch unterschiedliche Neuroradiologen jedoch nicht bzgl. einer Interrater-Variabilität getestet wurde.

Bei bestimmten Kriterien, wie einer schweren Leukoaraiose, Mikroblutungen in der T2\*, bereits erlittenem Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate, u.a. wurde individuell für oder wider eine Lysetherapie entschieden. Das Ausmaß dieser individuell getroffenen Entscheidungen wurde jedoch nicht gemessen, so dass der dadurch bedingte Einfluss auf die Untersuchungen nicht quantifiziert wurde.

Eine Vergleichsgruppe nicht-lysierter Patienten mit unklarem oder länger als 4,5h zurückliegendem Schlaganfallereignis wurde nicht untersucht, so dass von einem Selektionsbias auszugehen ist.

Unklar bleibt ebenfalls, ob die Ergebnisse dieser Kohorte an einem weniger spezialisierten Zentrum anders ausgefallen wären, oder ob sie durchaus auch die Versorgungssituation von Patienten mit ischämischem Schlaganfall an kleineren Kliniken widerspiegeln.

## **4.5 Ausblick**

Der Anteil an Patienten, der mit neu aufgetretenen Symptomen erwacht und somit einen unklaren Ereigniszeitpunkt hat, ist mit ca. 20-25% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall durchaus relevant<sup>36,37</sup>. Hinzu kommen diejenigen Patienten, deren genauer Symptombeginn aus anderen Gründen (Aphasie, Bewusstlosigkeit, u.a.) nicht ermittelt werden kann, und diejenigen,

die bei bekanntem Zeitfenster von > 4,5h die Therapievoraussetzungen nicht erfüllen. Somit wären nach Zulassungskriterien weitaus mehr als ein Fünftel der Patienten mit ischämischem Schlaganfall von einer Thrombolysetherapie auszuschließen.

Durch die immer bessere Untersuchung alternativer Selektionskriterien für die Indikationsstellung zur Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall besteht die Hoffnung, die bisher verwendete „Zeit-Uhr“ durch eine „Gewebe-Uhr“ abzulösen. Dadurch sollen unter allen Patienten mit ischämischem Schlaganfall unabhängig vom Zeitfenster bis Therapiebeginn diejenigen, die das beste Risiko-Nutzen-Profil für eine Thrombolyse haben, noch besser identifiziert werden.

Nur mit Hilfe solcher Alternativen zum Zeitfenstermodell können in Zukunft auch einige Patienten, die bisher aufgrund der strengen Zulassungskriterien von einer möglichen Lysetherapie ausgeschlossen wurden, von dieser bis jetzt einzigen medikamentösen Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls profitieren.

Zwar bedarf es noch einiger Zeit, bis ausreichend Daten vorliegen, um diese neuen Selektionskriterien abschließend zu bewerten. Jedoch wurde durch einzelne kleinere Studien bereits deutlich, dass die Thrombolyse auch bei unklarem Zeitfenster nach strenger Patientenselektion noch einen wesentlichen Therapieerfolg erzielen kann<sup>43,46,52,59,60</sup>.

Dies wird weiterhin durch die vorliegenden Ergebnisse unterstützt.

Weitere aussagekräftigere Studien sind jedoch unabdingbar, um klare Richtlinien für diese bisher noch nicht ausreichend untersuchte Thematik aufzustellen. Es muss ermittelt werden, welches die besten Kriterien in der multiparametrischen MRT sind, um die Sicherheit und Effektivität einer möglichen Lysetherapie für einen Patienten zu beurteilen.

Von entscheidender Bedeutung werden in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der aktuell laufenden europäischen WAKE-UP-Studie zur MRT-basierten Lyse anhand einer nachgewiesenen DWI-Störung ohne FLAIR-Demarkierung sein<sup>44</sup>. Es ist abzuwarten, ob Patienten mit unklarem oder länger als 4,5h zurückliegendem Symptombeginn, die noch von einer Lysetherapie profitieren würden, sicher durch MRT-Kriterien wie das DWI-FLAIR-Verfahren selektiert werden können und ob die Thrombolyse auf Basis der multimodalen Bildgebung gleichzeitig mit positivem Risiko-Nutzen-Profil durchgeführt werden kann. Nach Abschluss dieser Studie liegen vermutlich ausreichend Daten vor, diese relevanten

Fragestellungen endgültig zu klären und die Zulassungskriterien der Lysetherapie zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls ggf. zu erweitern.

Trotz der enormen medizinischen Fortschritte in der Lysetherapie des ischämischen Schlaganfalls wird die Wichtigkeit einer frühestmöglichen Behandlung wahrscheinlich dennoch bestehen bleiben. Hierin liegt ein entscheidender Ansatz, das Risiko für Komplikationen bestmöglich zu reduzieren<sup>8,9,16</sup>.

## 5. Zusammenfassung

Anhand dieser krankenhausbasierten Kohorte von 586 Patienten, die bei ischämischem Schlaganfall zwischen Januar 2005 und Mai 2011 eine Lysetherapie mit rt-PA an der Charité – Stroke Unit, Campus Benjamin Franklin erhielten, wurde die Sicherheit der Thrombolyse auf Basis einer positiven DWI bei negativer FLAIR im Vergleich zur Zeitfenster-basierten Lyse untersucht.

Durch die Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Lysetherapie bei Patienten, die aus verschiedenen Gründen einen unbekanntem oder länger als 4,5h zurückliegenden Zeitpunkt ihres Schlagfalls und somit ein unklares bzw. verlängertes Zeitfenster bis zum Beginn einer möglichen Thrombolyse haben, sicher zu sein scheint.

Viele Einflussgrößen auf den weiteren Verlauf nach Thrombolyse, die aus der Literatur bekannt sind, konnten in dieser Kohorte bestätigt werden.

Wenn auch die Ergebnisse aufgrund diverser Limitierungen mit Vorsicht zu interpretieren sind, untermauern sie die Annahmen bisheriger erster Fallserien zur Untersuchung der Lysetherapie bei unbekanntem oder länger zurückliegendem Symptombeginn.

Übereinstimmend konnte gezeigt werden, dass bestimmte Kriterien in der modernen multiparametrischen zerebralen MRT gut zur Patientenselektion geeignet sind. Insbesondere der Nachweis einer DWI-Störung bei negativer FLAIR bietet eine gute Möglichkeit, diejenigen Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster zu identifizieren, die bei sicherem Risiko-Nutzen-Profil mit einer Thrombolyse behandelt werden können<sup>42,43,46,52,59</sup>.

Lassen sich die Ergebnisse durch weitere Studien bestätigen, könnte sich daraus ein wesentlicher Fortschritt für die Zukunft ergeben.

Bisher wurde die einzig kurative medikamentöse Therapie des ischämischen Schlaganfalls Patienten, die mit unklarem oder länger als 4,5h zurückliegendem Symptombeginn vorstellig wurden, meist aus Angst vor der am stärksten gefürchteten Komplikation einer symptomatischen Hirnblutung, vorenthalten. Dadurch war die Prognose dieser Patienten in der Regel eingeschränkt, ohne dass ausreichend Daten zur Lysetherapie bei Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster einen Ausschluss dieser Patienten von einer Therapie rechtfertigten.

Könnten also Patienten zukünftig anstatt auf der Basis eines gesicherten Zeitfensters von < 4,5h auf der Basis bestimmter Kriterien in einer multiparametrischen Bildgebung sicher und effektiv

therapiert werden, könnte auch ein Teil der durchaus relevanten Anzahl an Patienten mit unklarem oder länger zurückliegendem Ereigniszeitpunkt von dieser Behandlung profitieren. Abschließend ist die Notwendigkeit weiterer Studien zur Sicherheit und Effektivität der Thrombolysetherapie bei ischämischem Schlaganfall auf Basis von Bildgebungskriterien, wie dem Nachweis einer DWI-Störung bei gleichzeitig negativer FLAIR, anstelle eines gesicherten Zeitfensters zu betonen. Dabei sollten größere Fallzahlen untersucht und eine prospektive randomisierte Datenanalyse erfolgen, um eine stärkere Aussagekraft zu erzielen. Von wesentlicher Relevanz wird diesbezüglich der WAKE-UP-Trial sein.

## 6. Literaturverzeichnis

1. untitled - heuschmann\_zahlen\_zum\_schlaganfall10.2010.pdf. at <[http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/fileadmin/download/news/heuschmann\\_zahlen\\_zum\\_schlaganfall10.2010.pdf](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/fileadmin/download/news/heuschmann_zahlen_zum_schlaganfall10.2010.pdf)>
2. 978-3-7945-2803-5\_Musterseiten\_147-152.pdf. at <[http://www.schattauer.de/fileadmin/assets/buecher/Musterseiten/978-3-7945-2803-5\\_Musterseiten\\_147-152.pdf](http://www.schattauer.de/fileadmin/assets/buecher/Musterseiten/978-3-7945-2803-5_Musterseiten_147-152.pdf)>
3. LL 22 2012 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. at <<http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2310-11-22-2012-akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls.html>>
4. Johnston, S. C., Mendis, S. & Mathers, C. D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* **8**, 345–354 (2009).
5. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis). at <<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>>
6. Adams, H. P., Jr *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* **24**, 35–41 (1993).
7. Transplantationszentrum Campus Benjamin Franklin - Charité - Universitätsmedizin Berlin: Todesfeststellung. at <<http://transplantation-cbf.charite.de/patienten/organspende/todesfeststellung/>>
8. Hacke, W. *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1317–1329 (2008).
9. Wahlgren, N. *et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* **372**, 1303–1309 (2008).
10. Shobha, N., Buchan, A. M. & Hill, M. D. Thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke onset - evidence from the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) registry. *Cerebrovasc. Dis.* **31**, 223–228 (2011).
11. Lansberg, M. G. *et al.* Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* **38**, 2275–2278 (2007).
12. Cocho, D. *et al.* Pretreatment hemostatic markers of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* **37**, 996–999 (2006).
13. Hacke, W. *et al.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* **363**, 768–774 (2004).
14. Ahmed, N. *et al.* Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* **9**, 866–874 (2010).
15. Rothwell, P. M. Is intravenous recombinant plasminogen activator effective up to 4.5 h after onset of ischemic stroke? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **6**, 164–165 (2009).
16. Strbian, D. *et al.* Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke* **41**, 712–716 (2010).
17. Lees, K. R. *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* **375**, 1695–1703 (2010).

18. Lansberg, M. G., Bluhmki, E. & Thijs, V. N. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* **40**, 2438–2441 (2009).
19. Thomalla, G. *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* **37**, 852–858 (2006).
20. Ribo, M. *et al.* Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial Doppler/MRI selection protocol. *Stroke* **36**, 602–606 (2005).
21. Clark, W. M., Albers, G. W., Madden, K. P. & Hamilton, S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* **31**, 811–816 (2000).
22. IST-3 collaborative group *et al.* The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* **379**, 2352–2363 (2012).
23. Haass, A. *et al.* [‘Time is brain’ : Optimizing prehospital stroke management.]. *Nervenarzt* (2013). doi:10.1007/s00115-013-3952-z
24. Saver, J. L. Time is brain--quantified. *Stroke* **37**, 263–266 (2006).
25. Robinson, T., Zaheer, Z. & Mistri, A. K. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: an update. *Ther Adv Chronic Dis* **2**, 119–131 (2011).
26. Truelsen, T., Ekman, M. & Boysen, G. Cost of stroke in Europe. *Eur. J. Neurol.* **12 Suppl 1**, 78–84 (2005).
27. Kolominsky-Rabas, P. L. *et al.* Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* **37**, 1179–1183 (2006).
28. Dodel, R. C. *et al.* Resource utilization and costs of stroke unit care in Germany. *Value Health* **7**, 144–152 (2004).
29. Scholten, N., Pfaff, H., Lehmann, H. C., Fink, G. R. & Karbach, U. [Thrombolysis for Acute Stroke - A Nationwide Analysis of Regional Medical Care]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **81**, 579–585 (2013).
30. Singer, O. C. *et al.* Time trends in systemic thrombolysis in a large hospital-based stroke registry. *Cerebrovasc. Dis.* **33**, 316–321 (2012).
31. Rosznagel, K. *et al.* Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med* **44**, 476–483 (2004).
32. Kwan, J., Hand, P. & Sandercock, P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* **33**, 116–121 (2004).
33. Hong, E. S., Kim, S. H., Kim, W. Y., Ahn, R. & Hong, J. S. Factors associated with prehospital delay in acute stroke. *Emerg Med J* **28**, 790–793 (2011).
34. Barber, P. A., Zhang, J., Demchuk, A. M., Hill, M. D. & Buchan, A. M. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* **56**, 1015–1020 (2001).
35. Serena, J., Dávalos, A., Segura, T., Mostacero, E. & Castillo, J. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc. Dis.* **16**, 128–133 (2003).
36. Chaturvedi, S., Adams, H. P., Jr & Woolson, R. F. Circadian variation in ischemic stroke subtypes. *Stroke* **30**, 1792–1795 (1999).
37. Lago, A. *et al.* Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* **29**, 1873–1875 (1998).



38. Mackey, J. *et al.* Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* **76**, 1662–1667 (2011).
39. Manawadu, D., Bodla, S., Jarosz, J., Keep, J. & Kalra, L. A case-controlled comparison of thrombolysis outcomes between wake-up and known time of onset ischemic stroke patients. *Stroke* **44**, 2226–2231 (2013).
40. Roveri, L. *et al.* Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **22**, 703–708 (2013).
41. Wu, O., Schwamm, L. H. & Sorensen, A. G. Imaging stroke patients with unclear onset times. *Neuroimaging Clin. N. Am.* **21**, 327–344, xi (2011).
42. Kang, D.-W., Kwon, J. Y., Kwon, S. U. & Kim, J. S. Wake-up or unclear-onset strokes: are they waking up to the world of thrombolysis therapy? *Int J Stroke* **7**, 311–320 (2012).
43. Kim, J.-T. *et al.* Thrombolysis as a factor associated with favorable outcomes in patients with unclear-onset stroke. *Eur. J. Neurol.* **18**, 988–994 (2011).
44. Thomalla, G. *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke* (2013). doi:10.1111/ijvs.12011
45. Maas, M. B. & Singhal, A. B. Unwitnessed stroke: impact of different onset times on eligibility into stroke trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **22**, 241–243 (2013).
46. Barreto, A. D. *et al.* Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke* **40**, 827–832 (2009).
47. Kruetzelmann, A. *et al.* Pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume predicts favorable outcome after intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* **42**, 1251–1254 (2011).
48. Fink, J. N. *et al.* The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* **33**, 988–993 (2002).
49. Todo, K. *et al.* Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc. Dis.* **21**, 367–371 (2006).
50. Elliott, W. J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* **29**, 992–996 (1998).
51. Köhrmann, M., Jüttler, E., Huttner, H. B., Nowe, T. & Schellinger, P. D. Acute stroke imaging for thrombolytic therapy - an update. *Cerebrovasc. Dis.* **24**, 161–169 (2007).
52. Breuer, L. *et al.* Feasibility and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in patients with stroke on awakening: initial single-centre experience. *Int J Stroke* **5**, 68–73 (2010).
53. Thomalla, G. *et al.* Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 354–367 (2009). doi:10.1055/s-0029-1220430
54. Ebinger, M. & Fiebach, J. B. Magnetresonanztomografie beim akuten Schlaganfall. *Nervenheilkunde* 125–128 (2009).
55. Schellinger, P. D., Fiebach, J. B. & Hacke, W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* **34**, 575–583 (2003).
56. Michaely, H. J., Reimer, P. & Schönberg, S. O. *Atlas der MR-Angiographie: Techniken und klinische Anwendung.* (Springer-Verlag, 2015).
57. Hamm, B., Krestin, G. P., Laniado, M., Nicolas, V. & Taupitz, M. *Duale Reihe Radiologie.* (Georg Thieme Verlag, 2011).
58. Weishaupt, D., Köchli, V. D., Nanz, D., Marincek, B. & Prübmann, K. P. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* (Springer Science & Business Media, 2009).

59. Cho, A.-H. *et al.* Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc. Dis.* **25**, 572–579 (2008).
60. Ebinger, M. *et al.* MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset. *Eur. J. Neurol.* **19**, 348–350 (2012).
61. Köhrmann, M. *et al.* MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* **5**, 661–667 (2006).
62. Petkova, M. *et al.* MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology* **257**, 782–792 (2010).
63. Röther, J. *et al.* Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* **33**, 2438–2445 (2002).
64. Wintermark, M. *et al.* Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* **33**, 2025–2031 (2002).
65. Thomalla, G. *et al.* DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* **10**, 978–986 (2011).
66. Aoki, J., Kimura, K., Shibasaki, K. & Sakamoto, Y. Negative fluid-attenuated inversion recovery-based intravenous thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in acute stroke patients with unknown onset time. *Cerebrovasc Dis Extra* **3**, 35–45 (2013).
67. Hjort, N. *et al.* Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* **36**, 388–397 (2005).
68. Emeriau, S. *et al.* Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke* **44**, 1647–1651 (2013).
69. Schellinger, P. D. *et al.* MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* **38**, 2640–2645 (2007).
70. Hesse, G. & Schaaf, H. *Essentials der klinischen MRT.* (Georg Thieme Verlag, 2011).
71. Gelmers, H. J., Krämer, G., Hacke, W. & Hennerici, M. *Zerebrale Ischämien.* (Springer-Verlag, 2013).
72. Huisa, B. N. *et al.* Diffusion-weighted Imaging-Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch in Nocturnal Stroke Patients with Unknown Time of Onset. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association* (2012). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.004
73. Schonewille, W. J., Algra, A., Serena, J., Molina, C. A. & Kappelle, L. J. Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **76**, 1238–1241 (2005).
74. Hacke, W., Zeumer, H., Ferbert, A., Brückmann, H. & del Zoppo, G. J. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* **19**, 1216–1222 (1988).
75. Gerischer, L. M. *et al.* Magnetic resonance imaging-based versus computed tomography-based thrombolysis in acute ischemic stroke: comparison of safety and efficacy within a cohort study. *Cerebrovasc. Dis.* **35**, 250–256 (2013).
76. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1581–1587 (1995).

77. Chalela, J. A. *et al.* Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* **369**, 293–298 (2007).
78. Hotter, B. *et al.* Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol* **9**, 60 (2009).
79. Aoki, J. *et al.* FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J. Neurol. Sci.* **293**, 39–44 (2010).
80. Ebinger, M. *et al.* Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke* **41**, 250–255 (2010).
81. Brott, T. *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* **20**, 864–870 (1989).
82. Berger, K. *et al.* [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **67**, 81–93 (1999).
83. Wahlgren, N. *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* **369**, 275–282 (2007).
84. Fluri, F. *et al.* Intravenous thrombolysis in patients with stroke attributable to small artery occlusion. *Eur. J. Neurol.* **17**, 1054–1060 (2010).
85. Saposnik, G., Di Legge, S., Webster, F. & Hachinski, V. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* **65**, 1169–1174 (2005).
86. Wahlgren, N. *et al.* Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* **39**, 3316–3322 (2008).
87. Bateman, B. T. *et al.* Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* **37**, 440–446 (2006).
88. Lansberg, M. G., Albers, G. W. & Wijman, C. A. C. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc. Dis.* **24**, 1–10 (2007).
89. Tanne, D. *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* **105**, 1679–1685 (2002).
90. Derex, L. & Nighoghossian, N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **79**, 1093–1099 (2008).
91. Kang, D.-W., Chalela, J. A., Dunn, W. & Warach, S. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke* **36**, 1939–1943 (2005).
92. Berrouschot, J. *et al.* Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients. *Stroke* **36**, 2421–2425 (2005).
93. Engelter, S. T., Bonati, L. H. & Lyrer, P. A. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age - a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* **35**, 572–580 (2006).
94. Grube, M. M. *et al.* Influence of acute complications on outcome 3 months after ischemic stroke. *PLoS ONE* **8**, e75719 (2013).
95. Clark, W. M. *et al.* 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* **282**, 2019–2026 (1999).

96. Hacke, W. *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* **352**, 1245–1251 (1998).
97. Hill, M. D. & Buchan, A. M. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* **172**, 1307–1312 (2005).
98. Albers, G. W. *et al.* Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* **283**, 1145–1150 (2000).
99. Sobesky, J. *et al.* The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc. Dis.* **24**, 56–65 (2007).
100. Saqqur, M. *et al.* Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* **71**, 1304–1312 (2008).
101. Engelter, S. T. *et al.* Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* **65**, 1795–1798 (2005).
102. Heuschmann, P. U. *et al.* Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* **292**, 1831–1838 (2004).
103. Nedeltchev, K. *et al.* Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly* **140**, 254–259 (2010).
104. Reed, S. D., Cramer, S. C., Blough, D. K., Meyer, K. & Jarvik, J. G. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* **32**, 1832–1840 (2001).
105. Köhrmann, M., Jüttler, E., Huttner, H. B. & Schellinger, P. D. [Thrombolysis for ischemic stroke: an update]. *Nervenarzt* **78**, 393–405 (2007).
106. Seo, W.-K. *et al.* C-Reactive protein is a predictor of early neurologic deterioration in acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association* **21**, 181–186 (2012).
107. Aries, M. J. H. *et al.* Does smoking influence outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke? *Eur. J. Neurol.* **16**, 819–822 (2009).
108. Seet, R. C. S., Zhang, Y., Wijdicks, E. F. & Rabinstein, A. A. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch. Neurol.* **68**, 1454–1458 (2011).
109. Sanák, D. *et al.* Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J. Neurol.* **257**, 999–1003 (2010).
110. Kimura, K. *et al.* IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *Journal of the Neurological Sciences* **276**, 6–8 (2009).
111. Kufner, A. *et al.* Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke* **44**, 407–413 (2013).
112. Moulin, S. *et al.* Influence of differences in case mix on the better outcome of smokers after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischemia. *Eur. Neurol.* **67**, 178–183 (2012).
113. Martinez-Ramirez, S. *et al.* Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis. *J. Neurol.* **259**, 111–118 (2012).
114. Cordenier, A. *et al.* Pre-stroke use of statins on stroke outcome: a meta-analysis of observational studies. *Acta Neurol Belg* **111**, 261–267 (2011).
115. Goldstein, L. B. *et al.* Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* **40**, 3526–3531 (2009).

116. Alvarez-Sabín, J. *et al.* Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke* **38**, 1076–1078 (2007).
117. Faivre, A. *et al.* [Intravenous thrombolysis with rt-PA in stroke: experience of the French military hospital of Toulon from September 2003 to June 2009]. *Rev. Neurol. (Paris)* **166**, 909–920 (2010).
118. Scheitz, J. F. *et al.* Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* **45**, 509–514 (2014).
119. Rocco, A., Sykora, M., Ringleb, P. & Diedler, J. Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral haemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* **33**, 362–368 (2012).
120. Engelter, S. T. *et al.* IV thrombolysis and statins. *Neurology* **77**, 888–895 (2011).
121. Makihara, N. *et al.* [Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA registry]. *Rinsho Shinkeigaku* **50**, 225–231 (2010).
122. Uyttenboogaart, M. *et al.* Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J. Neurol.* **255**, 875–880 (2008).

## 7. Anhang

### 7.1 Anteil des Fragebogens bzw. Telefoninterviews zur Erhebung des Follow ups drei Monate nach Schlaganfallereignis

**Wie sehr sind Sie derzeit in Ihrem Alltag durch den Schlaganfall beeinträchtigt?  
Bitte kreuzen Sie die Aussage an, die am ehesten auf Sie zutrifft.  
Bitte nur ein Kästchen ankreuzen**

Die Ausfälle durch den Schlaganfall sind vollständig zurückgegangen, ich habe keinerlei Einschränkungen in meinem Alltag

Ich habe durch den Schlaganfall keine wesentlichen Einschränkungen in meinem Alltag, obwohl seit dem Schlaganfall einige Ausfälle zurückgeblieben sind. Ich kann jedoch alle von früher gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten

Ich leide durch den Schlaganfall an geringen Einschränkungen in meinem Alltag und bin nicht fähig, wieder alle früheren Aktivitäten zu verrichten. Ich kann aber meine eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen

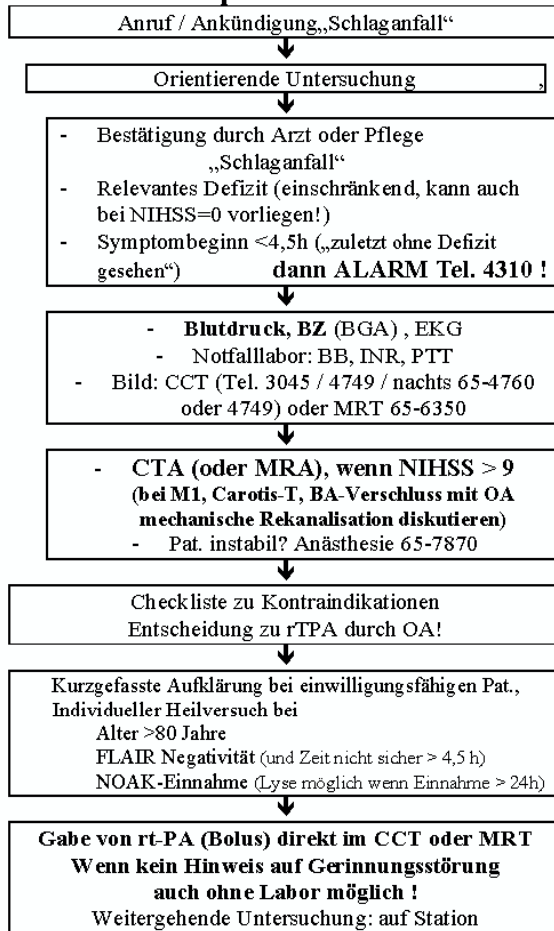
Ich leide an mäßigen Einschränkungen in meinem Alltag und benötige einige Unterstützung durch andere Personen. Ich bin aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen

Ich leide an mittelschweren Einschränkungen in meinem Alltag und bin nicht fähig, ohne Hilfe zu gehen und nicht in der Lage, ohne Hilfe für meine körperlichen Bedürfnisse zu sorgen

Ich leide an schweren Einschränkungen in meinem Alltag. Ich bin bettlägerig und ständig auf die Pflege und Aufmerksamkeit durch andere Personen angewiesen

## 7.2 Checkliste - Systemische Lyse, CBF, Update 2013

### Systemische Lyse Checkliste am CBF Update 2013



Therapieangebote im Rahmen von STUDIEN können gemacht werden bei Symptombeginn < 9h oder wenn das Defizit beim Erwachen vorlag. Bitte umgehend das Trial Team über Tel. 0172 1508298 verständigen.

Praktisches Vorgehen bei der Lysetherapie mit rt-PA

- Duplex oder Röntgen-Thorax erst während oder nach Lyse !!
- Bei Blutdruck über 185/110 mmHg medikamentöse Behandlung mit → Ebrantil (5-10mg i.v.), Lorazepam (Tavor®) 1 bis 2,5 mg i.v. oder mit Nitroglycerin 2 Hübe (ggf. Wiederholung nach 5 Minuten).
- Sollten keine Ausschlusskriterien vorliegen und der Patient entscheidungsfähig sein, sollte die Einverständniserklärung vom Patienten kurz eingeholt werden. Eine Zeitverzögerung ist zu vermeiden.
- rt-PA ist nicht mit anderen Medikamenten kompatibel. Zweiter i.v. Zugang für zusätzliche Flüssigkeit oder Medikamente.
- Die Infusionslösung mit der Gesamtdosis wird frühestmöglich vorbereitet (bitte nicht schütteln!). Die Gesamtdosis ist 0,9 mg/kg KG (maximale Dosis 90 mg). Der Arzt gibt 10 % der Gesamtdosis in einem i.v.-Bolus. Die restliche Dosis wird direkt im Anschluss über eine Infusionsspritze über eine Stunde appliziert.
- **Keine** Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel, Aggrenpx oder NSAR) oder Antikoagulantien (Heparin intravenös oder subkutan, Warfarin, LMWH) für einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Infusion. (Ausnahme: BA-Thrombose)
- Keine arteriellen Punktionen, i.m.-Injektionen, zentralvenöse Zugänge oder nasogastrale Sonden für einen Zeitraum von 24 Stunden nach rt-PA Gabe – soweit nicht aus vitalen Gründen erforderlich.

Patientenklebchen

Telefonnummer eines Angehörigen: \_\_\_\_\_

Eindeutiger Symptombeginn:  
Oder „zuletzt ohne Defizit um“ \_\_\_\_\_ h

Beginn der Therapie (rtPA-Bolus): \_\_\_\_\_ h  
(das Ziel ist eine Door-to-Needle-Zeit bei max. 30 Min.)

#### Checkliste Kontraindikationen für Lyse bei Schlaganfall. Alle Punkte = NEIN!

- |   | NEIN                     |
|---|--------------------------|
| 1. Symptombeginn >4,5h, wenn „zuletzt gesehen ohne Defizit“ >4,5h ggf. Wake-up-Studie über Trial Team oder individuellen Heilversuch prüfen | <input type="checkbox"/> |
| 2. Krampfanfall zu Beginn der Symptome (ggf. sofort cMRT!, OA Entscheidung)   | <input type="checkbox"/> |
| 3. kein relevantes Defizit (kann auch bei NIHSS=0 vorliegen, z.B. distale Parese)   | <input type="checkbox"/> |
| 4. Symptome komplett regredient   | <input type="checkbox"/> |
| 5. fixierte Blickwendung UND HemiPLEGIE (oE+uE)   | <input type="checkbox"/> |
| 6. V. a. SAB, auch bei unauffälligem CCT  | <input type="checkbox"/> |
| 7. frischer Blutungsnachweis im Bild  | <input type="checkbox"/> |
| 8. eindeutig demarkierter Infarkt (das sind nicht die Frühzeichen)  | <input type="checkbox"/> |
| 9. BLUTDRUCK >185 mmHg systol. >110 mmHg diastol.   | <input type="checkbox"/> |
| 10. LP / arterielle Punktion (nicht komprimierbar) < 7 Tage   | <input type="checkbox"/> |
| 11. schwere GI oder urogenitale Blutung <21 d   | <input type="checkbox"/> |
| 12. große OP < 30 Tage (OA Entsch.)   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Z.n. Schlaganfall < 3 Monate (OA Entsch.)   | <input type="checkbox"/> |
| 14. Kopfverletzung < 3 Monate (OA Entsch.)  | <input type="checkbox"/> |
| 15. AV-Malformation, Aneurysma  | <input type="checkbox"/> |
| 16. Thrombozytenzahl < 100.000 /µl  | <input type="checkbox"/> |
| 17. INR > 1,7   | <input type="checkbox"/> |
| 18. PTT > 40 Sek.   | <input type="checkbox"/> |
| 19. NOAK-Einnahme < 24h wenn NOAK < 24h Lyse nur bei normwertiger TZ und PTT  | <input type="checkbox"/> |
| 20. Glukose <50 oder > 400 mg/dl  | <input type="checkbox"/> |
| 21. Schwangerschaft   | <input type="checkbox"/> |

Konsentiert August 2013: Audebert, Nolte, Rocco

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sina Quante, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Sicherheit der Thrombolysetherapie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ohne bekannten Ereigniszeitpunkt - eine Beobachtungsstudie an Patienten im Campus Benjamin Franklin" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den



Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Christian Nolte für die Möglichkeit unter seiner Betreuung promovieren und dieses interessante Thema bearbeiten zu dürfen, für seine stetige Unterstützung in der Anfertigung dieser Arbeit und für die Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit.

Darüber hinaus danke ich allen weiteren, auch ehemaligen Mitarbeitern der AG Klinische Schlaganfallforschung, insbesondere den an der Datenerhebung Beteiligten, für ihr Engagement.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Patienten und deren Angehörigen bedanken, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärten und diese Arbeit somit erst ermöglichten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden von ganzem Herzen, dafür dass sie mich im Verlauf dieser Arbeit jederzeit unterstützten und immer an mich glaubten. Ihre Anteilnahme, ihr Verständnis aber auch ihre konstruktive Kritik gaben mir stets großen Rückhalt.