

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sicherheit der Thrombolyse bei Patienten mit „Stroke Mimics“ im Vergleich zu
Patienten mit Schlaganfall

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanne Storms
aus Bochum

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Abstract	9
1. Einleitung	10
1.1 Epidemiologische Aspekte.....	10
1.2 Definition und Diagnostik: Schlaganfall, Transitorische Ischämische Attacke und Stroke Mimic..	11
1.2.1 Vergleich verschiedener Definitionen; Definition von Stroke Mimics nach Hand et al.....	11
1.2.2 Anamnese und Klinik.....	12
1.2.3 Rolle der Bildgebung bei der Diagnostik	14
1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls.....	16
1.3.1 Versorgung und Therapie	16
1.3.2 Mit der Lysetherapie assoziierte Komplikationen.....	17
1.3.3 Lysetherapie bei Stroke Mimics: Bisheriger Forschungsstand	18
1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	20
2. Methodik	21
2.1 Datenerhebung und Ethikvotum.....	21
2.2 Studienpopulation und erfasste Parameter	21
2.3 Thrombolysetherapie am Campus Benjamin Franklin der Charité (CBF)	24
2.4 Endpunkte.....	25
2.5 Einteilung nach Hand et al.....	27
2.6 Statistische Analyse	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Deskriptive Statistik und univariate Analysen	30
3.1.1 Intrakranielle Blutung nach ECASS III.....	31
3.1.2 Intrakranielle Blutung nach SITS.....	33
3.1.3 Günstiges Outcome nach 3 Monaten.....	35
3.1.4 Charakteristika der Gruppe der Stroke Mimics nach Hand et al. im Vergleich zur Gruppe der Schlaganfälle	37
3.1.4.1 Übersicht über die Alternativdiagnosen in der Gruppe der Stroke Mimics nach Hand et al.	40
3.1.4.2 Darstellung der Patienten mit sICH nach ECASS III bzw. SITS aus der Gruppe der Stroke Mimics.....	41

3.1.4.3	Darstellung der Anteile der Patienten mit sICH nach ECASS III innerhalb der verschiedenen Subgruppen der Stroke Mimics nach Hand et al.	46
3.2	Multivariate Analysen	47
3.2.1	Multivariate Analyse des Zusammenhangs einer sICH nach ECASS III und möglichen unabhängigen Prädiktoren.....	47
3.2.2	Multivariate Analyse des Zusammenhangs einer sICH nach SITS und möglichen unabhängigen Prädiktoren.....	48
3.2.3	Multivariate Analyse des Zusammenhangs eines günstigen Outcomes nach 3 Monaten und möglichen unabhängigen Prädiktoren	49
4.	Diskussion	50
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	50
4.2	Grundeigenschaften der Kohorte im Vergleich zur aktuellen Studienlage	50
4.2.1	Demografische Variablen, Vorerkrankungen und Diagnostik.....	50
4.2.2	Vorkommen von Patienten mit Stroke Mimics	51
4.3	Symptomatische intrakranielle Blutungen.....	52
4.3.1	Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen im Vergleich zur aktuellen Studienlage	52
4.3.2	Prädiktoren im Vergleich zu anderen Studien	56
4.4	Günstiges Outcome nach 3 Monaten	57
4.4.1	Häufigkeit eines günstigen Outcomes im Vergleich zur aktuellen Studienlage.....	57
4.4.2	Prädiktoren eines günstigen 3-Monats-Outcomes im Vergleich zur aktuellen Studienlage	58
4.5	Limitationen.....	60
4.6	Schlussfolgerungen und Ausblick	62
	Literaturverzeichnis.....	63
	Eidesstattliche Erklärung	80
	Lebenslauf.....	81
	Danksagung	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart des Patientenkollektivs	30
Abbildung 2: Darstellung der relativen Häufigkeiten einzelner mRS-Werte der Patienten bei Aufnahme..	39
Abbildung 3: Darstellung der relativen Häufigkeiten einzelner mRS-Werte der Patienten 3 Monate nach Lysetherapie	40
Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeiten der gruppierten Alternativdiagnosen	40
Abbildung 5: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 1)	43
Abbildung 6: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 2)	44
Abbildung 7: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 3)	44
Abbildung 8: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 8)	45
Abbildung 9: Relative Anteile der Patienten mit sICH nach ECASS III.....	46
Abbildung 10: Relative Anteile der Patienten mit sICH nach ECASS III in den verschiedenen Subgruppen nach Hand et al.	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Variablen des Patientenkollektivs	22
Tabelle 2: Liste der Kontraindikationen für eine Lysetherapie am CBF (Stand 2016).....	25
Tabelle 3: Definitionen für symptomatische intrakranielle Blutungen	26
Tabelle 4: Modified Rankin Scale (mRS)	27
Tabelle 5: Baseline-Charakteristika: sICH nach ECASS III	31
Tabelle 6 Baseline Charakteristika: sICH nach SITS	33
Tabelle 7 Baseline Charakteristika: Günstiges Outcome.....	36
Tabelle 8: Baseline Charakteristika: SM nach Hand et al.....	38
Tabelle 9: SM mit sICH nach ECASS III + SITS.....	42
Tabelle 10: Multivariate Analyse: sICH nach ECASS III	47
Tabelle 11: Multivariate Analyse: sICH nach SITS	48
Tabelle 12: Multivariate Analyse: Günstiges Outcome nach 3 Monaten	49

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AV-Fistel	arteriovenöse Fistel
Bzw.	beziehungsweise
CBF	Campus Benjamin Franklin der Charité
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DWI	Diffusion weighted Imaging (Diffusionsgewichtete MRT-Sequenz)
DTN	door-to-needle
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery-Sequenz
Ggf.	gegebenenfalls
HbA1c	Hämoglobin Typ A verbunden mit Glucose an Position c
HI	Hämorrhagische Infarzierung
ICD-10	10th International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	intracerebral hemorrhage (intrazerebrale Blutung)
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSW	Last seen well
LDL	Low Density Lipoprotein
m	männlich
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
OTT	Onset-to-treatment
paVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PH	Parenchymale Hämorrhagisierung
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PWI	Perfusionsgewichtete MRT-Sequenz
rt-PA	rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator
siCH	symptomatic intracerebral hemorrhage (symptomatische intrazerebrale Blutung)
SITS	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SM	Stroke Mimic
STEMO	Stroke-Einsatz-Mobil
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOF	Time-of-flight
TZ	Thrombinzeit
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WUS	Wake-up Stroke
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

SI- und abgeleitete Einheiten

h	Stunde(n)
nl	Nanoliter
mg	Milligramm
mg/dl	Miligramm pro Deziliter
µl	Mikroliter
min	Minuten

Zusammenfassung

Einleitung: Die intravenöse thrombolytische Therapie mit rt-PA ist für Patienten mit ischämischem Schlaganfall in einem Zeitfenster bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn indiziert. Dabei ist der klinische Nutzen für die betroffenen Patienten umso höher, je schneller die Thrombolyse durchgeführt wird. Daher müssen diagnostische Maßnahmen möglichst zeiteffizient erfolgen. Dies kann dazu führen, dass auch Patienten mit Schlaganfall-ähnlichen Symptomen eine Thrombolyse erhalten, ohne dass diese tatsächlich einen Schlaganfall haben (Stroke Mimics, SM). Für das Vorkommen und die Sicherheit der Thrombolysetherapie bei Patienten mit SM finden sich in der wissenschaftlichen Literatur heterogene Daten, die unter anderem von der SM-Definition abhängen. Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der Sicherheit der Thrombolysetherapie unter Beachtung aller möglichen SM-Fälle.

Methoden: In die vorliegende Analyse wurden insgesamt 1509 Patienten aus dem lokalen Thrombolyse-Register der Klinik für Neurologie der Charité (Campus Benjamin Franklin) eingeschlossen. Diese Patienten erhielten bei Verdacht auf ischämischen Schlaganfall zwischen den Jahren 2008 und 2016 eine intravenöse Thrombolysetherapie. Die Zuordnung zur Gruppe der Schlaganfälle bzw. SM erfolgte retrospektiv anhand der Einteilung nach Hand et al.. Endpunkte der statistischen Analyse waren das Auftreten symptomatischer intrazerebraler Blutungen (sICH) nach SITS und ECASS-III sowie ein günstiges funktionelles Outcome 3 Monate nach Lysetherapie definiert als ein Wert von 0-2 auf der „modified Rankin Scale“ (mRS).

Ergebnis: Von 1509 Patienten wurden 100 (6,6%) der Gruppe der SM zugeordnet. Innerhalb dieser Gruppe erlitten 8% (n=8) der Patienten eine sICH nach ECASS-III bzw. SITS. Im Vergleich dazu betrug die Rate an sICH nach ECASS-III in der Gruppe der Schlaganfälle 3,9 % (n=55). In der multivariaten Analyse waren der Glucosewert, der Schlaganfallsschweregrad, der systolische Blutdruck und die Zugehörigkeit zur Gruppe der SM unabhängig mit einer sICH assoziiert. Die Zugehörigkeit zur Gruppe der SM führte nahezu zu einer Verdreifachung des Risikos einer sICH nach ECASS-III bzw. SITS (odds ratio (OR) 2,795; 95%-Konfidenzintervall (KI) 1,26-6,22 bzw. OR 2,987; 95%-KI 1,33-6,69). SM-Patienten hatten signifikant häufiger ein günstiges funktionelles Outcome (59,6% (n=59) im Vergleich zu 48,7% (n=672) in der Gruppe der Schlaganfälle). In der multivariaten Analyse war die Diagnose eines SM kein unabhängiger Prädiktor für ein günstiges funktionelles Outcome (OR 1,112; 95%-KI 0,67-1,86).

Diskussion: Nach Anwendung der breiteren Definitionskriterien von SM nach Hand et al. fand sich in der vorliegenden Analyse ein höherer Anteil an SM-Patienten sowie ein höherer Anteil an sICH im Vergleich zu früheren Studien. Einheitliche und operationalisierbare Definitionskriterien für SM sind notwendig, um die Sicherheit der Thrombolyse bei SM besser beurteilen zu können.

Abstract

Introduction: Intravenous thrombolytic therapy with rtPA is indicated in patients with ischemic stroke within 4.5 hours after symptom onset. The benefit of thrombolytic therapy increases as time from symptom onset to treatment initiation decreases. Therefore, diagnostic measures must be performed as timely as possible. This may result in application of rtPA to patients presenting with stroke-like symptoms who do not actually have a stroke (Stroke Mimics, SM). Data on frequency and safety of thrombolytic therapy in patients with SM reported in scientific literature are heterogeneous and depend (among other factors) on the SM definition used. The aim of the study was to evaluate the safety of rtPA considering all possible cases of SM.

Methods: The present analysis included 1509 patients from the local thrombolysis registry at the Department of Neurology (Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin). These patients received intravenous thrombolytic therapy for suspected ischemic stroke between 2008 and 2016. Strokes were distinguished from SM retrospectively, using the criteria reported from Hand et al.. Endpoints in the statistical analysis were the frequency of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) according to the definition of SITS and ECASS III and a favorable functional outcome 3 months after thrombolytic therapy defined as a modified Rankin Scale (mRS) score of 0 to 2.

Results: Of 1509 patients, SMs comprised 100 (6.6%) cases. Within this group, 8% (n = 8) of the patients suffered sICH according to ECASS III and SITS. In comparison, the rate of sICH according to ECASS III in patients with stroke was 3.9% (n = 55). In the multivariable analysis, blood glucose, stroke severity, systolic blood pressure and SM diagnosis were independently associated with the risk of sICH. SM diagnosis nearly tripled the risk of sICH according to ECASS III and SITS (odds ratio (OR) 2.795; 95% confidence interval (CI) 1.26-6.22 and OR 2.987; 95% CI 1,33-6,69). Favorable functional outcome was significantly more frequent in the SM group (59.6% (n = 59); stroke group: 48.7% (n = 672)). In the multivariable analysis, the diagnosis of SM did not independently predict favorable functional outcome (OR 1,112; 95% CI 0,67-1,86).

Discussion: After applying the broader definition criteria of SMs reported from Hand et al. in the present analysis a higher proportion of patients with SM and sICH in SM was found in comparison to previous studies. Uniform and operationalizable definition criteria for SM are necessary to better assess the safety of thrombolysis in SM.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologische Aspekte

Schätzungen anhand des Erlanger Schlaganfall Registers zufolge ereignen sich jährlich ca. 262 000 Schlaganfälle in Deutschland (1). Frauen erleiden aufgrund der längeren Lebenserwartung mehr Schlaganfälle, jedoch sind die altersspezifischen Schlaganfallraten höher bei Patienten¹ männlichen Geschlechts (1,2). Zwischen 1990 und 2010 war weltweit insgesamt ein Anstieg der absoluten Anzahl erstmaliger ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle zu verzeichnen (3). Ebenso wurde ein Anstieg der absoluten Anzahl an Todesfällen aufgrund von Schlaganfällen im Zeitraum von 1990 bis 2013 beobachtet. Im Jahr 2013 verstarben weltweit 6,5 Millionen Menschen aufgrund eines Schlaganfalls (4). Gleichzeitig nahm die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls sowie die Mortalität in Ländern mit hohem Einkommensniveau ab (3). Weiterhin stand jedoch in der Todesursachenstatistik 2013 in Deutschland die Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen, zu denen im Wesentlichen der Schlaganfall gehört, an zweiter Stelle bei den Frauen und an dritter Stelle bei den Männern mit einem Anteil von 7,6% bzw. 5,4% (5). Gleichermaßen war der Schlaganfall 2013 der dritthäufigste Grund für Behinderung weltweit (6). In einem europäischen Register zeigte sich bei 40% der Patienten mit erstmaligem Infarkt ein schlechtes Outcome im Sinne von funktioneller Abhängigkeit, Mortalität oder Pflege in einer Institution (7).

8,8% bis 31,0% aller Patienten, die aufgrund eines Verdachts auf Schlaganfall in ein Krankenhaus eingewiesen werden, werden nach Durchführung diagnostischer Maßnahmen nicht den Schlaganfällen zugeordnet (8–10). Diese Patientengruppe wird in der Literatur als Stroke Mimics (SM) bezeichnet und unterliegt keiner einheitlichen Definition. Im Folgenden werden die Definitionen für Schlaganfälle und SM erläutert.

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wurde auf die Verwendung weiblicher Substantive verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für beide Geschlechter.

1.2 Definition und Diagnostik: Schlaganfall, Transitorische Ischämische Attacke und Stroke Mimic

1.2.1 Vergleich verschiedener Definitionen; Definition von Stroke Mimics nach Hand et al.

Die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1980 beschrieb den Schlaganfall als „(...) rapidly developed clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin“ (11) und schloss somit als klinische Definition auch Subarachnoidalblutungen und intrazerebrale Blutungen mit ein (11). Schlaganfälle lassen sich insgesamt in zwei Hauptkategorien unterteilen: Den ischämischen Schlaganfall und den hämorrhagischen Schlaganfall. Der hämorrhagische Schlaganfall entsteht infolge intrazerebraler Blutungen und macht mit 10-15% den deutlich geringeren Anteil aller Schlaganfälle aus. Der ischämische Schlaganfall liegt in rund 80% aller Schlaganfälle vor (12). Er ist definiert als ein (sub-)akut aufgetretenes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung im zerebralen Stromgebiet. Seltenerer Schlaganfallursachen sind Subarachnoidalblutungen und nicht eitrige Thrombosen zerebraler venöser Blutleiter, zu denen die Sinusvenenthrombosen gehören (12).

In Abgrenzung zur WHO-Definition des Schlaganfalls mit einer Dauer von über 24 Stunden werden Transitorische Ischämische Attacken (TIA) definiert als „(...) episodes of temporary and focal cerebral dysfunction of vascular origin, which are variable in duration, commonly lasting from 2 to 15 minutes, but occasionally lasting as long as a day (24 hours)“ (13). Auch in aktuellen Studien wird häufig eine Dauer von 24 Stunden für die Diagnosestellung einer TIA angenommen (8,14,15). Eine neuere Definition von Albers et al. beinhaltet einen Zeitrahmen von typischerweise einer Stunde (16). Insgesamt wurde die Bedeutung der zeitlichen Begrenzung jedoch zunehmend durch die Verfügbarkeit von akuttherapeutischen Maßnahmen und neue Erkenntnisse im Rahmen der bildgebenden Befunde in den Hintergrund gerückt (12). Sowohl die Definition von Albers et al. als auch die Definition von Easton et al. betonen insbesondere die Abwesenheit bzw. den fehlenden Nachweis von Infarzierung als definierend für eine TIA (16,17). Dem entsprechend kann nach Albers et al. ein charakteristischer Befund in der bildgebenden Diagnostik einen Infarkt und somit einen (ischämischen) Schlaganfall unabhängig von einem 24-Stunden-Zeitfenster definieren (16).

SM werden sehr heterogen definiert. Häufig werden SM als „Fehldiagnosen“ beschrieben (18–21). Eine weitere häufig verwendete Definition ist der fehlende Nachweis eines Korrelats für einen Schlaganfall insbesondere in der bildgebenden Diagnostik in Verbindung mit einer eindeutigen Alternativdiagnose (22–29). Im Gegensatz dazu kann nach der Einteilung der „Brain Attack Study“ von Hand et al. auch dann ein SM vorliegen, wenn keine Alternativdiagnose vorhanden ist. In einem solchen Fall erfolgt eine Kategorisierung in die SM-Untergruppe der „möglichen“ Schlaganfälle in Abgrenzung zu den „definitive Nicht-Schlaganfälle oder –TIAs“.² Diese Einteilung spiegelt den Umstand wider, dass im klinischen Alltag die eindeutige Zuordnung einer Diagnose nicht immer gelingt oder gelingen kann. In die Definition der Brain Attack Study wurden Befunde der bildgebenden Diagnostik in die Diagnosefindung insofern mit einbezogen, dass sie entweder die Diagnose unterstützen mussten oder nicht im Widerspruch mit dieser stehen durften (8). Eine genauere Beschreibung der Klassifikation nach Hand et al. findet sich in Kapitel 2.5 dieser Arbeit.

Wie bereits eingangs erwähnt, werden nicht-ischämische Schlaganfallursachen wie Subarachnoidalblutungen zu den Schlaganfällen gezählt. Insgesamt werden alle oder verschiedene Untergruppen intrakranieller Blutungen aber in einigen Analysen in Abgrenzung zu den ischämischen Schlaganfällen bzw. TIA zu den Stroke Mimics gezählt (14,20,30–32).

Einige Autoren beschrieben „TIA Mimics“ bei einer Symptombdauer von unter 24 Stunden (15,30). Von den meisten Autoren wird jedoch bezüglich der Stroke Mimics von einer Unterteilung anhand der Symptombdauer abgesehen (18,24,25,28,29,31,33–37).

1.2.2 Anamnese und Klinik

Bei der Anamneseerhebung bei einem Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall sollte unter anderem das Vorliegen von Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Nikotinabusus und Diabetes mellitus erfragt werden, welche häufiger mit ischämischem Schlaganfall und TIA assoziiert sind (38). Dagegen haben Patienten mit SM

² Bei denen in Anführungsstrichen gesetzten Begriffen „möglich“ und „definitiver nicht-Schlaganfall oder –TIAs“ handelt es sich um wortgleiche Übersetzungen durch die Autorin.

häufig weniger oder keine kardiovaskuläre Risikofaktoren, kein bekanntes Vorhofflimmern, sind im Mittel deutlich jünger als Patienten mit Schlaganfall und eher weiblich (9,10,39). Anamnestische Hinweise auf das Vorliegen eines SM sind vorbekannte kognitive Einschränkungen, epileptische Anfälle in der Vorgeschichte und ein Bewusstseinsverlust oder ein epileptischer Anfall bei Symptombeginn (8,40,41).

Klinisch ist dem SM und dem ischämischen Schlaganfall das plötzliche Auftreten fokalneurologischer Störungen gemeinsam. Die häufigsten Symptome des ischämischen Schlaganfalls sind in absteigender Häufigkeit: plötzlich aufgetretene Paresen, Hypästhesien, Dysarthrien, Aphasien, Ataxien und Okulomotorikstörungen (38). Zur Erfassung der neurologischen Defizite wird als formaler Schlaganfallscore der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) angewendet. Mithilfe des NIHSS wird in 11 funktionellen Teilbereichen die Symptomschwere quantifiziert; hierbei können Werte zwischen 0 und 42 Punkten erreicht werden (12,42). In der neurologisch-klinischen Untersuchung findet sich bei Patienten mit SM häufig ein deutlich niedrigerer NIHSS (10,31,41) und selten eine faziale Parese (41).

Die Ursachen von SM sind sehr vielfältig. Zu den häufigsten Alternativdiagnosen bei SM gehören epileptische Anfälle bzw. postiktale Defizite, kardiale Synkopen, Konversionsstörungen, Kopfschmerzsyndrome wie Migräne bzw. Migräneaura, metabolische Störungen wie Hyper- und Hypoglykämie, periphere vestibuläre Störungen, Verschlechterung von Symptomen in Rahmen einer Sepsis oder eines Delirs und peripheren Neuropathien (8,10,14,30,31,39,43–45). Zu den selteneren Entlassdiagnosen gehören u.a. die Transiente Globale Amnesie (14,30) und Hirntumoren (14,24,46); auch Elektrolytverschiebungen, insbesondere Hyponatriämien, können Schlaganfälle imitieren (47).

Während der Ausschluss von Blutungen, Elektrolytverschiebungen und Hypo- bzw. Hyperglykämien zu den unmittelbar durchzuführenden diagnostischen Maßnahmen bei Verdacht auf akuten ischämischen Schlaganfall gehören (48), empfiehlt die aktuelle amerikanische Leitlinie, den frühen Beginn einer rekanalisierenden Therapie weitergehenden diagnostischen Schritten vorzuziehen (49).

1.2.3 Rolle der Bildgebung bei der Diagnostik

Für die Diagnosestellung eines ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfalls sowie eines Stroke Mimics sind bildgebende Verfahren insbesondere im Hinblick auf das weitere therapeutische Vorgehen von essentieller Bedeutung. Grundsätzlich stehen für die bildgebende Diagnostik die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Zur Diagnostik eines Schlaganfalls mittels MRT wird ein spezifisches Schlaganfallprotokoll mit verschiedenen MRT-Sequenzen durchgeführt, mit dessen Hilfe sich unter anderem Ausmaß und Lokalisation einer Ischämie und der Gefäßstatus darstellen lässt. Unter anderem werden eine diffusionsgewichtete und eine perfusionsgewichtete Sequenz (DWI bzw. PWI), eine Magnetresonanzangiografie (MRA), eine T2-gewichteten Sequenz (z.B. FLAIR) und eine blutungssensitive Sequenz (z.B. eine T2*-gewichtete Gradientenechosequenz) durchgeführt. Die MRA wird zur Darstellung extra- und intrakranieller Gefäßverschlüsse verwendet und kann entweder mithilfe von Kontrastmittel oder ohne Kontrastmittel (z.B. „time-of-flight“ (TOF)) erfolgen. Auch mittels CT kann eine Gefäßdarstellung erfolgen; hierzu ist jedoch die Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel erforderlich (50).

Zur Identifizierung oder zum Ausschluss von intrazerebralen Blutungen ist die CT das Standardverfahren. Eine Alternative mit mindestens gleicher Sensitivität ist die T2*-gewichteten Sequenz der Magnetresonanztomographie (MRT) (51,52).

In der diffusionsgewichteten Sequenz der MRT (Diffusion Weighted Imaging, DWI) demarkieren sich ischämische Infarkte bereits innerhalb der ersten Stunden (12). In der Diagnostik akut aufgetretener ischämischer Schlaganfälle ist die DWI der CT hinsichtlich der Sensitivität insbesondere in den ersten 3 Stunden nach Symptombeginn deutlich überlegen (52–54). Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass es sich bei DWI-Läsionen um irreversibel geschädigtes Gewebe handelt. Durch die Kombination der DWI und perfusionsgewichteten Sequenzen (PWI), welche den Bereich im Gewebe darstellen, in dem die Durchblutung eingeschränkt ist, kann über das Konzept des PWI-DWI-Mismatches zusätzlich ein möglicher Benefit rekanalisierender Therapien abgeschätzt werden (50). Darüber hinaus kann durch Abgleich der DWI und der FLAIR, in der sich das Infarktareal erst nach ungefähr 4,5 Stunden demarkiert, eine Einschätzung des Zeitpunkt

des Symptombeginns erfolgen (12,55). Neben der Perfusions-MRT zeigt die Perfusions-CT die Durchblutung des Hirngewebes nach Gabe von Kontrastmittel an (50).

Ein kleiner Anteil an Patienten mit Verdacht auf ischämischen Schlaganfall zeigt DWI-negative-Bildgebungsbefunde (24,56). Hierzu gehören Patienten mit falsch negativen DWI-Befunden aufgrund der Schwächen dieser Bildgebungsmodalität im posterioren Stromgebiet und bei hyperakuten Ischämien (56–59). Darüber hinaus kann DWI-Negativität (bei klinisch reversibler Symptomatik) Hinweis auf das Vorliegen einer TIA sein (s. Kapitel 1.2.1), wohingegen einige Autoren postulieren, dass bei DWI-Negativität in einer nach rekanalisierender Therapie erfolgten Bildgebung ein „abgewendeter“ Schlaganfall vorliegen kann (23,46,60). Freeman et al. zufolge sind diese jedoch bei Vorliegen vorheriger DWI-positiver Bildgebungsbefunde eher selten und somit sollte DWI-Negativität nach erfolgter rekanalisierender Therapie Anlass zu weiteren Untersuchungen hinsichtlich alternativer Ursachen der zur Aufnahme führenden Symptomatik sein (61). Darüber hinaus wurde DWI-Negativität in einigen Studien in Kombination mit der Entlassungsdiagnose zur Identifikation von Stroke Mimics verwendet (25,27–29,31,35,60,62,63). Eichel et al. setzten die DWI allein als Screeningmethode zur Unterscheidung zwischen ischämischen Schlaganfall und SM ein und fanden diese sicher und effektiv (64).

SM können bildgebend den ischämischen Schlaganfall imitieren: Beispielsweise können auch Migräneattacken mit einem zytotoxischen Ödem in der DWI einhergehen. In einem solchen Fall kann jedoch u.a. durch Evaluation der Perfusionsparameter die genaue Einordnung erfolgen (65). Auch bei epileptischen Anfällen, Sinusvenenthrombosen, Neoplasien und Transienter Globaler Amnesie, welche sowohl klinisch als auch in der DWI-Bildgebung ischämische Schlaganfälle imitieren können, können die Signalverteilung in der DWI und die Einbeziehung weiterer MRT-Bildgebungssequenzen oder eines Perfusions-CTs helfen, SM von ischämischen Schlaganfällen zu unterscheiden (66–68). Jedoch kann die Differenzierung zwischen postiktalen Phänomenen und ischämischen Schlaganfällen sowohl in der Perfusions-CT- als auch in der MRT-Bildgebung eine Herausforderung darstellen (69,70).

Insgesamt besteht daher der Konsens, dass die differentialdiagnostische Einordnung von SM und Schlaganfall nur in der Zusammenschau des klinischen Verlaufs und der Bildgebungsbefunde erfolgen kann (12,17,49,71).

1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

1.3.1 Versorgung und Therapie

Die Versorgung eines Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall sollte in einem Zentrum mit einer Stroke Unit erfolgen (49,72). Eine Stroke Unit ist eine auf die Behandlung von Schlaganfallpatienten spezialisierte Station, deren Einrichtung die Letalität und das Auftreten von Schlaganfall-assoziierten Komplikationen deutlich verringert hat (73–75).

Für die kurative Therapie des ischämischen Schlaganfalls wird der rekombinante Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA, Actilyse®) eingesetzt. Es handelt sich dabei um ein gentechnisch hergestelltes Enzym, welches indirekt die Auflösung des durch ein Blutgerinnsel verursachten Gefäßverschlusses herbeiführt. Die Anwendung erfolgt intravenös (76). Zunächst war die Lysetherapie analog zu den Einschlusskriterien der ersten großen randomisierten Studien auf einen Zeitraum von 3 Stunden nach Symptombeginn beschränkt (77,78). Nachdem die European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III den Nutzen der intravenösen Therapie mit rt-PA bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn zeigen konnte, ist die Lysetherapie seit November 2010 in Deutschland für diesen Zeitraum zugelassen (72,79). Grundsätzlich gilt, dass für den maximalen Therapieerfolg der Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn so gering wie möglich gehalten werden sollte (80).

Zu den Strategien der Verringerung des Zeitverlusts zwischen Symptombeginn und Beginn der Lysetherapie gehört der Einsatz des Stroke-Einsatz-Mobils (STEMO) in Berlin. Hierbei handelt es sich um einen spezialisiertes Fahrzeug mit CT und point-of-care Labor sowie einem Team aus einem Neurologen, einem Rettungsassistenten und einem medizinisch-technischen Assistenten, welches die entscheidenden diagnostischen Schritte und den Beginn der Lysetherapie noch am Einsatzort ermöglicht (81).

Verschiedene Studien haben zudem die Sicherheit der Lysetherapie bei Patienten mit unsicherem Zeitpunkt des Symptombeginns evaluiert. In einem Zeitraum zwischen 4,5

und 6 Stunden kann der aktuellen deutschen Leitlinie zufolge die Therapie unter Beachtung erweiterter Bildgebungsparameter als individueller Heilversuch durchgeführt werden (72). Zudem liefern aktuelle Studien Hinweise auf die Durchführbarkeit der Lysetherapie bei ausgewählten Patienten mit einem bis zu 9 Stunden zurückliegenden Symptombeginn bzw. Patienten, welche mit Schlaganfallsymptomen erwacht sind (55,82,83).

Darüber hinaus können in interventionell-angiografisch tätigen Zentren intraarterielle Verfahren erwogen werden: Für ausgewählte Patienten besteht die Möglichkeit der Thrombektomie mittels mechanischen Rekanalisation, welche in Kombination mit intravenöser Lysetherapie mittels rt-PA erfolgen kann. Ist diese kontraindiziert, gilt die mechanische Thrombektomie als Erstlinientherapie bei proximalen Gefäßverschlüssen. Grundsätzlich kann in ausgewählten Fällen auch eine lokale Lysetherapie mittels intraarterieller Gabe von Thrombolytika erfolgen. Dieser Therapieansatz ist jedoch vor dem Hintergrund der Fortschritte bei mechanischen Thrombektomieverfahren in den Hintergrund gerückt (49,72).

1.3.2 Mit der Lysetherapie assoziierte Komplikationen

Intrakranielle Blutungen und assoziierte Risikofaktoren

Die häufigsten in Verbindung mit der Lysetherapie auftretenden Komplikationen sind Blutungen unterschiedlicher Lokalisation; bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist die intrazerebrale Blutung die häufigste und wichtigste Nebenwirkung (76). In großen Studien zur Sicherheit der Thrombolysetherapie betrug der Anteil der Patienten, welche eine symptomatische intrakranielle Blutung (sICH) erlitten, zwischen 2,4% und 8,8% unter Lysetherapie mit deutlich geringeren Blutungsraten bei Placebogabe (0,2%-3,4%) (78,79,84).

Zu den Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen nach Lysetherapie gehören fortgeschrittenes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, niedrige Thrombozytenzahl, ein erhöhter Glucosewert, ein hoher systolischer Blutdruck, der Schweregrad der Symptome im Sinne eines hohen NIHSS-Scores sowie bildgebende Kriterien wie Infarktfrühzeichen im CT und das Ausmaß der DWI-Läsion im MRT (85–88). Analog zum abnehmenden Benefit der Thrombolyse mit zuneh-

mendem Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Thrombolysetherapie steigt das Risiko für sICH (87,89). Bezüglich der Vormedikation stellen die Einnahme von Statinen in mittlerer bis hoher Dosis und von Thrombozytenaggregationshemmern unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von sICH dar (87,90).

Als ein weiterer Faktor für ein erhöhtes Auftreten von ICH wird das Vorhandensein und die Zahl von Mikroblutungen im vor einer Lysetherapie durchgeführten MRT diskutiert (29,91,92). Lobäre Mikroblutungen im MRT können dabei ein Hinweis auf eine bestehende zerebrale Amyloidangiopathie sein. Hierbei handelt es sich um eine histopathologisch charakterisierte Vaskulopathie, welche bei bis zu 70% der thrombolyseseassoziierten Blutungen nachgewiesen werden konnte (93).

Einige Risikofaktoren für sICH sind in den Kontraindikationen gegen die Lysetherapie repräsentiert. Die Liste der Kontraindikationen einer Lysetherapie für die vorliegende Studie ist im Kapitel 2.3 dieser Arbeit zu finden.

Weitere Komplikationen

Nach Gabe von rt-PA können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, von denen die Häufigste mit einem Anteil von 1,2-1,7% aller mit rt-PA therapierten Patienten das Angioödem darstellt (76,94,95). Des Weiteren können unspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit und Blutdrucksenkung auftreten (76).

1.3.3 Lysetherapie bei Stroke Mimics: Bisheriger Forschungsstand

In dem Bestreben, den Zeitabstand zwischen Aufnahme und Therapiebeginn für den maximalen Therapieerfolg der Lysetherapie so gering wie möglich zu halten, besteht das Risiko, dass Patienten mit SM eine Lysetherapie erhalten (27). Dabei wird die Sicherheit der Thrombolysese bei Patienten mit SM zu einer wichtigen Forschungsfrage. Das Vorkommen von SM im Rahmen der Lysetherapie sowie die Komplikationsrate und das Outcome wurden in einigen Studien untersucht. Der Anteil der mit rt-PA therapierten SM hängt dabei unter anderem von den verwendeten Definitionen ab. In Studien, welche schwerpunktmäßig DWI-gewichtete MRT-Sequenzen zur Unterscheidung zwischen ischämischem Schlaganfall und SM nutzten, wurde die Häufigkeit von SMs mit 6,5-14,1% angegeben (18,24,25,27–29,35,96,97). Aktuelle Studien, in denen die Diagnosestellung durch

Experten erfolgte, ergaben ähnliche Raten (7-11%) (46,98,99). Eine große europäische Multicenter-Kohortenstudie, welche die Einteilung nach Hand et al. zur Diagnosestellung adaptierte, fand einen deutlich geringeren Anteil mit 1,8% SM unter allen lysierten Patienten (100). Diese Studie schloss auch zuvor veröffentlichte Ergebnisse kleinerer Studien mit ein (23,24,34,101,102). Auch eine kleinere Studie, welche die Einteilung nach Hand et al. nutzte, fand einen geringeren Anteil (2,8%) (34). In der zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit (letzte Literaturrecherche am 21.09.2020) größten und aktuellsten Studie zur Sicherheit der Thrombolysetherapie bei SM anhand des SITS-Registers erfolgte die Zuordnung allein anhand der Entlassungsdiagnose. Im Register wurden 4,1% von 10436 Patienten insgesamt als SM identifiziert (36). In auf Schlaganfall spezialisierten Zentren ist der SM-Anteil geringer als in weniger auf die Diagnostik von Schlaganfällen spezialisierten Krankenhäusern (37,103). Die Anteilsunterschiede solcher Zentren gleichen sich jedoch in Untersuchungen zu Telestroke-Netzwerken an. In solchen Netzwerken wird die Diagnosestellung und damit die Indikationsstellung der Lysetherapie durch einen per Telemedizin zugeschalteten Neurologen unterstützt (22,104).

Das Risiko der Patienten mit SM für eine sICH war in allen bisher das Thema untersuchenden Studien gering. Ein Fallbericht beschreibt eine sICH nach Lysetherapie bei einem Schlaganfall-mimikrierenden Glioblastoma multiforme (105). Tsivgoulis et al. berichteten in ihrer SM-Kohorte von 2009-2013 über einen verstorbenen Patienten mit sICH (1,3%); die angeschlossene Metaanalyse ergab einen Anteil von 0,5% sICH unter den SM (29). Dieser Wert ist vergleichbar mit der des SITS-Registers von 0,2% bzw. 0,5% sICH bei Patienten mit SM in Abhängigkeit von der verwendeten sICH-Definition (36). In der multizentrischen europäischen Studie erlitten zwei SM-Patienten eine sICH, welche beide ein gutes Outcome 3 Monate nach Lysetherapie hatten (100).

Das 3-Monats-Outcome war in allen Studien, welche diesen Wert erhoben, als deutlich besser bei Patienten mit SM im Vergleich zu Patienten mit ischämischem Schlaganfall (34,36,46,97,98,100–102).

1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Die Datenlage zur Häufigkeit von SM bei Patienten, die eine Thrombolysebehandlung erhalten, ist sehr heterogen und hängt von der verwendeten Definition und damit auch grundsätzlich von der Verfügbarkeit diagnostischer Mittel ab. Im Gegensatz hierzu gilt die Lysebehandlung bei Patienten mit SM bezogen auf das Auftreten von sICH und das funktionelle Outcome nach 3 Monaten einheitlich als sicher.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der Sicherheit der Lysebehandlung bei SM unter allen mit intravenöser Gabe von rt-PA therapierten Patienten in einem deutschen Zentrum mit hoher MRT-Verfügbarkeit unter Beachtung auch der möglichen Schlaganfälle nach Hand et al.. Als Vergleichsgruppe dienen Patienten, die nach Hand et al. zu den „wahrscheinlichen“ oder „definitiven“ Schlaganfällen gezählt werden und die eine intravenöse Lysebehandlung erhalten haben. Bisherige Studien schließen häufig nur Patienten ein, welche innerhalb von 3 oder 4,5 Stunden eine Lysebehandlung erhalten haben und/oder bei denen nach Lysebehandlung ein MRT durchgeführt werden konnte. Mit weiter gewählten Einschlusskriterien und der gewählten erweiterten SM-Definition nach Hand et al. möchten wir die Häufigkeit von Patienten mit SM möglichst realistisch erfassen. Wir erwarten einen höheren SM-Anteil bei gleichzeitig geringerer Häufigkeit von sICH. Des Weiteren erwarten wir ein besseres 3-Monates-Outcome in der Gruppe der SM-Patienten im Verhältnis zur Gruppe der Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

2. Methodik

2.1 Datenerhebung und Ethikvotum

Die in dieser Arbeit analysierten Daten wurden am Campus Benjamin Franklin der Charité erhoben. Die Datenerhebung erfolgte zum Einen prospektiv im Rahmen der in der Klinik für Neurologie am Campus Benjamin Franklin etablierten prospektiven Thrombolyse-Kohorte (88,92,106), zum Anderen retrospektiv für zusätzliche Parameter, die in dieser Arbeit untersucht wurden. Letztere sind in Tabelle 1 in Kapitel 2.2 markiert. Die eigenständige Erfassung der Patientendaten durch die Dissertandin erfolgte im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2016. Darüber hinaus wurden alle retrospektiv erhobenen Daten von der Dissertandin erfasst. Für die Datenerhebung liegt ein Votum der Ethikkommission der Charité vom 22.01.2015 (Ethikantragsnummer EA4/061/14, außerdem EA4/019/08 aus 2008) vor. Die Teilnahme an der Nachbefragung nach 3 Monaten konnte jederzeit mündlich oder schriftlich verweigert werden. Neben den in der Nachbefragung erhobenen Informationen wurden die Daten primär dem elektronischen Krankenhausinformationssystem entnommen. Im Falle fehlender Informationen wurden die Akten der Patienten aus dem Archiv bestellt und gesichtet.

2.2 Studienpopulation und erfasste Parameter

Die Studienpopulation besteht aus Patienten, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2016 wegen eines Verdachts auf einen ischämischen Schlaganfall an der Charité am Campus Benjamin Franklin aufgenommen wurden und eine thrombolytische Therapie erhielten. Neben diesen zeitlichen und therapeutischen Kriterien gab es keine weiteren Einschlusskriterien. Ausschlusskriterien waren eine fehlende zerebrale Bildgebung nach Lysetherapie sowie eine zusätzlich oder allein erfolgte intraarterielle Lysetherapie und/oder mechanische Thrombektomie. Patienten, deren systemische Thrombolysetherapie abgebrochen wurde, wurden aus der Studie nicht ausgeschlossen.

Die für die vorliegende Analyse erfassten Variablen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Erfasste Variablen des Patientenkollektivs

Erfasste Variablen	
<i>Demografische Variablen</i>	Geschlecht
	Alter
	Tag der Lysetherapie: Feiertag/Wochenende
<i>Vorerkrankungen und Medikation bei Aufnahme</i>	Arterielle Hypertonie
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Diabetes mellitus
	Stattgehabter Schlaganfall
	Vorhofflimmern
	Epileptische Anfälle in der Vorgeschichte*
	Koronare Herzkrankheit
	Herzschrittmacher/Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
	Herzinsuffizienz
	Hypercholesterinämie
	Therapie mit oralem Antikoagulans
	Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer
	Mittlere bis hohe Statindosis bei Aufnahme
<i>Klinische Parameter bei Aufnahme</i>	NIHSS vor Lyse
	mRS vor Lysetherapie [¶]
	Symptomatik aus dem Schlaf heraus aufgetreten und LSW>4,5h
	Glucose in mg/dl
	HbA1c in %
	Kreatininwert in mg/dl
	Blutdruck (systolisch, in mmHg)
	Thrombozytenzahl/nl
	LDL in mg/dl
	INR
Akute epileptische Aktivität*	
<i>Diagnostik und stationärer Aufenthalt</i>	MRT vor Lyse
	Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen
	Onset-to-needle-Time in Minuten
	LSW-to-needle-Time in Minuten
	Onset- und LWS-to-needle-Time in Minuten
	Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden
	Door-to-needle-Time in Minuten
	Admission-to-imaging-Time in Minuten
<i>Diagnose und Komplikationen</i>	Diagnose: SM nach Hand et al.*
	NIHSS bei Entlassung
	mRS bei Entlassung [¶]
	Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen [¶]
	Günstiges Outcome (mRS = 0-2) bei Entlassung [¶]
	Günstiges Outcome (mRS = 0-2) 3 Monate nach Lysetherapie [¶]
	Anaphylaxie/allergische Reaktion
Abbruch der Lysetherapie	
[¶] = Erläuterung der Variablen in Kapitel 2.4; * = die Datenerhebung erfolgte für diese Variablen retrospektiv	

Für die Erfassung von Vorerkrankungen wurden sowohl bei Aufnahme bekannte Erkrankungen als auch im stationären Verlauf gestellte Erstdiagnosen einbezogen. Die Erstdiagnosen für arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz wurden nach den je-

weils aktuellen Leitlinien gestellt (107–112). Die Variable „Stattehabter Schlaganfall“ bezog sich auf die Liste der Vordiagnosen oder einem entsprechenden Befund in der kraniellen Bildgebung. Die Diagnose einer Hypercholesterinämie wurde gestellt, wenn der Laborwert für LDL-Cholesterin mehr als 130mg/dl oder der Gesamtcholesterinwert über 220mg/dl lag oder bereits vor Aufnahme eine Pharmakotherapie einer Hyperlipidämie bestand. Eine mittlere bis hohe Statindosis in der Vormedikation wurde definiert als Einnahme von Simvastatin oder Lovastatin ab einer Dosis von 40mg/Tag bzw. als Einnahme von Atorvastatin oder Rosuvastatin (90). Epileptische Anfälle in der Vorgeschichte wurden analog zum FABS-Score (41) erfasst und aus der Liste der Vordiagnosen entnommen.

Als klinische Parameter bei Aufnahme wurden unter anderem epileptische Aktivität und der Schlaganfallschweregrad erhoben. Akute epileptische Aktivität ist analog zum RO-SIER-Score (40) als klinisch beobachteter konvulsiver Anfall definiert. Für die Einteilung des Schweregrads des Schlaganfalls bzw. des Outcomes wurden der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) und die „modified Rankin Scale“ (mRS) erfasst. Der NIHSS wurden bei Aufnahme und bei Entlassung von einem NIHSS-zertifizierten Arzt in Weiterbildung der neurologischen Klinik erhoben. Zusätzlich wurde der mRS-Wert zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Die mRS und deren Erhebung, die für die Einteilung der intrakraniellen Blutungen verwendeten Definitionen sowie auch die in dieser Arbeit verwendete Einteilung der SM nach Hand et al. sind in den Abschnitten 2.4 und 2.5 dieser Arbeit ausführlich beschrieben.

Des Weiteren wurde die initial durchgeführte Bildgebungsmodalität als dichotome Variable erfasst („MRT vor Lyse“). Am CBF steht ein MRT primär für die Bildgebung von Schlaganfällen zur Verfügung. Sofern dieses Gerät verfügbar war und keine Kontraindikationen vorlagen, wurde eine Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Kontraindikationen für die Durchführung eines MRT sind Vorhandensein eines Herzschrittmachers, von Metallimplantaten sowie gegebenenfalls Intensivpflichtigkeit der Patienten. Bei dem primär zur Verfügung stehenden MRT-Gerät handelt es sich um ein 3-Tesla-MRT (Siemens TimTRIO). Das lokale Schlaganfall-MRT-Protokoll umfasst eine T2*-Sequenz, eine DWI, eine TOF-MRA, eine FLAIR sowie eine PWI. Bei dem zwischen 2008 und 2016 eingesetzten CT-Gerät handelte es sich zu Beginn um einen 16-Zeiler, danach wurde ein 64-Zeiler bzw. ein 80-Zeiler in der CT-Diagnostik eingesetzt.

Für die Erfassung der zeitlichen Abläufe wurden folgende Variablen verwendet: Die Onset-to-needle-time beschreibt die Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Beginn der Lysetherapie in Minuten. Sie kann somit nicht bei Patienten erfasst werden, bei denen der Zeitpunkt des Symptombeginns unbekannt ist. In diesen Fällen wurde stattdessen der Last seen well-Zeitpunkt (LSW) erfasst, also der Zeitpunkt, zu dem der Patient zuletzt symptomfrei gesehen wurde. Dementsprechend wird der Zeitraum zwischen dem zuletzt bekannten symptomfreien Zeitpunkt und dem Beginn der Lysetherapie als LSW-to-needle-time bezeichnet. Für die Analyse wurden die Zeiträume zusammengefasst und aufgeteilt: Einerseits in die Gruppe der Patienten, bei denen zwischen dem Auftreten der Symptome bzw. dem LSW und dem Beginn der Lysetherapie sicher weniger als 3 Stunden vergingen, andererseits in die Gruppe der Patienten, bei denen die Zeiträume entweder nicht bekannt waren oder mehr als 3 Stunden betragen. Darüber hinaus wurde erfasst, wieviel Zeit zwischen Aufnahme des Patienten in der Rettungsstelle und Beginn der Bildgebung bzw. Beginn der Lysetherapie verging (Admission-to-imaging-time bzw. Door-to-needle-time). Für die Berechnung dieser beiden Variablen wurden Patienten, welche im STEMO lysiert wurden, ausgeschlossen.

2.3 Thrombolyseetherapie am Campus Benjamin Franklin der Charité (CBF)

Die Indikationsstellung zur intravenösen Thrombolyseetherapie am CBF erfolgt durch einen Arzt in Weiterbildung oder Facharzt der neurologischen Klinik in Rücksprache mit einem neurologischen Oberarzt. Vor Durchführung einer Thrombolyseetherapie wird durch den behandelnden Arzt anhand einer Checkliste das Vorhandensein von Kontraindikationen überprüft. Die aktuelle verwendete Version beinhaltet die in Tabelle 2 dargestellten Kontraindikationen.

Tabelle 2: Liste der Kontraindikationen für eine Lysetherapie am CBF (Stand 2016)

Zeitliches Kriterium	Symptombeginn >4,5h, wenn „zuletzt gesehen ohne Defizit“ >4,5h ggf. Lysetherapie im Rahmen von laufenden Studien oder als individueller Heilversuch
Symptomatik / Untersuchungsbefunde	Krampfanfall zu Beginn der Symptome (ggf. sofort cMRT, Entscheidung durch Oberarzt)
	Kein relevantes Defizit
	Symptome komplett regredient
	Fixierte Blickwendung und Hemiplegie
	V.a. Subarachnoidalblutung, auch bei unauffälligem CT
Bildgebung	Blutdruck >185mmHg systolisch/>110mmHg diastolisch
	Frischer Blutungsnachweis im Bild
Vorgeschichte / Vorerkrankungen	Eindeutig demarkierter Infarkt
	Lumbalpunktion/arterielle Punktion (nicht komprimierbar) <7 Tage
	Schwere gastrointestinale/urogenitale Blutung <21 Tage
	große Operation <30 Tage (Entscheidung durch Oberarzt)
	Z.n. Schlaganfall <30 Tage (Entscheidung durch Oberarzt)
	Kopfverletzung <3 Monate (Entscheidung durch Oberarzt)
	Arteriovenöse Malformation/Aneurysma
	Einnahme neuer oraler Antikoagulanzen innerhalb der letzten 24 Stunden und Thrombinzeit (TZ)/partielle Thromboplastinzeit (PTT) außerhalb des Normbereichs
Schwangerschaft	
Laborparameter	Thrombozytenzahl <100000/µl
	INR >1,7
	PTT>40 Sekunden
	Serumglucose <50mg/dl oder >400mg/dl

Die Liste der Kontraindikationen wurde zuvor mehrmals überarbeitet. Insbesondere wurde hierbei im Frühjahr 2009 das zeitliche Kriterium von unter 3 Stunden auf das bis zum Ende der Datenerhebung gültige Zeitfenster von 4,5 Stunden erweitert. Eine nicht mehr verfügbare Version der Gebrauchsinformation von Actilyse® sah laut der Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ (Stand September 2012, (113)) eine obere Altersgrenze von 80 Jahren vor. In der hier untersuchten Studienpopulation erhielten dennoch auch schon vor 2012 über 80-jährige Patienten eine Lysetherapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs. Mittlerweile findet sich in den Fachinformationen keine Altersbeschränkung mehr (76).

2.4 Endpunkte

Primärer Endpunkt der statistischen Analyse war die Häufigkeit von symptomatischen intrakraniellen Blutungen (sICH) nach der Definition von ECASS III (79). Sekundäre Endpunkte waren sICH nach der Definition von SITS (77) und ein günstiges funktionelles Outcome 3 Monate nach Lysetherapie, welches anhand der modified Rankin Scale (mRS) beurteilt wurde.

Die Endpunktallokation der sICH erfolgte anhand der radiologischen Bildgebungsbefunde; in nicht eindeutigen Fällen erfolgte die Endpunktallokation durch einen neurologischen Facharzt oder ein Arzt in Weiterbildung mit langjähriger Erfahrung auf der Stroke

Unit. Die Klassifikation nach SITS bezieht sich zusätzlich auf die radiologische Klassifikation hämorrhagischer Transformationen nach Berger und Fiorelli (114,115). Unterschieden wird in diesen Arbeiten zwischen hämorrhagischer Infarzierung (HI) und parenchymaler Hämorrhagisierung (PH). Weiter unterteilt wird in HI-1 im Sinne von kleinen petechialen Blutungen am Infarkttrand und HI-2 mit konfluierenden Petechien innerhalb des Infarktgebiets ohne raumfordernde Effekte. Außerdem wird zwischen PH-1 in Form eines Hämatoms, welches weniger oder gleich 30% des Infarktareals einnimmt und gering raumfordernd ist und der PH-2 unterschieden. Jegliche Blutung, die außerhalb des Infarktareals liegt oder mehr als 30% des Infarktareals einnimmt und deutlich raumfordernd ist wird als PH-2 definiert. Eine Übersicht zu den verschiedenen Definitionen symptomatischer intrakranieller Blutungen findet sich in Tabelle 3. Abweichend von dem in der SITS-Definition angegebenen Zeitfenster wurde in einzelnen Fällen aus klinischen oder organisatorischen Gründen die Folgebildgebung erst nach 36 Stunden durchgeführt. Grund hierfür war am ehesten die Verfügbarkeit des CTs/MRTs.

Tabelle 3: Definitionen für symptomatische intrakranielle Blutungen

	Art und Lokalisation der Blutung	Zeitliches Kriterium	Klinisches Kriterium
SITS	PH-2 im oder außerhalb des Infarktgebiets	22-36 Stunden nach Lysetherapie	Verschlechterung des NIHSS-Scores um 4 oder mehr Punkte (im Vergleich zum geringsten NIHSS-Score innerhalb der letzten 24 Stunden/dem NIHSS-Score zu Beginn) oder zum Tod führend
ECASS III	jegliches extravaskuläres Blut im Gehirn oder Schädel	Keins	NIHSS-Score-Anstieg um 4 oder mehr Punkte/zum Tod des Patienten führend/Blutung wurde als der führende Grund für die klinische Verschlechterung identifiziert

Das funktionelle Outcome wurde mithilfe der mRS evaluiert, welche aus der Rankin Scale (116) hervorgeht. Die Rankin Scale wurde für die UK-TIA study group modifiziert (117,118) und 1988 von van Swieten et al. erstmals als modified Rankin Scale publiziert (119). Der mRS-Wert wurde in der Klinik zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung von einem neurologischen Assistenzarzt erhoben. Die sechs- bis siebenstufige Skala umfasst Werte von 0 (keine Symptome) bis 5 (schwergradige Behinderung) (117) bzw. 6 (Tod). Im Rahmen der Datenerhebung wurden die Patienten zusätzlich 3 Monate nach dem Datum der Lysetherapie telefonisch oder per Brief kontaktiert; auch hier wurde die mRS verwendet. Konnte der Patient nicht kontaktiert werden, wurde anhand des Berliner Melderegisters überprüft, ob der Patient noch lebte. Dies geschah auf Grundlage des Bundesmeldegesetzes (120). Zusätzlich wurde über Angaben von Verwandten oder

Betreuern des Patienten der mRS-Wert ermittelt. Um die Qualität der Befragung zu verbessern, wurde das strukturierte Interview zur Erhebung der mRS von Wilson et al. (121) verwendet. Außerdem wurde das auf Interviewvideos basierende Training von Quinn et al. (122) in der Online-Version absolviert. Für die statistische Analyse des funktionellen Outcomes nach 3 Monaten wurde die Variable dichotomisiert in die Gruppe der Patienten mit günstigem Outcome (mRS = 0-2) und ungünstigem Outcome (mRS = 3-6).

Tabelle 4: Modified Rankin Scale (mRS)

Skalenwert	Definition nach der UK-TIA study group (117,119)
0	Keine Symptome.
1	Geringgradige Symptomatik, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden.
2	Selbstständige Versorgung möglich, aber leichte Beeinträchtigung im Alltag.
3	Hilfe im Alltag notwendig, Patient kann aber ohne Hilfe laufen.
4	Unterstützung bei Körperpflege nötig, kein selbstständiges Laufen möglich.
5	Inkontinenz, Pflegebedürftigkeit, bettlägerig.

2.5 Einteilung nach Hand et al.

Zur Zuordnung der SM- bzw. Schlaganfall-Diagnosen wurde die Einteilung der Brain Attack Study (8) verwendet. In einem ersten Schritt wurde in die Fälle von der Dissertandin den Kategorien „definitiver“, „wahrscheinlicher“ und „möglicher“ Schlaganfall sowie „definitiver nicht-Schlaganfall“ zugeordnet.³ Die Einteilung wurde von Dr. med. Hebung Erdur, zum Zeitpunkt der Auswertung Arzt in Weiterbildung mit langjähriger Stroke Unit-Erfahrung, in einem zweiten Schritt überprüft. Ein „definitiver Schlaganfall“ liegt vor, wenn Anamnese und der körperliche Untersuchungsbefund als typisch für ein vaskuläres Ereignis gewertet werden und die Ergebnisse der kranialen Bildgebung dem entsprechen bzw. nicht gegen die Diagnose sprechen. Alle Fälle mit eindeutiger Infarktdemarkierung wurden in der vorliegenden Studie den definitiven Schlaganfällen zugeordnet. Ein „wahrscheinlicher Schlaganfall“ ist klinisch mit einer vaskulären Ätiologie vereinbar, ohne dass eine alternative Erklärung für die Symptomatik vorliegt. Im Falle einer weniger eindeutigen Symptomatik erfolgt die Klassifikation als „möglicher Schlaganfall“ unabhängig von dem Vorliegen einer Alternativdiagnose. Ein „definitiver nicht-Schlaganfall“ liegt vor, wenn eine überzeugende alternative Diagnose vorliegt und eine vaskuläre Ätiologie unwahrscheinlich ist. Für die statistische Auswertung wurden die vier Unterkategorien analog zur Einteilung der Brain Attack Study für eine finale Diagnose wieder in die Unterkategorien

³ Der Begriff „Schlaganfall“ meint in Bezug auf die Klassifikation nach Hand et al. an dieser Stelle und im Folgenden den ischämischen Schlaganfall.

„SM nach Hand et al.“ bzw. „Schlaganfall nach Hand et al.“ dichotomisiert. In die Kategorie „SM nach Hand et al.“ fielen alle „definitiven nicht-Schlaganfälle“ sowie alle „möglichen“ Schlaganfälle; die beiden übrigen Kategorien wurden dementsprechend den Schlaganfällen nach Hand et al. zugeordnet (8).⁴

Die Diagnosestellung einer TIA bei Patienten, die eine Lysetherapie erhalten haben, wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da DWI-Negativität bzw. fehlende Infarktdemarkierung in Verbindung mit einer Rückbildung der Symptome auch als ein Therapieerfolg gewertet werden könnte (23,46,60). Daher wurden TIAs und Schlaganfälle in der vorliegenden Analyse zusammengefasst.⁵

Auffällige Bildbefunde von Patienten mit SM, welche eine sICH erlitten, wurden in dieser Arbeit zusätzlich abgebildet. Die Analyse ist auf diesen Teilaspekt bezogen rein deskriptiv und bezieht sich auf Informationen der vorliegenden neuroradiologischen Befunde. Es erfolgte keine erneute neuroradiologische Auswertung aller Bildbefunde der Gesamtkohorte.

2.6 Statistische Analyse

Für die vorliegende statistische Analyse wurde die Software „SPSS Statistics“ der Firma IBM, Version 24 für Windows verwendet. Für das Signifikanzniveau α wurde 0,05 gewählt. Es wurde jeweils die zweiseitige asymptotische Signifikanz angegeben.

Für kategoriale Variablen wurden absolute Zahlen und relative Häufigkeiten (in %) ermittelt; statistische Signifikanz wurde mittels χ^2 -Test geprüft.

Stetige Variablen wurden auf Normalverteilung getestet mittels Beurteilung der Schiefe, des Histogramms und des Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei den in der vorliegenden Arbeit ausschließlich nicht normalverteilten Daten wurde der Median und die Interquartilsabstände (interquartile range, IQR) angegeben. Statistische Signifikanz wurde für stetige Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

⁴ Bei denen in Anführungsstrichen gesetzten Begriffen „möglich“, „wahrscheinlich“, und „definitiver nicht-Schlaganfall“ handelt es sich um wortgleiche Übersetzungen durch die Autorin.

⁵ Im folgenden Text umfasst der Begriff „Schlaganfall“ daher auch stets die Gruppe der „TIA“.

Für die Endpunkte sICH nach ECASS III, sICH nach SITS und günstiges funktionelles Outcome nach 3 Monaten wurde jeweils eine multivariate binär logistische Regressionsanalyse mittels Rückwärtsselektion durchgeführt. Hierbei wurden Variablen eingeschlossen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert unter 0,05 zeigten. Waren Variablen mit ähnlichem Aussagewert signifikant (wie z.B. der HbA1c und Diabetes mellitus) wurde jeweils nur eine Variable eingeschlossen. Zusätzlich wurde analog zum SEDAN-Score der Risikofaktor einer Lysetherapie mehr als 3 Stunden nach Symptombeginn bzw. LSW in das Modell gezwungen (86).

Fehlende Werte der Variablen systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Glucosewert in mg/dl bei Aufnahme, Kreatininwert und NIHSS wurden vor Durchführung der binär logistischen Regressionsanalysen mittels EM-Algorithmus imputiert. Die Menge an imputierten Werten lag innerhalb der jeweiligen Variablen bei maximal 3,2%. Da klinisch relevante Ergebnisse eher für 10er Schritte anzugeben sind, wurden die Werte der Variablen Alter, systolischer Blutdruck und Glucose vor Durchführung der binär-logistischen Regression durch 10 geteilt. Im Ergebnisteil sind für die Regressionsanalysen jeweils die Ergebnisse des letzten von SPSS angezeigten Schritts dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter der Beratung von Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz (Mitarbeiter des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie an der Charité).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik und univariate Analysen

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 1770 Patienten mittels rekanalisierender Therapie bei Verdacht auf Schlaganfall behandelt. In die Analysen zu den Endpunkten sICH nach SITS und sICH nach ECASS III wurden 1509 Patienten eingeschlossen. Abbildung 1 zeigt, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils aufgrund der Ausschlusskriterien nicht mit in die Analyse einbezogen werden konnten. Zusätzlich ist dargestellt, wie viele Patienten nicht in die Analyse bezüglich des günstigen funktionellen Outcomes 3 Monaten nach Lysetherapie mit eingeschlossen werden konnten. Bei 98% der Patienten wurde das Outcome nach 3 Monaten erhoben.

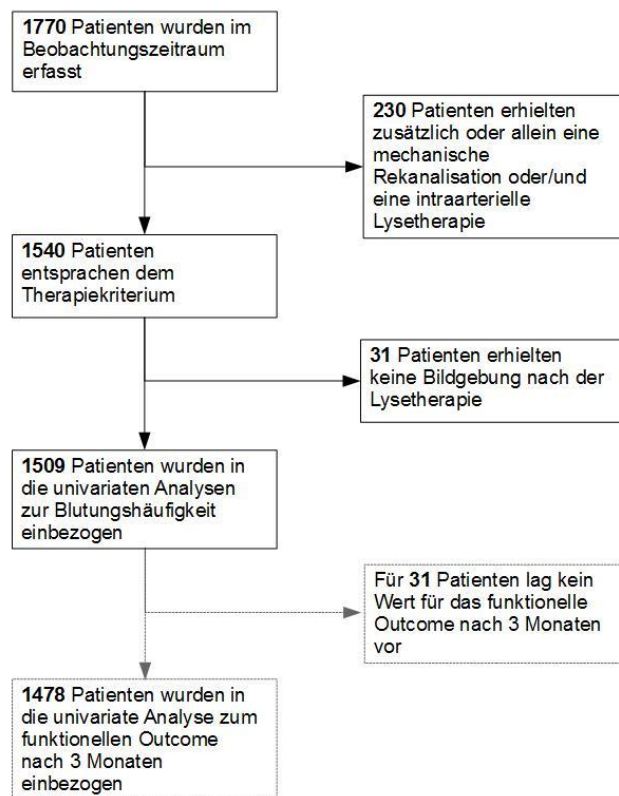


Abbildung 1: Flowchart des Patientenkollektivs

Der Altersmedian der Gesamtkohorte (1509 Patienten) betrug 76 Jahre (IQR=68-84); das minimale und maximale Alter betrug 15 bzw. 103 Jahre. 39,2% der Patienten (n = 591) waren genau oder mehr als 80 Jahre alt. Der Frauenanteil lag bei 50,8 %.

3.1.1 Intrakranielle Blutung nach ECASS III

Insgesamt erlitten 63 von 1509 Patienten eine sICH nach ECASS III (4,2%). Patienten, welche eine sICH nach ECASS III erlitten, waren im Median 2 Jahre älter ($p = 0,042$). Außerdem hatten Patienten dieser Gruppe bei Aufnahme häufiger eine vorbestehende Medikation mit einem Statin in mittlerer bis hoher Dosierung ($p = 0,032$), einen höheren NIHSS-Gesamtpunktwert ($p = 0,001$), höhere Glucosewerte ($p = 0,014$) und einen höheren systolischen Blutdruck ($p = 0,034$). Akute epileptische Aktivität bei Aufnahme wurde signifikant häufiger bei Patienten beobachtet, die eine sICH nach ECASS III erlitten ($p = 0,001$). Patienten, die eine sICH nach ECASS III erlitten, verweilten im Median einen Tag weniger auf Station ($p = 0,013$), und wurden signifikant häufiger der Gruppe der SM nach Hand et al. ($p = 0,048$) zugeordnet. In der Gruppe der Patienten mit sICH nach ECASS III war der NIHSS-Wert bei Entlassung im Median 9,5 Punkte höher ($p < 0,001$). Keiner der Patienten mit sICH nach ECASS III hatte ein günstiges Outcome bei Entlassung. Darüber hinaus wurde die Lysetherapie signifikant häufiger abgebrochen ($p = 0,009$). Bezüglich des 3-Monats-Outcomes hatten signifikant mehr Patienten, die eine sICH nach ECASS III erlitten, ein ungünstiges Outcome ($p < 0,001$).

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika: sICH nach ECASS III

	n [†]	Gesamt-Kollektiv (n=1509)	sICH nach ECASS III (n=63)	Keine sICH nach ECASS III (n=1446)	P-Werte
<i>Demografische Variablen</i>					
Weibliches Geschlecht (%)	1509	766 (50,8)	33 (52,4)	733 (50,7)	0,793*
Alter (Median, IQR)	1509	76 (68-84)	78 (71,5-86)	76 (67-84)	0,042†
Tag der Lysetherapie: Feiertag/Wochenende (%)	1509	394 (26,1)	381 (26,3)	13 (20,6)	0,312*
<i>Vorerkrankungen und Medikation bei Aufnahme</i>					
Arterielle Hypertonie (%)	1509	1252 (83)	56 (88,9)	1196 (82,7)	0,202*
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (%)	1509	99 (6,6)	7 (11,1)	92 (6,4)	0,136*
Diabetes mellitus (%)	1509	361 (23,9)	21 (33,3)	340 (23,5)	0,074*
Stattgehabter Schlaganfall (%)	1509	421 (27,9)	20 (31,7)	401 (27,7)	0,487*
Vorhofflimmern (%)	1509	545 (36,1)	29 (46,0)	516 (35,7)	0,094*
Epileptische Anfälle in der Vorgeschichte (%)	1509	25 (1,7)	1 (1,6)	24 (1,7)	0,965*
Koronare Herzkrankheit (%)	1509	294 (19,5)	17 (27,0)	277 (19,2)	0,125*
Herzschrittmacher/ICD (%)	1509	68 (4,5)	2 (3,2)	66 (4,6)	0,603*
Herzinsuffizienz (%)	1509	195 (12,9)	9 (14,3)	186 (12,9)	0,742*
Hypercholesterinämie (LDL>130mg/dl oder Cholesterin >220mg/dl) (%)	1509	812 (53,8)	34 (54,0)	778 (53,8)	0,980*
Therapie mit oralem Antikoagulans (%)	1509	54 (3,6)	5 (7,9)	49 (3,4)	0,057*
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (%)	1509	655 (43,4)	34 (54)	621 (42,9)	0,084*
Mittlere bis hohe Statindosis bei Aufnahme (%)	1472	205 (13,9)	14 (23,3)	191 (13,5)	0,032*

	n [¶]	Gesamt-Kollektiv (n=1509)	sICH nach E-CASS III (n=63)	Keine sICH nach E-CASS III (n=1446)	P-Werte
<i>Klinische Parameter bei Aufnahme</i>					
NIHSS vor Lyse (Median, IQR)	1506	7 (4-14)	10 (7-17,5)	7 (4-14)	0,001†
Symptomatik aus dem Schlaf heraus aufgetreten und LSW>4,5h (%)	1509	90 (6,0)	6 (9,5)	84 (5,8)	0,223*
Glucose in mg/dl (Median, IQR)	1465	122 (107-150)	134 (115-162)	122 (107-150)	0,014†
HbA1c in % (Median, IQR)	1376	5,80 (5,4-6,20)	5,80 (5,4-6,3)	5,80 (5,40-6,20)	0,946†
Kreatininwert in mg/dl (Median, IQR)	1489	0,99 (0,82-1,19)	1,01 (0,81-1,18)	0,99 (0,83-1,19)	0,711†
Blutdruck (systolisch, in mmHg) (Median, IQR)	1460	153,5 (138-172,5)	160 (148-181)	153 (137-172)	0,034†
Thrombozytenzahl/nl (Median, IQR)	1454	223 (184-268)	217 (184-255)	223 (184,5-268,00)	0,378†
LDL in mg/dl (Median, IQR)	1397	111 (86-137)	110 (81-147)	110 (81-148)	0,931†
INR (Median, IQR)	1470	1,04 (0,99-1,1)	1,05 (1,00-1,15)	1,04 (0,99-1,10)	0,105†
Akute epileptische Aktivität (%)	1509	13 (0,9)	3 (4,8)	10 (0,7)	0,001*
<i>Diagnostik und stationärer Aufenthalt</i>					
MRT vor Lyse (%)	1509	572 (37,9)	21 (33,3)	551 (38,1)	0,445*
Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen (Median, IQR)	1509	6 (4-8)	5 (1,5-9)	6 (4-8)	0,013†
Onset-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	1132	110 (85-152)	110 (85-153)	127 (99-150)	0,220†
LWS-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	348	224 (168-577)	254 (158-362)	220,5 (179-584)	0,689†
Onset- und LWS-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	1479	127 (90-192)	140 (105-222,5)	126 (90-192)	0,125†
Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden (%)	1509	1072 (71)	43 (68,3)	1029 (71,2)	0,618*
Door-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR) [§]	1337	44 (32-60)	47 (37-60,5)	44 (32-60)	0,325†
Admission-to-imaging-Time in Minuten (Median, IQR) [§]	1324	19 (13-27)	18 (14-26)	19 (13-27)	0,778†
<i>Diagnose und Komplikationen</i>					
Diagnose: SM nach Hand et al. (%)	1509	100 (6,6)	8 (12,7)	92 (6,4)	0,048*
NIHSS bei Entlassung (Median, IQR)	1374	2 (0-6)	11,5 (6,5-22,0)	2 (0-6)	<0,001†
Günstiges Outcome bei Entlassung (mRS=0-2) (%)	1478	729 (49,2)	0	729 (51,3)	<0,001*
Günstiges Outcome nach 3 Monaten (mRS=0-2) (%)	1475	731 (49,5)	3 (4,8)	728 (51,4)	<0,001*
Anaphylaxie/allergische Reaktion (%)	1509	24 (1,6)	0	24 (1,7)	0,303*
Abbruch der Lysetherapie (%)	1509	29 (1,9)	4 (6,3)	25 (1,7)	0,009*

¶ = Anzahl der vorhandenen Werte; * = χ^2 -Test; † = MWU-Test; § = in diese Analyse wurden Patienten, bei denen die initiale Bildgebung und/oder die Lysetherapie im STEMO durchgeführt wurde, nicht eingeschlossen
 Prozentangaben entsprechen dem Anteil der jeweiligen kategorialen Variable an der Subgruppe sICH nach E-CASS III bzw. keine sICH nach ECASS III.
 Signifikante Ergebnisse wurden hervorgehoben (fett gedruckt).

3.1.2 Intrakranielle Blutung nach SITS

58 der insgesamt 1509 Patienten erlitten eine sICH nach SITS (3,8%). Bezüglich der Vorerkrankungen hatten Patienten, die eine sICH nach SITS erlitten, signifikant häufiger einen Diabetes mellitus ($p = 0,025$) und eine koronare Herzkrankheit ($p = 0,024$). Es bestand zudem häufiger eine Vormedikation mit oralen Antikoagulantien ($p = 0,035$) und Statinen in mittlerer bis hoher Dosis ($p = 0,015$). Bei Aufnahme war der NIHSS-Punktwert der Patienten mit sICH nach SITS im Median 3 Punkte höher ($p < 0,001$) und es zeigten sich signifikant höhere Glucosewerte ($p = 0,012$); zudem lag der systolische Blutdruck signifikant höher als in der Gruppe der Patienten ohne Blutungskomplikation ($p = 0,038$). Patienten, die eine sICH nach SITS erlitten, zeigten signifikant häufiger akute epileptische Aktivität bei Aufnahme ($p < 0,001$) und verbrachten im Median einen Tag weniger in stationärer Behandlung ($p = 0,010$). Unter den Patienten, die eine sICH nach SITS erlitten, fanden sich signifikant mehr SM nach Hand et al. im Verhältnis zur Gruppe der Patienten, die keine sICH nach SITS erlitten ($p = 0,025$). Im Median betrug der NIHSS-Punktwert bei Entlassung in der Gruppe der Patienten mit sICH nach SITS 7,5 Punkte mehr ($p < 0,001$) und sowohl bei Entlassung als auch 3 Monate nach Lysetherapie zeigte sich signifikant seltener ein günstiges funktionelles Outcome (p jeweils $< 0,001$).

Tabelle 6 Baseline Charakteristika: sICH nach SITS

	n [†]	Gesamtkollektiv (n=1509)	sICH nach SITS (n=58)	Keine sICH nach SITS (n=1451)	P-Werte
<i>Demografische Variablen</i>					
Weibliches Geschlecht (%)	1509	766 (50,8)	28 (48,3)	738 (50,9)	0,699*
Alter (Median, IQR)	1509	76 (68-84)	78 (71-85)	76 (67,5-84)	0,138†
Tag der Lysetherapie: Feiertag/Wochenende (%)	1509	394 (26,1)	10 (17,2)	384 (26,5)	0,117*
<i>Vorerkrankungen und Medikation bei Aufnahme</i>					
Arterielle Hypertonie (%)	1509	1252 (83,0)	51 (87,9)	1201 (82,8)	0,305*
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (%)	1509	99 (6,6)	7 (12,1)	92 (6,3)	0,084*
Diabetes mellitus (%)	1509	361 (23,9)	21 (36,2)	340 (23,4)	0,025*
Stattgehabter Schlaganfall (%)	1509	421 (27,9)	21 (36,2)	400 (27,6)	0,150*
Vorhofflimmern (%)	1509	545 (36,1)	25 (43,1)	520 (35,8)	0,259*
Epileptische Anfälle in der Vorgeschichte (%)	1509	25 (1,7)	1 (1,7)	24 (1,7)	0,967*
Koronare Herzkrankheit (%)	1509	294 (19,5)	18 (31,0)	276 (19,0)	0,024*
Herzschrittmacher/ICD (%)	1509	68 (4,5)	2 (3,4)	66 (4,5)	0,692*
Herzinsuffizienz (%)	1509	195 (12,9)	9 (15,5)	186 (12,8)	0,548*
Hypercholesterinämie (LDL>130mg/dl oder Cholesterin >220mg/dl) (%)	1509	812 (53,8)	30 (51,7)	782 (53,9)	0,745*
Therapie mit oralem Antikoagulans (%)	1509	54 (3,6)	5 (8,6)	49 (3,4)	0,035*

	n [¶]	Gesamtkollektiv (n=1509)	sICH nach SITS (n=58)	Keine sICH nach SITS (n=1451)	P-Werte
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (%)	1509	655 (43,4)	31 (53,4)	624 (43)	0,116*
Mittlere bis hohe Statindosis bei Aufnahme (%)	1472	205 (13,9)	14 (25)	191 (13,5)	0,015*
<i>Klinische Parameter bei Aufnahme</i>					
NIHSS vor Lyse (Median, IQR)	1506	7 (4-14)	10 (7-18)	7 (4-14)	<0,001[†]
Symptomatik aus dem Schlaf heraus aufgetreten und LSW>4,5h (%)	1509	90 (6,0)	6 (10,3)	84 (5,8)	0,151*
Glucose in mg/dl (Median, IQR)	1465	122 (107-150)	134 (117-162)	122 (107-150)	0,012[†]
HbA1c in % (Median, IQR)	1376	5,8 (5,4-6,2)	5,8 (5,4-6,4)	5,8 (5,4-6,2)	0,848*
Kreatininwert in mg/dl (Median, IQR)	1489	0,99 (0,82-1,19)	1,015 (0,81-1,22)	0,99 (0,83-1,19)	0,430 [†]
Blutdruck (systolisch, in mmHg) (Median, IQR)	1460	153,5 (138-172,5)	160 (145-184)	153 (138-172)	0,038[†]
Thrombozytenzahl/nl (Median, IQR)	1454	223 (184-268)	217 (184-255)	223 (185-268)	0,338 [†]
LDL in mg/dl (Median, IQR)	1397	111 (86-137)	115 (81-148)	111 (86-136)	0,862 [†]
INR (Median, IQR)	1470	1,04 (0,99-1,1)	1,05 (1,0-1,15)	1,04 (0,99-1,1)	0,089 [†]
Akute epileptische Aktivität (%)	1509	13 (0,9)	3 (5,2)	10 (0,7)	<0,001*
<i>Diagnostik und stationärer Aufenthalt</i>					
MRT vor Lyse (%)	1509	572 (37,9)	19 (32,8)	553 (38,1)	0,410*
Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen (Median, IQR)	1509	6 (4-8)	5 (1-9)	6 (4-8)	0,010[†]
Onset-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	1132	110 (85-152)	127 (93-150)	110 (85-154)	0,411 [†]
LWS-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	348	224 (168-577)	253 (158-362)	221 (170-577)	0,766 [†]
Onset- und LWS-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	1479	127 (90-192)	140 (100-203)	126 (90-192)	0,411 [†]
Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden (%)	1509	1072 (71)	40 (69)	1032 (71,1)	0,722*
Door-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR) [§]	1337	44 (32-60)	48 (38-62)	44 (32-60)	0,184 [†]
Admission-to-imaging-Time in Minuten (Median, IQR) [§]	1324	19 (13-27)	18 (14-26)	19 (13-27)	0,738 [†]
<i>Diagnose und Komplikationen</i>					
Diagnose: SM nach Hand et al. (%)	1509	100 (6,6)	8 (13,8)	92 (6,3)	0,025*
NIHSS bei Entlassung (Median, IQR)	1374	2 (0-6)	9,5 (5-22)	2 (0-6)	<0,001[†]
Günstiges Outcome bei Entlassung (mRS=0-2) (%)	1481	729 (49,2)	1 (1,8)	728 (51,1)	<0,001*
Günstiges Outcome nach 3 Monaten (mRS=0-2) (%)	1478	731 (49,5)	4 (6,9)	727 (51,2)	<0,001*
Anaphylaxie/allergische Reaktion (%)	1509	24 (1,6)	0	24 (1,6)	0,323*
Abbruch der Lysetherapie (%)	1509	29 (1,9)	3 (5,2)	26 (1,8)	0,066*

¶= Anzahl der vorhandenen Werte; * = χ^2 -Test; †= MWU-Test; §= in diese Analyse wurden Patienten, bei denen die initiale Bildgebung und/oder die Lysetherapie im STEMO durchgeführt wurde, nicht eingeschlossen
Prozentangaben entsprechen dem Anteil der jeweiligen kategorialen Variable an der Subgruppe sICH nach SITS bzw. keine sICH nach SITS.
Signifikante Ergebnisse wurden hervorgehoben (fett gedruckt).

3.1.3 Günstiges Outcome nach 3 Monaten

Die Nachbefragung der Patienten 3 Monate nach Lysetherapie ergab ein günstiges Outcome für 731 von 1478 Patienten (49,5%). Die Patienten der Gruppe mit günstigem Outcome waren seltener weiblich ($p < 0,001$), im Median 11 Jahre jünger ($p < 0,001$) und hatten seltener Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie ($p < 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,001$), stattgehabte Schlaganfälle ($p = 0,001$), Vorhofflimmern ($p < 0,001$), Koronare Herzkrankheit ($p = 0,001$), Herzinsuffizienz ($p < 0,001$) und Hypercholesterinämie ($p < 0,001$). Zudem trugen in dieser Gruppe signifikant weniger Patienten einen Herzschrittmacher oder einen ICD ($p < 0,001$) und wurden deutlich seltener bereits mit oralen Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt ($p = 0,014$ und $p < 0,001$). Vor Durchführung der Lysetherapie betrug der NIHSS-Punktwert im Median in der Gruppe mit günstigem funktionellen Outcome 7 Punkte weniger ($p < 0,001$). Darüber hinaus zeigten sich in den Laborparametern dieser Gruppe signifikant niedrigere Werte für HbA1c ($p = 0,006$), Glucose, Kreatinin und den INR (p jeweils $< 0,001$). Patienten mit günstigem Outcome verweilten im Median einen Tag weniger auf Station ($p < 0,001$). Die Onset- und LWS-to-needle time und die Door-to-needle-Time betrugen in der Gruppe der Patienten mit günstigem Outcome im Median 13 Minuten bzw. 6 Minuten weniger ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,001$). Bei Patienten mit SM wurde 3 Monate nach Lysetherapie signifikant häufiger ein günstiges Outcome erhoben ($p = 0,036$). Patienten, bei denen nach 3 Monaten ein günstiges Outcome erhoben wurde, zeigten bereits bei Entlassung signifikant häufiger ein günstiges Outcome und im Median 5 Punkte weniger im NIHSS (p jeweils $< 0,001$). sICH nach SITS; ECASS III und NINDS traten jeweils signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit ungünstigem Outcome auf (p jeweils $< 0,001$).

Tabelle 7 Baseline Charakteristika: Günstiges Outcome

	n [†]	Gesamtkollektiv (n = 1478)	Ungünstiges Outcome (mRS = 3-6) (n = 747)	Günstiges Outcome (mRS = 0-2) (n = 731)	P-Werte
<i>Demografische Variablen</i>					
Weibliches Geschlecht (%)	1478	755 (51,1)	445 (59,6)	310 (42,4)	<0,001*
Alter (Median, IQR)	1478	76 (68-84)	82 (74-88)	71 (62-78)	<0,001†
Tag der Lysetherapie: Feiertag/Wochenende (%)	1478	386 (26,1)	192 (25,7)	194 (26,5)	0,714*
<i>Vorerkrankungen und Medikation bei Aufnahme</i>					
Arterielle Hypertonie (%)	1478	1223 (82,7)	654 (87,4)	569 (77,8)	<0,001*
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (%)	1478	95 (6,4)	51 (6,8)	44 (6,0)	0,526*
Diabetes mellitus (%)	1478	352 (23,8)	205 (27,4)	147 (20,1)	0,001*
Stattgehabter Schlaganfall (%)	1478	410 (27,7)	235 (31,5)	175 (23,9)	0,001*
Vorhofflimmern (%)	1478	533 (36,1)	360 (48,2)	173 (23,7)	<0,001*
Epileptische Anfälle in der Vorgeschichte (%)	1478	24 (1,6)	15 (2)	9 (1,2)	0,237*
Koronare Herzkrankheit (%)	1478	286 (19,4)	170 (22,8)	116 (15,9)	0,001*
Herzschrittmacher/ICD (%)	1478	67 (6,7)	50 (6,7)	17 (2,3)	<0,001*
Herzinsuffizienz (%)	1478	193 (13,1)	149 (19,9)	44 (6,0)	<0,001*
Hypercholesterinämie (LDL>130mg/dl oder Cholesterin >220mg/dl) (%)	1478	799 (54,1)	439 (60,1)	360 (48,2)	<0,001*
Therapie mit oralem Antikoagulans (%)	1478	52 (3,5)	35 (4,7)	17 (2,3)	0,014*
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (%)	1478	645 (43,6)	375 (50,2)	270 (36,9)	<0,001*
Mittlere bis hohe Statindosis bei Aufnahme (%)	1446	202 (14)	92 (12,7)	110 (15,2)	0,166*
<i>Klinische Parameter bei Aufnahme</i>					
NIHSS vor Lyse (Median, IQR)	1476	7 (4-14)	12 (7-18)	5 (3-8)	<0,001†
Symptomatik aus dem Schlaf heraus aufgetreten und LSW>4,5h (%)	1478	89 (6)	52 (7,0)	37 (41,6)	0,125*
Glucose in mg/dl (Median, IQR)	1440	122 (107,5-150)	125 (110-155)	118 (105-144)	<0,001†
HbA1c in % (Median, IQR)	1345	5,8 (5,4-6,2)	5,8 (5,4-6,4)	5,7 (5,4-6,2)	0,006*
Kreatininwert in mg/dl (Median, IQR)	1458	1,00 (0,82-1,19)	1,03 (0,82-1,25)	0,96 (0,83-1,125)	<0,001†
Blutdruck (systolisch, in mmHg) (Median, IQR)	1436	154 (138-172,5)	153 (136-174)	155 (139-171)	0,461†
Thrombozytenzahl/nl (Median, IQR)	1424	223 (184-268)	223 (183-272)	222 (185-263)	0,904†
LDL in mg/dl (Median, IQR)	1371	111 (86-137)	107 (83-132)	115 (89-142)	<0,001†
INR (Median, IQR)	1439	1,04 (0,99-1,10)	1,07 (1,0-1,14)	1,02 (0,97-1,07)	<0,001†
Akute epileptische Aktivität (%)	1478	12 (0,8)	5 (0,7)	7 (1)	0,537*
<i>Diagnostik und stationärer Aufenthalt</i>					
MRT vor Lyse (%)	1478	563 (38,1)	282 (37,8)	281 (38,4)	0,785*
Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen (Median, IQR)	1478	6 (4-8)	6 (4-9)	5 (4-7)	<0,001†
Onset-to-needle-Time (in Minuten, IQR)	1113	110 (85-151)	110 (85-148)	112 (82-162,5)	0,720†
LWS-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	338	224 (169-584)	210 (158-438)	248 (188-646,5)	0,013†
Onset- und LWS-to-needle-time in Minuten (Median, IQR)	1450	127 (90-192)	135 (95-195)	122 (85-183,5)	0,003†
Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden (%)	1478	1053 (71,2)	516 (69,1)	537 (73,5)	0,063*

	n [¶]	Gesamtkollektiv (n = 1478)	Ungünstiges Outcome (mRS = 3-6) (n = 747)	Günstiges Outcome (mRS = 0-2) (n = 731)	P-Werte
Door-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)[§]	1313	44 (32-60)	47 (34-62)	41 (31-57)	0,001†
Admission-to-imaging-Time in Minuten (Median, IQR) [§]	1302	19 (13-27)	19 (13-27)	19 (13-28)	0,686†
<i>Diagnose und Komplikationen</i>					
Diagnose: SM nach Hand et al. (%)	1478	99 (6,7)	40 (5,4)	59 (8,1)	0,037*
NIHSS bei Entlassung (Median, IQR)	1344	2 (0-6)	6 (3-12)	1 (0-2)	<0,001†
Günstiges Outcome bei Entlassung (mRS=0-2) (%)	1454	719 (49,4)	110 (14,9)	609 (84,8)	<0,001*
sICH nach ECASS III (%)	1478	62 (4,2)	59 (7,9)	3 (0,4)	<0,001*
sICH nach SITS (%)	1478	58 (3,9)	54 (7,2)	4 (0,5)	<0,001*
Anaphylaxie/allergische Reaktion (%)	1478	24 (1,6)	11 (1,5)	13 (1,8)	0,642*
Abbruch der Lysetherapie (%)	1478	28 (1,9)	18 (2,4)	10 (1,4)	0,142*

¶ = Anzahl der vorhandenen Werte; * = χ^2 -Test; † = MWU-Test; § = in diese Analyse wurden Patienten, bei denen die initiale Bildgebung und/oder die Lysetherapie im STEMO durchgeführt wurde, nicht eingeschlossen
Prozentangaben entsprechen dem Anteil der jeweiligen kategorialen Variable an der Subgruppe Ungünstiges Outcome bzw. Günstiges Outcome 3 Monate nach Lysetherapie.
Signifikante Ergebnisse wurden hervorgehoben (fett gedruckt).

3.1.4 Charakteristika der Gruppe der Stroke Mimics nach Hand et al. im Vergleich zur Gruppe der Schlaganfälle

Im Vergleich der insgesamt 100 Patienten mit der Diagnose eines SM nach Hand et al. mit der Gruppe der Schlaganfälle (Tabelle 8) fanden sich einige signifikante Unterschiede: Patienten mit SM waren im Median zwei Jahre jünger ($p = 0,013$) und litten weniger häufig an arterieller Hypertonie ($p = 0,006$) und an Vorhofflimmern ($p < 0,001$). Dagegen trugen Patienten in der SM-Population häufiger einen Herzschrittmacher/ICD ($p = 0,025$) und es bestanden häufiger epileptische Anfälle in der Vorgeschichte der Patienten sowie bei Symptombeginn (p jeweils $< 0,001$). Eine Vormedikation mit oralen Antikoagulantien bestand bei keinem der Patienten mit SM. Der vor Lysetherapie erhobene NIHSS-Gesamtpunktwert und der systolische Blutdruck waren signifikant niedriger im Vergleich zum Patientenkollektiv der Schlaganfälle nach Hand et al. ($p < 0,001$ und $p = 0,011$). Bei Patienten mit SM wurde vor Lyse seltener ein MRT durchgeführt ($p < 0,001$). Es kam häufiger zum Abbruch der Lysetherapie ($p < 0,001$).

Tabelle 8: Baseline Charakteristika: SM nach Hand et al.

	n [†]	Gesamt- kollektiv (n = 1509)	SM nach Hand et al. (n = 100)	Schlaganfall nach Hand et al. (n = 1409)	P-Werte
<i>Demografische Variablen</i>					
Weibliches Geschlecht (%)	1509	766 (50,8)	60 (60)	706 (50,1)	0,056*
Alter (Median, IQR)	1509	76 (68-84)	74 (61-80,5)	76 (68-84)	0,013†
Tag der Lysetherapie: Feiertag/Wochenende (%)	1509	394 (26,1)	29 (29)	365 (25,9)	0,496*
<i>Vorerkrankungen und Medikation bei Aufnahme</i>					
Arterielle Hypertonie (%)	1509	1252 (83)	73 (73)	1179 (83,7)	0,006*
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (%)	1509	99 (6,6)	7 (7)	92 (6,5)	0,854*
Diabetes mellitus (%)	1509	361 (23,9)	22 (22)	339 (24,1)	0,641*
Stattgehabter Schlaganfall (%)	1509	421 (27,9)	32 (32)	389 (27,9)	0,344*
Vorhofflimmern (%)	1509	545 (36,1)	15 (15)	530 (37,6)	<0,001*
Epileptische Anfälle in der Vorgesichte (%)	1509	25 (1,7)	13 (13)	12 (0,9)	<0,001*
Koronare Herzkrankheit (%)	1509	294 (19,5)	13 (13)	281 (19,9)	0,090*
Herzschrittmacher/ICD (%)	1509	68 (4,5)	9 (9)	59 (4,2)	0,025*
Herzinsuffizienz (%)	1509	195 (12,5)	9 (9)	186 (12,9)	0,226*
Hypercholesterinämie (LDL>130mg/dl oder Cholesterin >220mg/dl) (%)	1509	812 (53,8)	50 (50)	762 (54,1)	0,429*
Therapie mit oralem Antikoagulans (%)	1509	54 (3,6)	0	54 (3,8)	0,046*
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (%)	1509	655 (43,3)	47 (47)	608 (43,2)	0,453*
Mittlere bis hohe Statindosis bei Aufnahme (%)	1472	205 (13,9)	17 (17,2)	188 (13,2)	0,334*
<i>Klinische Parameter bei Aufnahme</i>					
NIHSS vor Lyse (Median, IQR)	1506	7 (4-14)	5,5 (3-9)	7 (4-14)	<0,001†
Symptomatik aus dem Schlaf heraus aufgetreten und LSW>4,5h (%)	1509	90 (6)	2 (2)	88 (6,2)	0,083*
Glucose in mg/dl (Median, IQR)	1465	122 (107-150)	119 (105-143,5)	122 (108-151)	0,402†
HbA1c in % (Median, IQR)	1376	5,8 (5,4-6,2)	5,7 (5,3-6,0)	5,8 (5,4-6,3)	0,039*
Kreatininwert in mg/dl (Median, IQR)	1489	0,99 (0,82-1,19)	0,96 (0,79-1,14)	1,00 (0,83-1,20)	0,137†
Blutdruck (systolisch, in mmHg) (Median, IQR)	1460	153 (138-172,5)	145,5 (130-166)	154 (139-173)	0,011†
Thrombozytenzahl/nl (Median, IQR)	1454	223 (184-268)	227 (164-268)	223 (185-268)	0,993†
LDL in mg/dl (Median, IQR)	1397	111 (86-137)	94 (77-126)	112 (86-137)	0,002†
INR (Median, IQR)	1470	1,04 (0,99-1,10)	1,03 (0,98-1,08)	1,04 (0,99-1,11)	0,097†
Akute epileptische Aktivität (%)	1509	13 (0,9)	6 (6)	7 (0,5)	<0,001*
<i>Diagnostik und stationärer Aufenthalt</i>					
MRT vor Lyse (%)	1509	572 (37,9)	15 (15)	557 (39,5)	<0,001*
Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen (Median, IQR)	1509	6 (4-8)	5 (3-7)	6 (4-8)	<0,001†
Onset-to-needle-Time (in Minuten, IQR)	1132	110 (85-152)	124,5 (90-162)	110 (85-151)	0,251†
LWS-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR)	348	224 (168-577)	192,5 (131,5-224)	227 (175-599,5)	0,010†
Onset- und LWS-to-needle-time in Minuten (Median, IQR)	1479	127 (90-192)	133 (95-185)	127 (90-192)	0,756*
Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden (%)	1509	1072 (71)	73 (73)	999 (70,9)	0,655*

	n [¶]	Gesamt- kollektiv (n = 1509)	SM nach Hand et al. (n = 100)	Schlaganfall nach Hand et al. (n = 1409)	P-Werte
Door-to-needle-Time in Minuten (Median, IQR) [§]	1337	44 (32-60)	46 (29-61)	44 (33-60)	0,892 [†]
Admission-to-imaging-Time in Minuten (Median, IQR) [§]	1324	19 (13-27)	19 (12,5-27)	19 (13-27)	0,531 [†]
<i>Diagnose und Komplikationen</i>					
NIHSS bei Entlassung (Median, IQR)	1374	2 (0-6)	0 (0-2)	2 (0-7)	<0,001 [†]
Günstiges Outcome (mRS = 0-2) bei Entlassung (%)	1481	752 (50,8)	34 (34,7)	718 (51,9)	0,001 [*]
Günstiges Outcome (mRS = 0-2) nach 3 Monaten (%)	1478	731 (49,5)	59 (59,6)	672 (48,7)	0,037[*]
slCH nach ECASS III (%)	1509	63 (4,2)	8 (8)	55 (3,9)	0,048[*]
slCH nach SITS (%)	1509	58 (3,8)	8 (8)	50 (3,5)	0,025[*]
Anaphylaxie/allergische Reaktion (%)	1509	24 (1,6)	0	24 (1,7)	0,188 [*]
Abbruch der Lysetherapie (%)	1509	29 (1,9)	7 (7)	22 (1,6)	<0,001[*]

¶ = Anzahl der vorhandenen Werte; * = χ^2 -Test; † = MWU-Test; § = in diese Analyse wurden Patienten, bei denen die initiale Bildgebung und/oder die Lysetherapie im STEMO durchgeführt wurde, nicht eingeschlossen
 Prozentangaben entsprechen dem Anteil der jeweiligen kategorialen Variable an der Subgruppe SM nach Hand et al. und Schlaganfall nach Hand et al.
 Signifikante Ergebnisse wurden hervorgehoben (fett gedruckt).

Die folgenden Abbildungen verdeutlichen die Anteile der mRS-Werte in der Population der Patienten mit SM bzw. Schlaganfall nach Hand et al. zum Zeitpunkt der Aufnahme auf Station und 3 Monate nach Lysetherapie.

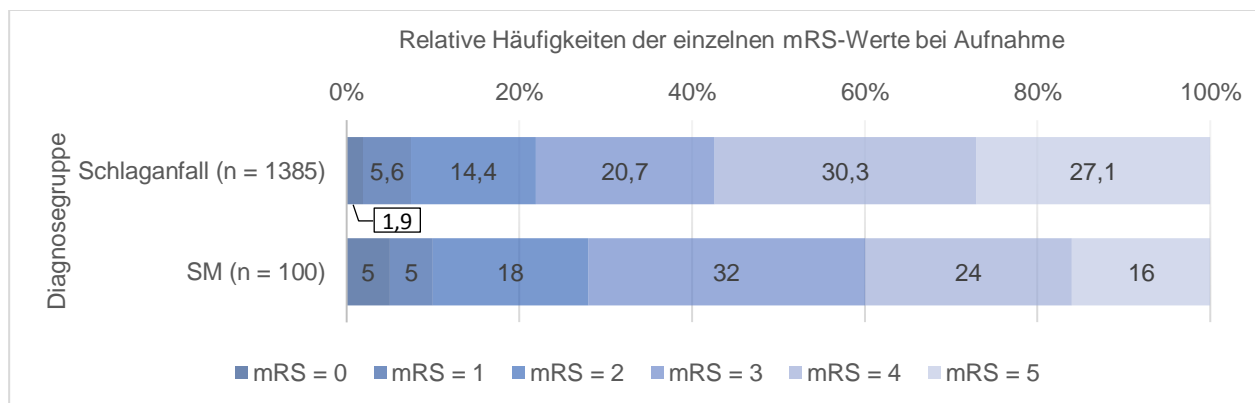


Abbildung 2: Darstellung der relativen Häufigkeiten einzelner mRS-Werte der Patienten bei Aufnahme

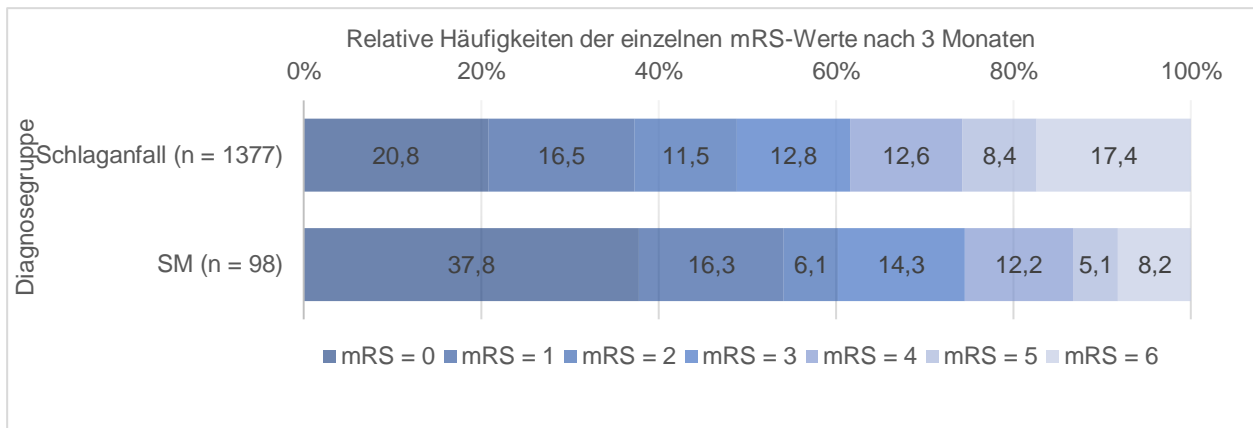


Abbildung 3: Darstellung der relativen Häufigkeiten einzelner mRS-Werte der Patienten 3 Monate nach Lysetherapie
 Anmerkung: Die Summe der Prozentsätze kann von denen in Tabelle 8 abweichen, da für 3 Patienten nur der dichotomisierte mRS-Wert ermittelt werden konnte

3.1.4.1 Übersicht über die Alternativdiagnosen in der Gruppe der Stroke Mimics nach Hand et al.

Bei 94 von 100 SMs nach Hand et al. lag eine Alternativdiagnose vor. Die nachfolgende Abbildung stellt die Alternativdiagnosen in Gruppen gegliedert dar.

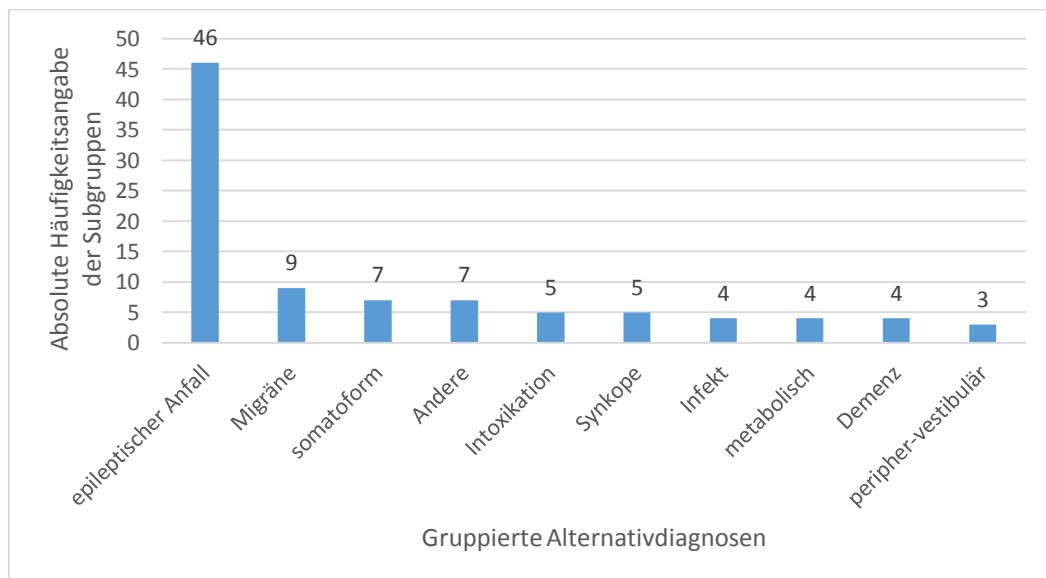


Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeiten der gruppierten Alternativdiagnosen
 Anmerkung zur Kategorie „Andere“: Einzelne Diagnosen s. Text

Bei sieben Patienten ließ sich die Diagnose keiner der übergeordneten Diagnosekategorien zuordnen („Andere“). In diese Gruppe fielen zwei Patienten mit Subclavian Steal Syndrom; bei den anderen fünf Patienten wurden jeweils die Diagnose periphere Fazialisparese, HANDL-Syndrom, Subduralhämatom, Sinusvenenthrombose und intrazereb-

rale Blutung gestellt. Die drei letztgenannten Patienten werden im Folgenden ausführlicher dargestellt (s. Tabelle 9). In der Gruppe der SM nach Hand et al. erlitten insgesamt 17 Patienten eine PH-2, davon zeigten sich acht Fälle symptomatisch sowohl nach ECASS III- als auch nach SITS-Definition.

3.1.4.2 Darstellung der Patienten mit sICH nach ECASS III bzw. SITS aus der Gruppe der Stroke Mimics

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Alternativdiagnosen und Charakteristika der Patienten mit der Diagnose SM nach Hand et al., welche eine sICH nach ECASS III bzw. SITS erlitten haben. Drei der Patienten mit sICH nach ECASS III/SITS fielen in die Gruppe der möglichen Schlaganfälle (Patient Nummer 4, 7 und 8 in Tabelle 9). Bei der Bildgebungsmodalität vor Lyse handelte es sich bei allen Patienten um ein CT, wobei bei insgesamt 4 Patienten ein auffälliger Bildgebungsbefund vorlag, der möglicherweise zu einer anderen Entscheidung bezüglich der Lysetherapie geführt hätte. Hierzu muss erläutert werden, dass bei Patient 1 zunächst keine angiografische Darstellung durchgeführt worden war, sodass in diesem Fall eher die der Bildgebungsmodalität zur Diagnosestellung einer Sinusvenenthrombose nicht ausreichte. Eine Hirnbiopsie bei Patient 6 und die Sektion bei Patient 8 ergaben eine zerebrale Amyloidangiopathie; bei Patient 8 fand sich bereits im CT eine ausgeprägte Leukenzephalopathie. Keiner der Patienten, welche eine sICH nach ECASS III bzw. SITS erlitten, wurde im STEMO lysiert.

Tabelle 9: SM mit sICH nach ECASS III + SITS

Num- mer, Ge- schlecht, Alter	Kardiovas- kuläre Risi- kofaktoren	Auffäl- lige Bilddi- agnose nach Lyse	Bild- ge- bung nach Lyse	NIHSS vor Lyse	mRS vor Lyse	mRS bei Ent- las- sung	mRS nach 3 Mon- aten	Alternativdiagnose	Symptomatik
1; m; 56	keine	ja	CT	5	2	6	6	Sinusvenenthrombose	Hemiparese links, Kopfschmerzen seit mehreren Tagen
2; m; 68	arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus	ja	CT	14	4	5	4	Intrazerebrale Blutung bei duraler AV-Fistel (CO-C1) im Bereich des Hirnstamms	plötzlicher Kopfschmerz, Hemiparese links, Dysarthrie
3; m; 89	Arterielle Hypertonie, Vorhofflim- mern, Hy- percholeste- rolämie	ja	CT	10	4	3	4	Subduralhämatom bei Sturz unklarer Genese	Bewusstlosigkeit unklarer Genese, globale Aphasie
4; m; 83	Arterielle Hypertonie, Hypercho- lesterinämie	nein	CT	2	3	6	6	Synkopen, am ehesten kardial bedingt/Myasthe- sches Syndrom mit Beteili- gung der Skelettmuskulatur	Parese des rechten Arms, initial Vor- stellung bei V.a. myasthenes Syn- drom
5; w; 76	Arterielle Hypertonie, Hypercho- lesterinämie	nein	CT	23	5	5	4	symptomatischer gene- ralisierter Anfall mit Blickwendung nach links bei Z.n. MCA-Infarkt rechts und bekannter	Vigilanzminderung, Myoklonien, spä- ter Paraspastik und Blickdeviation nach links
6; w; 71	Arterielle Hypertonie	nein	MRT + MRA	10	4	4	3	komplex fokaler epilepti- scher Anfall bei zerebra- ler Amyloidangiopathie	Schwindelgefühl beim Aufwachen, später globale Aphasie und partielle Blickparese
7; w; 75	Arterielle Hypertonie	nein	MRT	2	3	5	2	Komplex-fokaler Anfall	Wesensveränderung, Kopfschmerz, Parese des linken Arms
8; w; 68	Arterielle Hypertonie	ja	CT	7	4	6	6	Epileptischer Anfall bei Konvexitäts-SAB	rechtsbetonte Kopfschmerzen + Flimmerskotome + periorales Taub- heitsgefühl + zunehmende Bewusst- seins Einschränkung + Sprachschwie- rigkeiten + latente Hemiparese rechts

Im Folgenden sind Auffälligkeiten in den Bildbefunden der Patienten 1, 2, 3 und 8 dargestellt.⁶

Abbildung 5 zeigt den initialen CT-Befund von Patient 1. Es zeigt sich als dezenter Hinweis auf eine Sinusvenenthrombose ein deutlich hyperdenser Sinus sagittalis superior. Aufgrund der Angabe von Kopfschmerzen und einer klinischer Verschlechterung wurde die Lysetherapie abgebrochen. In der anschließend durchgeführten CT-Angiografie mit venöser Darstellung zeigte sich eine Sinusvenenthrombose des Sinus sagittalis superior, des Sinus transversalis und sigmoideus rechts.

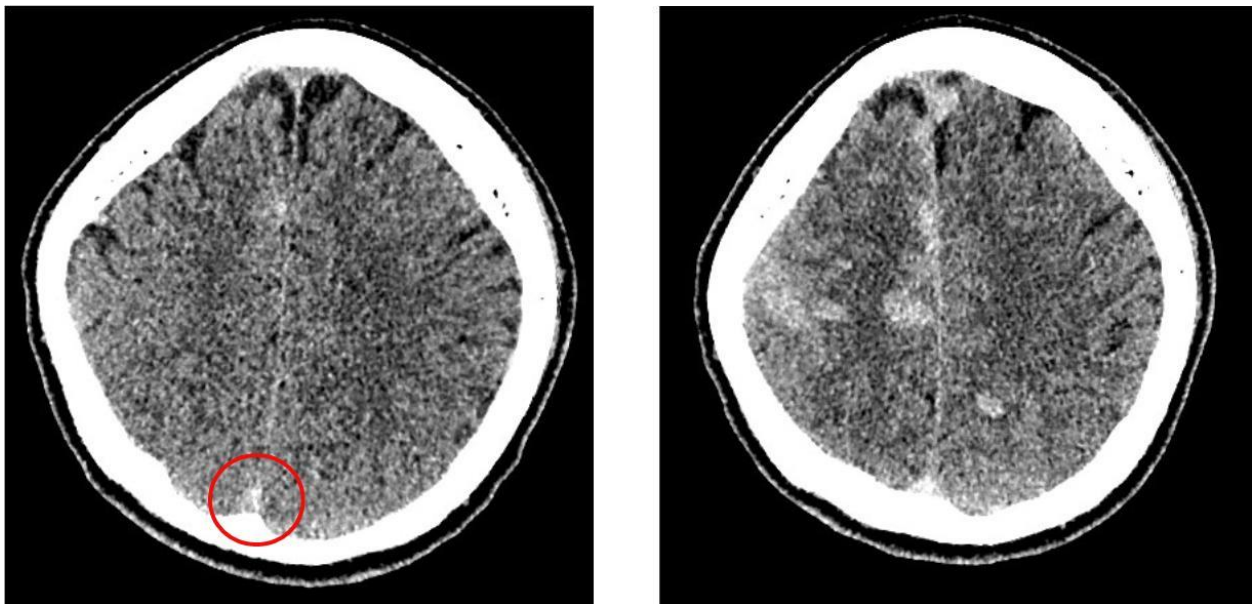


Abbildung 5: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 1)

⁶ Bei den Abbildungen ist zu beachten, dass nicht die gleichen Schnittebenen der CT-Bildgebung gezeigt werden.

In Abbildung 6 ist die initiale CT-Bildgebung von Patient 2 dargestellt. Hier zeigte sich eine Einblutung im Bereich des Hirnstamms. In einer im Verlauf durchgeführte Angiografie zeigte sich eine durale arteriovenöse Fistel.

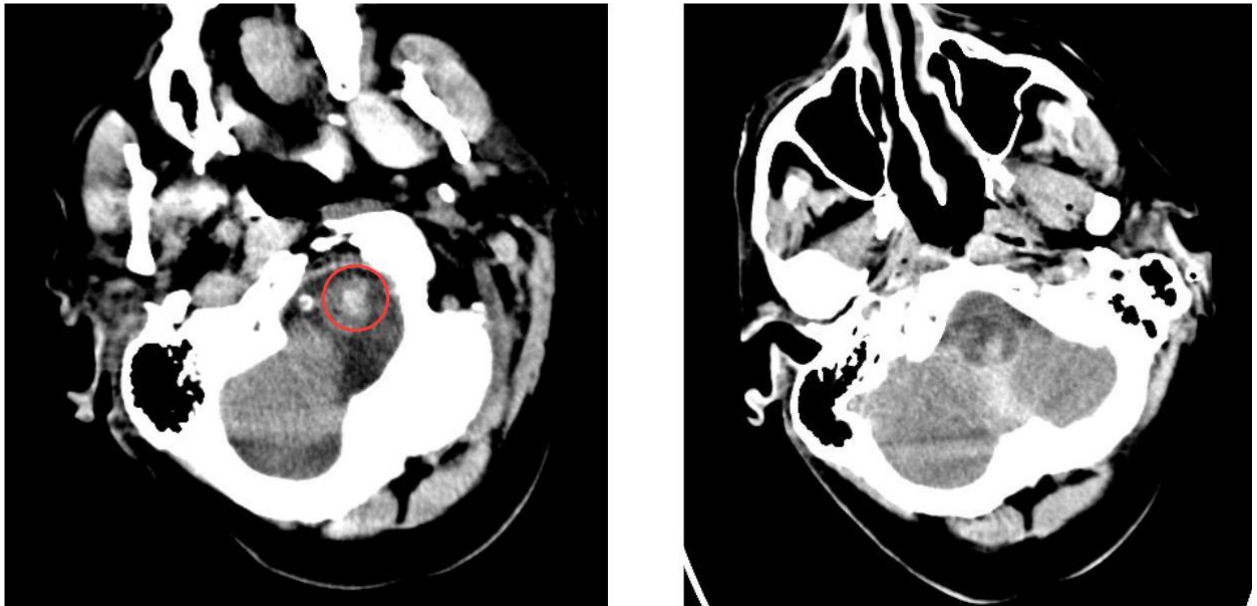


Abbildung 6: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 2)

In der vor Lysetherapie durchgeführten CT-Bildgebung von Patient 3 (Abbildung 7) zeigte sich ein schmales, der linken Schädelkalotte anliegendes, subdurales Hämatom.

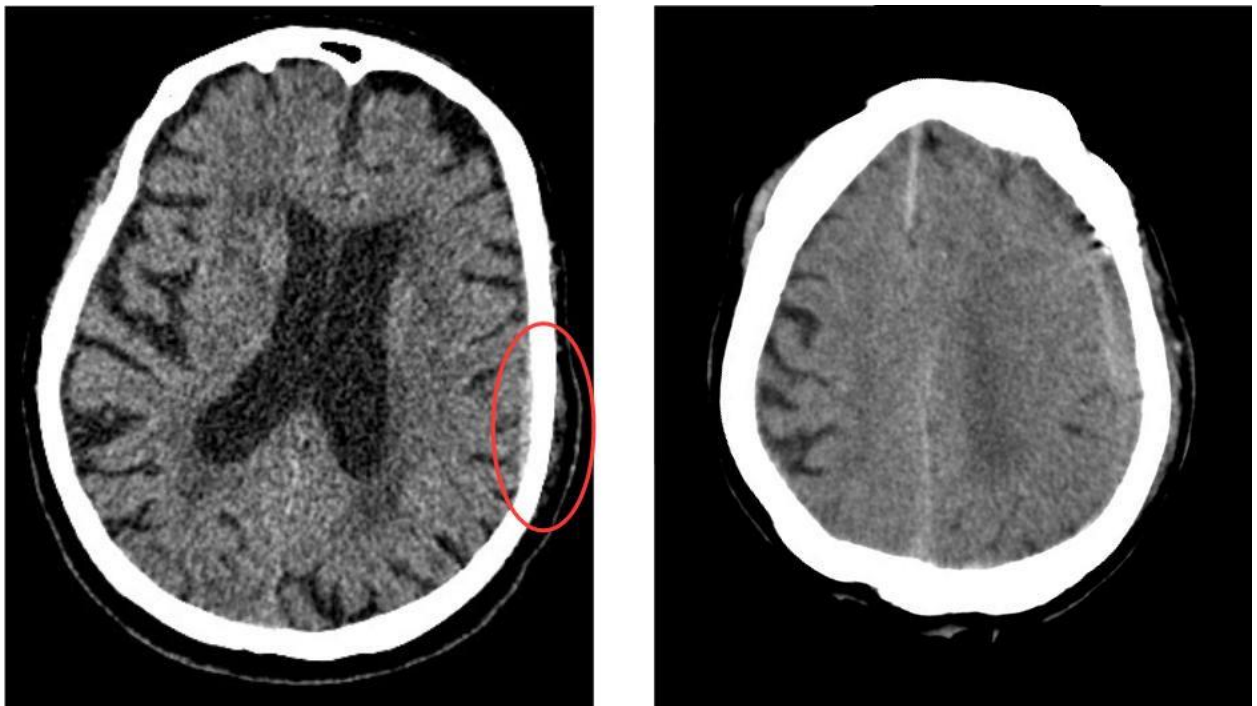


Abbildung 7: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 3)

Die unten stehende Abbildung zeigt die initiale CT-Bildgebung bei Patient 8. Der Pfeil markiert eine kleine, hyperdense Läsion perizentral, welche als Verkalkung interpretiert wurde. Im Folgebild nach Lysetherapie zeigte sich die Läsion als größenprogreidente Parenchymeinblutung links frontoparietal mit deutlicher Mittellinienverlagerung.

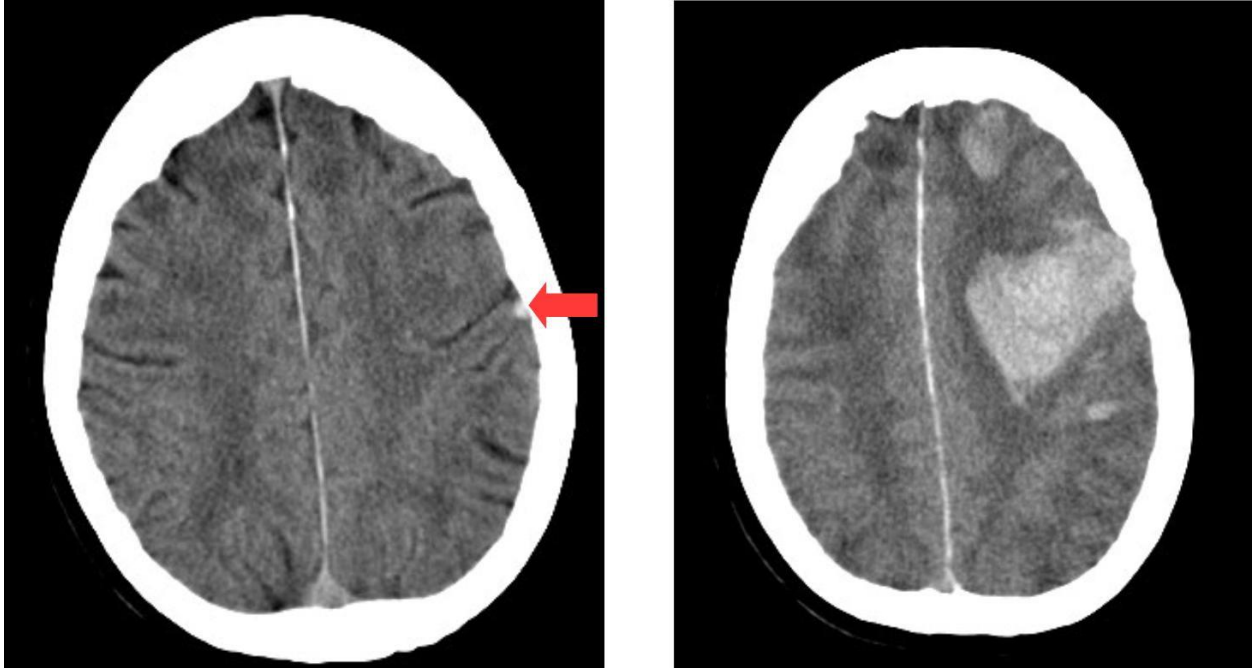


Abbildung 8: CT-Befund vor (links) und nach (rechts) Lysetherapie (Patient 8)

3.1.4.3 Darstellung der Anteile der Patienten mit sICH nach ECASS III innerhalb der verschiedenen Subgruppen der Stroke Mimics nach Hand et al.

Abbildung 9 verdeutlicht den relativen Anteil der sICH in der Gruppe der SM nach Hand et al.

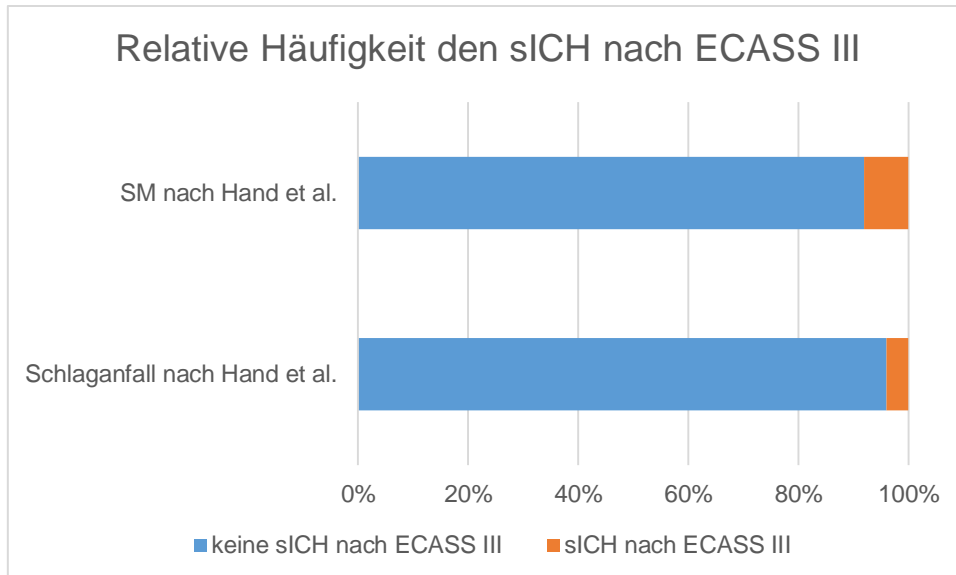


Abbildung 9: Relative Anteile der Patienten mit sICH nach ECASS III

In der Aufgliederung in die Subgruppen nach Hand et al. zeigt sich unter anderem der relative Anteil an sICH unter den wahrscheinlichen Schlaganfällen.

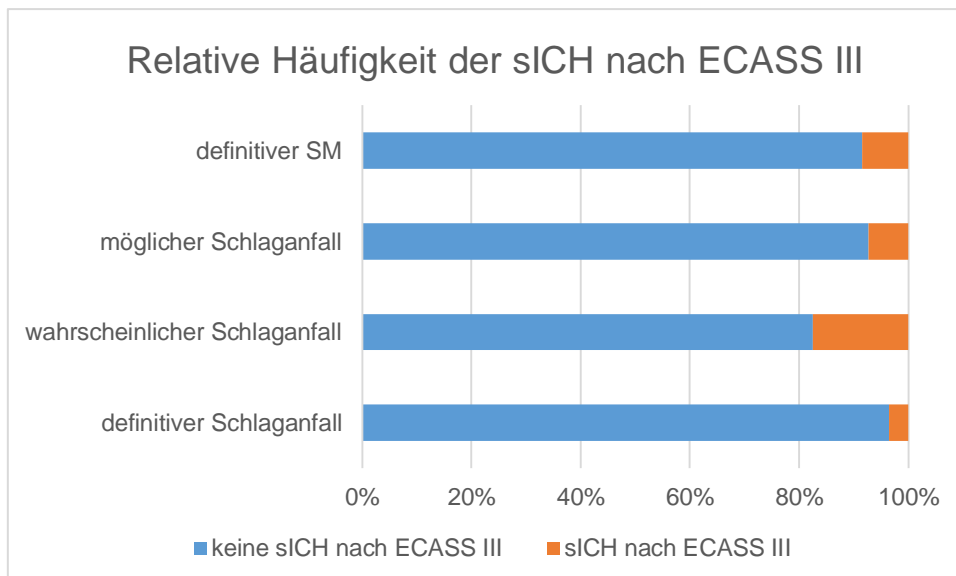


Abbildung 10: Relative Anteile der Patienten mit sICH nach ECASS III in den verschiedenen Subgruppen nach Hand et al.

3.2 Multivariate Analysen

3.2.1 Multivariate Analyse des Zusammenhangs einer sICH nach ECASS III und möglichen unabhängigen Prädiktoren

Tabelle 10 stellt die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse dar, die assoziierte Faktoren für den Endpunkt „sICH nach ECASS III“ suchte. Das Vorliegen der Diagnose eines SM nach Hand et al. ergab nahezu eine Verdreifachung des Risikos für eine sICH nach ECASS III. Ebenfalls statistisch signifikante Einflussfaktoren waren der NIHSS-Gesamtpunktwert (Erhöhung des Risikos mit jedem Punkt um 5%), der systolische Blutdruck und der Glucosewert vor Lysetherapie. Hierbei zeigte sich bezüglich des Blutdrucks ein 1,1-fach erhöhtes Risiko pro 10mmHg; bei Steigerung des Glucosewerts um 10mg/dl nahm das Risiko einer sICH nach ECASS III um 6,2% zu. Das Alter erreichte als Prädiktor in dieser Analyse keine statistische Signifikanz.

Tabelle 10: Multivariate Analyse: sICH nach ECASS III

Variable*	p-Wert	OR	KI 95%
Diagnose: SM nach Hand et al.	0,012	2,795	1,26-6,22
NIHSS vor Lyse (pro Punkt)	0,007	1,05	1,01-1,09
Systolischer Blutdruck vor Lyse in mmHg (pro 10mmHg)	0,028	1,105	1,01-1,21
Glucose vor Lyse in mg/dl (pro 10mg/dl)	0,014	1,062	1,01-1,12
Alter (pro Jahrzehnt)	0,100	1,206	0,97-1,51

*initial eingegebene Variablen: Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden; Diagnose: SM nach Hand et al.; NIHSS vor Lyse, Systolischer Blutdruck vor Lyse, Glucose vor Lyse, Alter

3.2.2 Multivariate Analyse des Zusammenhangs einer sICH nach SITS und möglichen unabhängigen Prädiktoren

In der logistischen Regressionsanalyse der sICH nach SITS (Tabelle 11) ergaben sich ähnliche Werte wie in der Analyse zu sICH nach ECASS III. Die Variablen Alter sowie Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden schieden als unabhängige Prädiktoren aus.

Tabelle 11: Multivariate Analyse: sICH nach SITS

Variable*	p-Wert	OR	KI 95%
Diagnose: SM nach Hand et al.	0,008	2,987	1,33-6,69
NIHSS vor Lyse	0,001	1,064	1,03-1,10
Systolischer Blutdruck vor Lyse in mmHg (pro 10mmHg)	0,022	1,113	1,02-1,22
Glucose vor Lyse in mg/dl (pro 10mg/dl)	0,009	1,068	1,02-1,12

*initial eingegebene Variablen: Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden; Diagnose: SM nach Hand et al.; NIHSS vor Lyse, Systolischer Blutdruck vor Lyse, Glucose vor Lyse, Alter

3.2.3 Multivariate Analyse des Zusammenhangs eines günstigen Outcomes nach 3 Monaten und möglichen unabhängigen Prädiktoren

Bezüglich der Vorerkrankungen als Prädiktoren eines günstigen Outcomes nach 3 Monaten stellten die Diagnosen Vorhofflimmern und Diabetes mellitus negative Prädiktoren dar. NIHSS vor Lyse und Alter waren in der Analyse ebenfalls negative Prädiktoren für ein günstiges Outcome (Tabelle 12). Die Variable „Lysetherapie sicher innerhalb von 3 Stunden“ verfehlte als Prädiktor statistische Signifikanz; die Variablen Geschlecht, Glucosewert bei Aufnahme, Kreatinin bei Aufnahme, arterielle Hypertonie und Koronare Herzkrankheit sowie die Diagnose eines SM nach Hand et al. waren keine unabhängigen Prädiktoren eines günstigen Outcomes nach 3 Monaten. Die OR für die Variable „Diagnose: SM nach Hand et al.“ betrug 1,112 (95% KI 0,67-1,86).

Tabelle 12: Multivariate Analyse: Günstiges Outcome nach 3 Monaten

Variable*	p-Wert	OR	KI 95%
NIHSS vor Lyse	<0,001	0,842	0,82-0,86
Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden	0,098	1,267	0,96-1,68
Alter (pro Jahrzehnt)	<0,001	0,506	0,45-0,57
Diabetes mellitus	0,006	0,667	0,5-0,9
Vorhofflimmern	0,024	0,730	0,56-0,96

*initial eingegebene Variablen: Lyse sicher innerhalb von 3 Stunden; Diagnose: SM nach Hand et al.; NIHSS vor Lyse, Glucose vor Lyse, Alter, Kreatinin bei Aufnahme, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Geschlecht

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die vorliegende Analyse zeigt einen deutlich höheren relativen Anteil von Patienten mit SM im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten in der Gruppe derer, die eine sICH nach ECASS bzw. SITS erlitten (siehe Abbildung 9, Tabelle 5 und Tabelle 6).

In den multivariaten Analysen spiegelt sich dieses Ergebnis in einem nahezu dreifach erhöhten Risiko für eine sICH nach ECASS III bzw. SITS bei SM-Patienten nach Lysetherapie im Vergleich zu Patienten mit ischämischen Schlaganfällen wider. Für das günstige Outcome nach 3 Monaten war die Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten mit SM kein unabhängiger Prädiktor.

4.2 Grundeigenschaften der Kohorte im Vergleich zur aktuellen Studienlage

4.2.1 Demografische Variablen, Vorerkrankungen und Diagnostik

Wie in allen größeren Studien, in denen Charakteristika von Patienten mit ischämischen Schlaganfällen oder SM in Patientenkollektiven, die eine Lysetherapie erhalten haben untersucht wurden, waren die Patienten mit SM der hier untersuchten Kohorte signifikant jünger als Patienten mit Schlaganfällen. Jedoch zeigte sich, dass Patienten mit SM in der vorliegenden Studie mit im Median 74 Jahren deutlich älter waren als in anderen großen Studien zur Sicherheit der Thrombolysetherapie bei SM: Im SITS-Register fanden Keselman et al. unter 429 Patienten mit SM ein Alter von 52 Jahren im Median; ebenso wurde in der monozentrischen Subanalyse von Tsivgoulis et al. und der großen europäischen Multicenter-Studie von Zinkstok et al. ein durchschnittliches bzw. medianes Alter von 56 Jahren unter den SM angegeben (29,36,100). Auch das Alter der Patienten mit ischämischem Schlaganfall war in der vorliegenden Analyse mit im Median 76 Jahren deutlich höher als in vergleichbaren Studien, in denen ein Alter von im Median 65-72 Jahren (27,36,98,100) bzw. durchschnittlich 60 Jahren (29) berichtet wurde. Einzige Ausnahme bildete die Studie von Sivakuraman et al., in der das mediane Alter der Gruppe der Patienten mit Schlaganfall ebenfalls 76 Jahre betrug (99).

Im Unterschied zu den beschriebenen Studien waren die Vorerkrankungen arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Vorhofflimmern unter den SM in dieser Kohorte deutlich häufiger vorhanden. Im Gegensatz dazu ähnelte der bei Aufnahme erhobene NIHSS

in der vorliegenden Analyse dem vergleichbarer Studien mit einem Gesamtpunktwert von 5-7 (29,36,100). Im Vergleich zu den oben genannten größeren Studien zeigten sich ähnliche Geschlechterverhältnisse mit einem etwas größeren Anteil von Frauen in der Gruppe der SM im Vergleich zu der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle (29,36,100).

4.2.2 Vorkommen von Patienten mit Stroke Mimics

Wie bereits einleitend erwähnt, sind die relativen Anteile von Patienten mit SM in den verschiedenen mittels Lysetherapie behandelten Patientenkollektiven sehr unterschiedlich hoch und hängen u.a. auch von der verwendeten SM-Definition ab. Es gibt eine weitere Studie, die sich bei der Einordnung allein an der Einteilung nach Hand et al. orientiert hat: Die multizentrische europäische Kohortenstudie von Zinkstok et al. fand eine Häufigkeit von 1,8 % SM (n=100) (100). Darüber hinaus verwendeten Winkler et al. in einer monozentrischen Studie eine Kombination der Einteilung nach Hand et al. und Ay et al. (62) und fanden eine Häufigkeit von 2,8% (n=7) bzw. 4,2% unter Berücksichtigung der möglichen Schlaganfälle nach Hand et al. (34). Der Anteil der Patienten mit SM ist in der vorliegenden Analyse mit 6,6% (n=100) deutlich größer als in der Studie von Zinkstok et al. (1,8%). Eine mögliche Erklärung hierfür liegt möglicherweise in der Modifikation der Einteilung nach Hand et al.: Zinkstok et al. zählten „Patienten mit unspezifischen klinischen Befunden, welche nicht eindeutig den Stroke Mimics zugeordnet werden konnten“ (91, Übersetzung durch die Autorin) zu der Gruppe der Schlaganfälle. In der vorliegenden Auswertung wurden diese Patienten jedoch den „möglichen Schlaganfällen“ zugeordnet und fielen damit durch die Dichotomisierung in die Gruppe der SM nach Hand et al.. Dies kann jedoch nur teilweise die höhere Rate erklären, da in der hier analysierten Kohorte auch die Gruppe der definitiven nicht-Schlaganfälle mit 3,6 % (n=55) noch doppelt so groß ist wie die Gruppe der SM in der Studie von Zinkstok et al..

Eine weitere Erklärung für den höheren relativen Anteil von Patienten mit SM in der vorliegenden Analyse könnte der Behandlungsansatz des CBF sein, bei jedem Patienten mit jeglichem messbaren neurologischen Defizit eine Lysetherapie in Erwägung zu ziehen und die Onset-to-needle-time bzw. Door-to-needle-time so weit wie möglich zu reduzieren. Studien, die ebenfalls diesen Ansatz vertreten, berichteten mit Raten von 14% und 15,5% einen deutlich höheren Anteil der SM in der Gesamtpopulation (23,24). Zudem fanden Liberman et al. einen Anstieg der SM-Häufigkeit bei gleichzeitiger Abnahme der

Door-to-needle-time (27). Die Vergleichbarkeit dieser Studien mit der vorliegenden Analyse ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Definition von SM eingeschränkt.

Grundsätzlich muss beachtet werden, dass es sich bei allen Studien um Kohortenstudien handelt und keine Verblindung hinsichtlich des Outcomes erfolgte, sodass falsch-negative Zuordnungen von Patienten zu der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle möglich sind.

4.3 Symptomatische intrakranielle Blutungen

4.3.1 Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen im Vergleich zur aktuellen Studienlage

Die relative Häufigkeit von sICH nach ECASS III bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen in der vorliegenden Analyse ähnelt mit 3,9% den Ergebnissen großer multizentrischer Studien. Die Häufigkeit von sICH nach ECASS-Definition liegt nach aktueller Studienlage zwischen 2,4% und 5,5% in der Gruppe der Patienten mit ischämischem Schlaganfall (28,79,100). Für die Definition nach SITS zeigt die Studienlage eine große Spannweite von Werten: Guillain et al. beschreiben bei 2,9% der Patienten eine sICH nach SITS (97). In einer aktuellen Studie des SITS-Registers erlitten 0,5% der Patienten eine sICH nach SITS (36). Die Vergleichbarkeit dieser Studie mit der vorliegenden Analyse ist jedoch stark eingeschränkt, da die zitierte Studie nur Patienten einschloss, bei denen nach erfolgter Lysetherapie ein MRT durchgeführt wurde. Diese kann einen Selektionsbias für schwerer erkrankte Patienten mit möglicherweise schwerer sICH darstellen (36).

Die in der bisherigen Literatur maximal beschriebene relative Häufigkeit von sICH innerhalb der Gruppe der Patienten mit SM beträgt 1-2% in den Studien von Zinkstok et al.(100) sowie Tsivgoulis et al.(29) und ist somit deutlich geringer als in der vorliegenden Analyse, in der 8% der Patienten eine sICH erlitten. Die Blutungsraten im SITS-Register sowie in der Metaanalyse von Tsivgoulis et al. und dem Register von Ali-Ahmed et al. sind mit 0-0,5% (29,36,123) sogar noch deutlich niedriger; kleinere Studien fanden häufig keine sICH unter den SM (22,23,26–28,35,46,96,98,99). Die Vergleichbarkeit der Daten der verschiedenen Studien ist unter anderem dadurch deutlich eingeschränkt, dass die sICH-Definitionen sich voneinander unterscheiden. Zinkstok et al. verwendeten neben

der Definition nach ECASS II (84) die Definition nach NINDS (78), welche jegliche klinische Verschlechterung berücksichtigt und sich somit anders als die Definition nach ECASS III nicht auf einen Anstieg des NIHSS-Gesamtpunktwerts um 4 oder mehr Punkte beschränkt.

Betrachtet man Studien, welche die Definition nach SITS verwendeten (36,97,102), zeigt sich ein noch stärker ausgeprägter Unterschied: In keiner der Kohortenstudien wurde eine sICH nach SITS beschrieben. Im Vergleich dazu erlitten 8% der SM (n=8) in der vorliegenden Analyse eine sICH nach SITS.

Es gibt verschiedene Faktoren, die einen Erklärungsansatz für die deutlich höheren Blutungsraten innerhalb der Gruppe der SM bieten. Zum einen wurden wie bereits erwähnt durch die in der vorliegenden Analyse konsequent angewendeten Kategorien von Hand et al. mehr Patienten in die Gruppe der SM eingeschlossen, zu denen auch Patienten mit einer sICH nach ECASS III bzw. SITS gehören. In der vorliegenden Analyse wurden drei von acht SM, welche eine sICH nach SITS bzw. ECASS III erlitten, der Gruppe der möglichen Schlaganfälle zugeordnet. In der Gruppe der „möglichen Schlaganfälle“ gab es einen ähnlich relativen Anteil an sICH nach ECASS III wie in der Gruppe der definitiven SM (siehe Abbildung 10). Diese Patienten wären in den Studien, welche SM allein nach Entlassungsdiagnose definierten, vermutlich nicht zu den SM gezählt worden. Darüber hinaus war in der Register-Studie von Ali-Ahmed et al. die Angabe, ob es sich um einen SM handelte, freiwillig. Folglich wurden möglicherweise einige SM-Patienten und deren Outcome nicht als solche gewertet und in die Berechnung mit einbezogen (123).

Zum anderen treten zwei Faktoren, welche das Auftreten einer sICH unter Lysetherapie bei Schlaganfällen begünstigen, in der SM-Kohorte häufiger auf als in vergleichbaren Studien: SM-Patienten waren im Vergleich im Median bis zu 20 Jahre älter und hatten häufiger eine vorbestehende arterielle Hypertonie (s. Kapitel 4.3). Risikofaktoren für das Auftreten einer sICH nach Thrombolysetherapie bei einem ischämischen Schlaganfall sind sicherlich nur eingeschränkt übertragbar in Bezug auf das Blutungsrisiko bei einem Patienten mit SM, da bei SM kein akut infarziertes Hirngewebe vorliegt. Risikofaktoren für das Auftreten intrakranieller Blutungen unter Lysetherapie wurden jedoch auch im Rahmen der Therapie des akuten Myokardinfarkts beschrieben. Bis zu 1% der aufgrund eines Myokardinfarkts mit rt-PA therapierten Patienten erleiden eine ICH (124). Auch in

diesem Zusammenhang zeigte sich höheres Lebensalter als Risikofaktor; zusätzlich wurde ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten weiblichen Geschlechts beobachtet (125). Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse ist durch die geringere rt-PA-Dosis, die gleichzeitige Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, die Heparin-gabe im Rahmen der Therapie des Myokardinfarkts und die Heterogenität der Patientengruppe der SM jedoch eingeschränkt.

Darüber hinaus kann für den höheren Anteil an sICH in der SM-Gruppe möglicherweise der hohe Anteil an MRT-basierten Lysetherapien in der vorliegenden Analyse eine Rolle spielen. 38,9% der Patienten erhielten eine MRT-Bildgebung vor Lysetherapie. In der Multicenter-Studie von Zinkstok et al. wurde nur teilweise und in nur zwei von neun Zentren eine MRT-Bildgebung vor Lysetherapie durchgeführt (100); in kleineren Studien wird die Lysetherapie häufiger CT-basiert durchgeführt (18,23–25,28,35,97). Eine Studie von Burton et al., welche die Häufigkeit von SM unter Patienten mit CT-basierter Lysetherapie im Vergleich zu MRT-basierter Lysetherapie verglich, fand eine deutliche Häufung der SM in der Gruppe der CT-basierten Lysetherapien (37). Diese Beobachtung lässt in Kombination mit dem ungewöhnlich hohem medianen Alter der SM-Kohorte der vorliegenden Analyse die Hypothese zu, dass am Studienort möglicherweise viele junge SM-Patienten aufgrund eines unauffälligen MRT-Befundes nicht lysiert wurden. Fallen diese aus der Analyse heraus, erhöht sich der Anteil an SM-Patienten mit sICH. Diese Überlegung kann jedoch aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit nicht-thrombolysierten Patienten in der vorliegenden Analyse nicht verifiziert werden.

Im Hinblick auf den hohen Anteil der MRT-Bildgebung vor Lysetherapie ist auch zu beachten, dass insbesondere mittels MRT zerebrale Mikroblutungen detektierbar sind, welche einen Risikofaktor für thrombolyseassoziierte ICH darstellen (91,92). Somit sollte der hohe Anteil an MRT-Bildgebung vor Lysetherapie eher zu einem insgesamt erniedrigtem Blutungsrisiko der hier analysierten Kohorte beitragen.

Eine wesentliche Beobachtung in der vorliegenden Analyse ist die Tatsache, dass unter den SM-Patienten, welche eine sICH nach ECASS III bzw. SITS erlitten, die Hälfte (n=4) eine Lysetherapie erhielt, obwohl ein – allerdings erst im Nachhinein festgestellter – auffälliger Bildbefund vorlag. Zu diesen Bildbefunden gehörten ein Subduralhämatom, eine Konvexitäts-Subarachnoidalblutung, eine intrazerebrale Blutung bei duraler AV-Fistel im

Bereich des Hirnstamms und eine Sinusvenenthrombose. Fälle dieser Art wurden in den bisherigen Studien zur Sicherheit der Thrombolysetherapie bei SM kaum beschrieben. Guillan et al. berichten über einen Patienten mit kortikaler Hirnvenenthrombose, der jedoch keine Komplikationen unter der Therapie mit rt-PA entwickelte (97). Eine große finnische Kohortenstudie berichtet über einen weiteren Patienten mit zerebraler Sinusvenenthrombose, bei dem jedoch die Lysetherapie nach Bolusgabe abgebrochen wurde. Die Folgebildgebung ist bei dieser Patientin nicht beschrieben; das Outcome nach 3 Monaten war jedoch günstig (126). Ein Fallbericht berichtet über einen SM mit spinalem Epiduralhämatom, bei dem eine Lysetherapie erfolgt war, da die initiale computertomographische Bildgebung des Kopfes (mit CT-Angiografie) keine Auffälligkeiten zeigte. Erst in der aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustands durchgeführten zervikalen MRT-Bildgebung konnte die Diagnose gestellt werden. In diesem Fall war die initial durchgeführte Bildgebungsmethode nicht ausreichend zur Detektion des Befundes (127). Einige Studien berichten über fehlinterpretierte bzw. übersehene Bildbefunde im Hinblick auf zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Patienten, die keine Lysetherapie erhielten: Strub et al. berichteten in einer großen amerikanischen Studie mit 22 590 zerebralen CT-Bildgebungen von 141 übersehenen bzw. fehlinterpretierten intrakraniellen Blutungen (0,6%). In keinem der Fälle kam es zu einem nachteiligen Effekt für den Patienten (128). Eine weitere amerikanische Studie mit 6 852 untersuchten Fällen berichtete, dass in 0,8% der Fälle aufgrund von fehlinterpretierten Befunden Änderungen im klinischen Management erforderlich waren. Hierfür werden nur beispielhaft die Durchführung weiterer Bildgebungsverfahren und ein verlängerter Krankenhausaufenthalt genannt (129). Kowalski et al. berichten in einer Studie über neun Patienten, bei denen im Rahmen der Diagnosestellung aufgrund einer Fehlinterpretation des CTs oder der Ergebnisse der Lumbalpunktion eine Subarachnoidalblutung übersehen wurde (130). Eine Studie, welche die Reliabilität der Evaluation der initialen CT-Bildgebung durch auf Schlaganfallbehandlung spezialisierte Neurologen untersuchte, berichtet über ein übersehenes Subduralhämatom. Der entsprechende Patient erhielt jedoch aus anderen Gründen keine Lysetherapie (131). Vermutlich hat die Gruppe der Patienten mit SM mit initial auffälliger Bildgebung, welche eine intrakranielle Blutung erlitten einen wesentlichen statistischen Einfluss. Dies kann jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden, da wie bereits in Kapitel 2.5 beschrieben keine erneute Auswertung aller vorliegenden Bildbefunde erfolgte.

4.3.2 Prädiktoren im Vergleich zu anderen Studien

Die Untersuchung der Diagnosestellung eines SM als unabhängiger Prädiktor einer sICH nach SITS bzw. ECASS III wurde in der aktuellen Studienlage zur Sicherheit der Thrombolyse bei SM nicht beschrieben. In der vorliegenden Analyse ergab sich für Patienten, die der Gruppe der SM zugeordnet wurden, ein nahezu dreifach erhöhtes Risiko einer sICH nach Lyseetherapie für Patienten mit SM. Dieses Ergebnis spiegelt den deutlich höheren Anteil der Patienten mit SM in der Gruppe der Patienten mit sICH nach SITS bzw. ECASS III wider (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6).

Die in der vorliegenden Analyse als unabhängige Prädiktoren einer sICH identifizierten Parameter NIHSS-Gesamtpunktwert, höherer systolischer Blutdruck und höherer Glucosewert sind bereits in verschiedenen Scores zur Einschätzung des Risikos einer sICH nach Thrombolyse beschrieben: Der SEDAN- (86), der GRASPS-Score (132) und der von Mazya et al. anhand des SITS-Registers entwickelte Score (87) umfassten alle diese Parameter. Darüber hinaus berücksichtigt der HAT-Score einen hohen NIHSS-Gesamtpunktwert und einen hohen Blutglucosewert (bzw. Diabetes mellitus) als Parameter (133) und auch der Cucchiara-Score schloss NIHSS und Blutglucosewerte mit ein (134). Die Vergleichbarkeit dieser Scores mit den vorliegenden Ergebnissen ist allerdings eingeschränkt, da teilweise andere Definitionen der sICH verwendet wurden. Zudem wurden in den unterschiedlichen Studien unterschiedliche Grenzwerte für die Kategorisierung der kontinuierlichen Variablen gewählt. Dies schränkt zusätzlich die Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Ergebnissen ein. Auffällig ist, dass das Patientenalter in der vorliegenden Analyse kein signifikanter Prädiktor einer sICH nach SITS bzw. ECASS III war, jedoch Parameter in den meisten der oben genannten Scores war (86,87,132,134). Möglicherweise lag dies an dem hohen Durchschnittsalter der Kohorte.

Des Weiteren ist auffällig, dass in der hier analysierten Kohorte im Gegensatz zum SITS-Register (87) die sichere Onset-to-needle-time unter 3 Stunden keinen negativen prädiktiven Wert für das Auftreten einer sICH nach ECASS III bzw. SITS hatte. Möglicherweise ist dies auf die hohe Verfügbarkeit des MRTs vor Durchführung der Lyseetherapie am Studienort zurückzuführen. Hierdurch können mit größerer Sicherheit Patienten identifiziert werden, die auch außerhalb des 3-4,5 Stunden-Zeitfensters von der Lyseetherapie profitieren (s. Kapitel 1.2.3).

4.4 Günstiges Outcome nach 3 Monaten

4.4.1 Häufigkeit eines günstigen Outcomes im Vergleich zur aktuellen Studienlage

Der Anteil von 59,6% (n=59) für ein günstiges Outcome (mRS=0-2) 3 Monate nach Lysetherapie unter den Patienten, die in der vorliegenden Analyse der Gruppe der SM zugeordnet wurden, ist im Vergleich zur aktuellen Studienlage gering: Keselman et al. fanden im SITS-Register ein günstiges 3-Monats-Outcome bei 92,4% der Patienten (n=328). Die multizentrische europäische Kohortenstudie von Zinkstok et al., die u.a. die Werte von Chen et al, Winkler et al. und Artto et al. einschloss, lag mit 87,5% (n=84) etwas darunter. Eine deutlich kleinere Studie aus Madrid fand mit 100% (n=15) noch einen deutlich höheren Wert (97). Einige Studien untersuchten allein oder zusätzlich das exzellente Outcome (mRS=0-1). Ein exzellentes Outcome fand sich hier bei 69,2% bis 87,5% der SM, wobei die Fallzahlen in diesen Studien stark schwankten (36,98,101,102). Die Werte aus der Studie von Zinkstok et al. lagen für ein exzellentes Outcome mit 75% (n=72) im unteren Bereich. Ein günstiges Outcome fand sich in der Kohorte von Zinkstok et al. bei 87,5% der SM. Einige Studien untersuchten kein 3-Monats-Outcome, fanden jedoch ein exzellentes Outcome (mRS=0-1) bei mindestens 88% der Patienten in der Gruppe der SM zum Zeitpunkt der Entlassung (24,28,135).

Sowohl in der vorliegenden Analyse als auch in allen anderen oben genannten Studien war der Anteil der Patienten mit SM, die ein günstiges bzw. exzellentes 3-Monats-Outcome hatten, deutlich höher im Vergleich zur Gruppe der Schlaganfälle. Jedoch zeigte sich in der aktuellen Studienlage bei den Schlaganfällen ein günstiges 3-Monats-Outcome bei 55%-69,4% (36,97,100) und ein exzellentes 3-Monats-Outcome bei 35,4%-57,7% (34,36,98,100,101). Somit war der Anteil der Patienten mit günstigem 3-Monats-Outcome in der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle in der vorliegenden Analyse mit 48,7% ebenfalls niedriger im Vergleich zur aktuellen Studienlage.

Verschiedene Erklärungsansätze für den niedrigen Anteil an Patienten mit günstigem 3-Monats-Outcome in der Gruppe der SM sind denkbar:

Besonders spielen vermutlich Faktoren eine Rolle, welche auch bereits das Auftreten der sICH begünstigen: das höhere Alter der Patienten und der höhere Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Vorhofflimmern weisen auf eine erhöhte Prämorbidität hin (s. 4.3). Des Weiteren kann der Behandlungsansatz des CBF eine Rolle

spielen, Patienten mit jeglichem messbaren neurologischen Defizit und auch mit vorbestehenden Defiziten für eine Lysetherapie in Betracht zu ziehen. Somit wurden auch mehr Patienten mit bereits bei Aufnahme höheren mRS-Werten behandelt. Keselman et al. beschreiben im SITS-Register einen mRS-Wert von 0-1 bei 90,5% der SM vor Durchführung der Lysetherapie (36). In einer kleinen schwedischen Studie von Kostulas et al. haben 94% der SM einen entsprechenden mRS vor Durchführung der Lysetherapie. Im Vergleich dazu beträgt in der vorliegenden Analyse der Anteil der Patienten mit der Diagnose eines SM mit einem mRS-Wert von 0-1 bei Aufnahme nur 10% (siehe Abbildung 2). Darüber hinaus hat der zuvor beschriebene hohe Anteil symptomatischer intrakranieller Blutungen einen negativen Einfluss auf das 3-Monats-Outcome, wobei dies insgesamt einen relativ geringen Teil der Patienten betrifft.

Zudem spielt an dieser Stelle auch die Problematik der Heterogenität der unterschiedlichen SM-Definitionen und damit verbundenen unterschiedlich hohen Prävalenz von SM eine Rolle. Gerade im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit Studie von Zinkstok et al. sollte beachtet werden, dass in der vorliegenden Analyse deutlich mehr Patienten zu den SM gezählt wurden (s. 4.2.2).

4.4.2 Prädiktoren eines günstigen 3-Monats-Outcomes im Vergleich zur aktuellen Studienlage

Keine der Studien zur Sicherheit der Thrombolyse bei SM bzw. Sicherheit der Thrombolysetherapie allgemein beschrieb eine Untersuchung der Diagnose SM als unabhängiger Prädiktor für das 3-Monats-Outcome. In der vorliegenden Analyse fiel der Parameter aus der rückwärts-bedingten logistischen Regressionsanalyse heraus. Förster et al. schlossen die Diagnose eines SM in ihre multivariate Analyse bezüglich des Versterbens innerhalb des Krankenhausaufenthalts ein. In diesem Modell zeigte sich die Diagnose eines SM ebenfalls nicht als unabhängiger Prädiktor (25). Eine Analyse des SITS-Registers schloss die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls im Vergleich zu der eines SM oder einer TIA in die multivariate Analyse bezüglich der Verschlechterung des NIHSS um 4 Punkte bzw. Versterben innerhalb von 24 Stunden ein. Für diesen Endpunkt war die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls ein unabhängiger Prädiktor. Diese Studie ist kaum vergleichbar mit der vorliegenden Analyse, da die TIAs zur Gruppe der Schlaganfälle gezählt wurden (136).

Die in der vorliegenden Analyse als unabhängige negative Prädiktoren eines günstigen Outcomes identifizierten Parameter höheres Patientenalter (137–139) und höherer NIHSS (138,139) wurden bereits in einigen großen Studien beschrieben. NIHSS und Alter gehen auch in den THRIVE-Score ein, welcher zur Vorhersage des 3-Monats-Outcomes entwickelt wurde. Diabetes mellitus und Vorhofflimmern, welche in der vorliegenden Analyse ebenfalls als negative Prädiktoren eines günstigen Outcomes ermittelt wurden, gehen ebenfalls in den THRIVE-Score als Prädiktoren des Outcomes ein (140). Vorhofflimmern als negativer Prädiktor eines günstigen Outcomes wurde darüber hinaus in kleineren Studien beschrieben (141,142). In der aktuellen Studienlage wurde Diabetes mellitus häufig in Kombination mit stattgehabtem Schlaganfall als Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome untersucht. Mishra et al. fanden hierbei ein besseres Outcome in der Gruppe mit beiden Risikofaktoren, wobei die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde (143). Filipov et al. betonten die Höhe des HbA1cs als entscheidenden Prädiktor für ein ungünstiges Outcome (144). Somit deckt sich die aktuelle Studienlage bezüglich der Prädiktoren eines günstigen Outcomes an dieser Stelle größtenteils mit den hier vorliegenden Ergebnissen. Die Durchführung der Lysetherapie in unter 3 Stunden ab Symptombeginn verfehlte als Parameter der multivariaten Analyse knapp die Signifikanz. Auch an dieser Stelle spielt möglicherweise die erhöhte Verfügbarkeit des MRTs zur Identifikation von Patienten, die von der Lysetherapie profitieren, eine Rolle.

4.5 Limitationen

Die vorliegenden Analysen unterliegen verschiedenen Limitationen, welche die allgemeine Gültigkeit der Daten beschränken. Es handelt es sich um eine monozentrische Studie mit retrospektiver Auswertung der erhobenen Daten, welche nicht die externe Validierung einer Multicenter-Kohorte ermöglicht (145,146). Die Fallzahl dieser Kohorte ist im Vergleich zu anderen monozentrischen Studien groß (24,25,27,35,97,98,102). Innerhalb dieser Kohorte ist die Gruppe der Patienten mit sICH nach ECASS III bzw. SITS im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne sICH klein (n=63 im Vergleich zu n=1446 bzw. n=58 im Vergleich zu 1451 Patienten). Die Ermittlung unabhängiger Prädiktoren ist stets von der Gruppengröße und allen anderen in die multivariate Analyse bezogenen Einflussfaktoren abhängig. Somit lässt die Bedeutung einzelner unabhängiger Prädiktoren nicht sicher verallgemeinern.

Darüber hinaus konnte die Einteilung der Blutungsklassifikationen bereits dadurch, dass eine klinische Verschlechterung Bestandteil der Definition ist, nicht vollkommen verblindet erfolgen. Ebenso erfolgten die Befragung des Outcomes nach 3 Monaten und die Einteilung der Fälle nach Hand et al. (in diesem Fall im Hinblick auf die Endpunkte) nicht verblindet. Zudem besteht die Möglichkeit der falschen Diagnosezuordnung insbesondere möglicher „Grenzfälle“ zwischen der Gruppe der „möglichen“ und „wahrscheinlichen“ Schlaganfälle (*misclassification bias*). Je nachdem, ob die falsch klassifizierten Patienten eine sICH erlitten oder ein ungünstiges 3-Monats-Outcome hatten, wären die Gesamtraten der Endpunkte insbesondere in der Gruppe der SM niedriger bzw. höher. Bei der Verwendung der Einteilung von Hand et al. stellt sich zusätzlich grundsätzlich die Frage der Interrater-Reliabilität. Weder in der Brain Attack Study noch in der Studie von Zinkstok et al. und Winkler et al. wurden diesbezüglich Angaben gemacht. In der vorliegenden Studie wurde aufgrund des großen Unterschieds in der klinischen Erfahrung zwischen Doktorandin und Arzt in Weiterbildung die Interrater-Reliabilität nicht untersucht. Insgesamt erscheint die Wahrscheinlichkeit einer falsch-negativen Zuordnung eines SM zur Gruppe der Schlaganfälle gering aufgrund der hohen Verfügbarkeit des MRTs am CBF im Vergleich zu vorhergegangenen Studien. Somit dürfte die Sensitivität der vorliegenden Studie hinsichtlich der Diagnosestellung eines SM sehr hoch liegen.

Fehlende Daten, insbesondere im Hinblick auf das 3-Monats-Outcome, könnten insbesondere die kleinere Gruppe der SM beeinflussen. Jedoch war hier die Rate an fehlenden mRS-Werten in der Gruppe der SM geringer (1 von 100 SM (1%) vs. 32 von 1409 Schlaganfällen (2,3%)). Für die Variable des 3-Monats-Outcomes ist zudem zu beachten, dass die mRS-Werte analog zu vorherigen Studien dichotomisiert wurden. Hierdurch wurde zwischen Grad 2 und 3 der mRS ein größerer Unterschied angenommen als zwischen allen anderen Stufen.

Es besteht die Möglichkeit, dass durch den Ausschluss von Patienten, welche eine mechanische Rekanalisation bzw. eine intraarterielle Lysetherapie erhalten haben, Patienten mit schwereren Schlaganfällen und somit möglicherweise erhöhtem Blutungsrisiko sowie schlechterem Outcome nach 3 Monaten ausgeschlossen wurden. In diesem Fall wäre durch einen *selection bias* das Outcome der Schlaganfälle verzerrt. Ein weiterer möglicher *selection bias* besteht in der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit Patienten, welche trotz des Verdachts auf ischämischen Schlaganfall keine Lysetherapie erhielten, da hierzu in der vorliegenden Studie keine Daten erhoben wurden.

4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Analyse zeigte sich signifikant häufiger ein günstiges 3-Monats-Outcome in der Gruppe der SM als in der Gruppe der Schlaganfälle nach Hand et al.. Die Diagnose eines SM nach Hand et al. war kein wesentlicher Prädiktor für das Outcome nach einer erfolgten Lysetherapie. Die Indikation zur Lysetherapie darf unter diesem Aspekt also großzügig gestellt werden.

Gleichzeitig zeigte die vorliegende Analyse einen hohen Anteil an sICH nach Lysetherapie bei SM im Verhältnis zu Patienten mit Schlaganfall nach Hand et al.. Dies stellt die Sicherheit der Lysetherapie bei SM infrage und widerspricht den Ergebnissen vorhergehender Studien. Die geringe Fallzahl unter den SM, welche eine Lysetherapie erhielten und derer, die unter Lysetherapie eine sICH erlitten sowie die Durchführung als retrospektive single-center-Studie schränkt die Aussagekraft der vorliegenden Analyse deutlich ein. Wir konnten zeigen, dass sich die SM-Population der vorliegenden Analyse von derer anderer Studien vor allem bezüglich des Alters und des mRS bei Aufnahme stark unterschied. Dies mag möglicherweise auch auf weitere Zentren zutreffen.

Einen wesentlichen Einfluss auf das Auftreten von sICH in der Gruppe der SM hatten vier Fälle, in denen sich in der initialen Bildgebung bereits Auffälligkeiten zeigten. Auch wenn über solche Fälle in der Literatur bisher nur vereinzelt berichtet wird (s. Kapitel 4.3.1 dieser Arbeit), weist dies den besonderen Wert der diagnostischen Sicherheit in der bildgebenden Diagnostik vor Durchführung der Lysetherapie hin.

Daher sollte die kritische Auseinandersetzung mit dem Anteil der SM, der Sicherheit der Lysetherapie und dem Outcome im Rahmen der Durchführung der Lysetherapie in jedem Zentrum Teil der Qualitätskontrolle sein. So können möglicherweise ein Teil der Komplikationen und nicht zuletzt auch unnötige Kosten, welche mit der Lysetherapie verbunden sind (147), vermieden werden.

Literaturverzeichnis

1. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol.* 2010;37(07):333–40.
2. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):915–26.
3. Krishnamurthi R V, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal.* 2013;1(5):e259–81.
4. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, Barker-Collo S, Moran AE, Sacco RL, Truelsen T, Davis S, Pandian JD, Naghavi M, Forouzanfar MH, Nguyen G, Johnson CO, Vos T, Meretoja A, Murray CJL, Roth GA, Abd-Allah F, Abera SF, Akinyemi RO, Salman RAS, Anderson CS, Bahit MC, Banerjee A, Basu S, Beauchamp NJ, Bornstein NM, Brainin M, Cabral NL, Campos-Nonato I, Caso V, Catalá-López F, Chowdhury R, Christensen HK, Connor MD, DeVeber G, Dharmaratne SD, Dokova K, Donnan G, Endres M, Fernandes JG, Gankpé F, Geleijnse JM, Gillium RF, Giroud M, Hamadeh RR, Hankey GJ, Jeemon P, Jonas JB, Kazi DS, Kengne AP, Kim D, Kissela BM, Kokubo Y, Kosen S, Kravchenko M, Lavados PM, Liu M, Lotufo PA, Mackay MT, Malekzadeh R, Mehndiratta MM, Melaku YA, Misganaw A, Nand D, Piradov M, Pourmalek F, Rojas-Rueda D, Roy N, Sahathevan R, Sampson UKA, Shamalov N, Sheth KN, Shinohara Y, Shiue I, Soljak M, Sposato LA, Stroumpoulis K, Tanne D, Thrift AG, Tirschwell DL, Varakin Y, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Wang W, Westerman R, Wolfe C, Yu C, Yunjin K, Stavreski B, Pearce E, Ademi Z, Guliyev T, Harewood H, Springer K, Da Costa Leite I, Lindsay MP, Riccio PM, Li B, Jiang G, Ma J, Zhou M, Zhu S, Liang X, Zhang Y, Alcalá-Cerra G, Temesgen A, Sahle BW, Prabhakaran D, Gupta R, Rajagopalan V, Warouw TS, O'Donnell MJ, Ricci S, Asad MM, Bwire VK, Jee SH, Khang YH, Myint CY, Norheim O, Khalifa SE, De Dieu Ngirabega J, Nyemazi JP, Muhimpundu MA, Saeedi M, Bedi N, Havmoeller

- R, Atwine L, O'Callaghan F, Critchley JA, Ezzati M, Rothwell PM, Whiteley W, Chen Z, Colomar M, Durrani AM, Dayama A, Amlie-Lefond C, Huang C, Sumeet C, Cundiff DK, Qato D, Kabagambe EK, Ding E, Bukhman G, Kwan G, Thurston G, Coresh J, Lefondulq K, Corriere MA, Mainoo N, Schwartz SM, Fung T, Byers TE, Rocca WA, Lo W. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161–76.
5. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik ab 1998. [Internet]. 2014 [cited 2019 May 18]. Available from: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=25074&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=2&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=11407575&hlp_nr=2&p_janein=J
 6. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–48.
 7. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, Ryglewicz D, Rastenyte D, Wolfe CDA. Three-month stroke outcome: The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Neurology*. 2011;76(2):159–65.
 8. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. The Brain Attack Study. *Stroke*. 2006;37(3):769–75.
 9. Merino JG, Luby M, Benson RT, Davis LA, Hsia AW, Latour LL, Lynch JK, Warach S. Predictors of acute stroke mimics in 8187 patients referred to a stroke service. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):397–403.
 10. Avellandeda-Gómez C, Rodríguez Campello A, Giralt Steinhauer E, Gómez González A, Serra Martínez M, De Ceballos Cerrajería P, Zabalza De Torres A, Ois Santiago A, Jiménez-Conde J, Roquer J. Description of stroke mimics after complete neurovascular assessment. *Neurología*. 2019;34(1):7–13.
 11. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113–30.
 12. Hennerici MG, Kern R, und Kommission Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2016 [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://dgn.org/wp->

content/uploads/2012/12/030117_LL_Zerebrovaskulaere_Erkrankungen_2017.pdf

13. Advisory Council for the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda M. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. Stroke. 1975 Sep;6(5):564–616.
14. Dutta D, Bowen E, Foy C. Four-Year Follow-Up of Transient Ischemic Attacks, Strokes, and Mimics. Stroke. 2015;46(5):1227–32.
15. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L, McClenathan B, Lee VH. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. Cerebrovasc Dis. 2008;26(6):630–5.
16. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. Transient Ischemic Attack — Proposal for a New Definition. N Engl J Med. 2002;347(21):1713–6.
17. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardio. Stroke. 2009;40(6):2276–93.
18. Scott PA, Silbergleit R. Misdiagnosis of Stroke in Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients: Characteristics and Outcomes. Ann Emerg Med. 2003;42(5):611–8.
19. Lioutas VA, Sonni S, Caplan LR. Diagnosis and misdiagnosis of cerebrovascular disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2013;15(3):276–87.
20. Ferro JM, Pinto AN, Falcao I, Rodrigues G, Ferreira J, Falcao F, Azevedo E, Canhao P, Melo TP, Rosas MJ, Oliveira V, Salgado AV. Diagnosis of Stroke by the Nonneurologist: A Validation Study. Stroke. 1998;29:1106–9.
21. Libman RB, Wikowski E, Alvir J, Hemanth Rao T, Wirkowski E, Alvir J, Rao TH. Conditions That Mimic Stroke in the Emergency Department. Arch Neurol. 1995;52(11):1119–22.
22. Asaithambi G, Castle AL, Sperl MA, Ravichandran J, Gupta A, Ho BM, Hanson SK. Thrombolytic treatment to stroke mimic patients via telestroke. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Feb 1;153:5–7.

23. Chang J, Tebeb M, Yang JP, Alderazi YJ, Chapple K, Frey JL, Restrepo L. A Model to Prevent Fibrinolysis in Patients with Stroke Mimics. 2012;21(8):839–43.
24. Chernyshev OY, Martin-Schild S, Albright KC, Barreto A, Misra V, Acosta I, Grotta JC, Savitz SI. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. *Neurology*. 2010;74(17):1340–5.
25. Förster A, Griebe M, Wolf ME, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? *J Neurol*. 2012;259(7):1347–53.
26. Lewandowski C, Mays-Wilson K, Miller J, Penstone P, Miller DJ, Bakoulas K, Mitsias P. Safety and outcomes in stroke mimics after intravenous tissue plasminogen activator administration: a single-center experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):48–52.
27. Liberman AL, Liotta EM, Caprio FZ, Ruff I, Maas MB, Bernstein RA, Khare R, Bergman D, Prabhakaran S. Do efforts to decrease door-to-needle time risk increasing stroke mimic treatment rates? *Neurol Clin Pract*. 2015;5(3):247–52.
28. Tsivgoulis G, Alexandrov A V., Chang J, Sharma VK, Hoover SL, Lao AY, Liu W, Stamboulis E, Alexandrov AW, Malkoff MD, Frey JL. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: A 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series. *Stroke*. 2011;42(6):1771–4.
29. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Goyal N, Uchino K, Chang J, Dardiotis E, Putaala J, Alexandrov AW, Malkoff MD, Alexandrov A V. Safety of Intravenous Thrombolysis in Stroke Mimics. *Stroke*. 2015;46(5):1281–7.
30. Amort M, Fluri F, Schäfer J, Weisskopf F, Katan M, Burow A, Bucher HC, Bonati LH, Lyrer PA, Engelter ST. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: Frequency, clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(1):57–64.
31. Quenardelle V, Lauer-Ober V, Zinchenko I, Bataillard M, Rouyer O, Beaujeux R, Pop R, Meyer N, Delplancq H, Kremer S, Marescaux C, Gény B, Wolff V. Stroke Mimics in a Stroke Care Pathway Based on MRI Screening. *Cerebrovasc Dis*. 2016;(42):205–12.
32. Libman RB, Wikowski E, Alvir J, Hemanth Rao T, Wirkowski E, Alvir J, Rao TH. Conditions That Mimic Stroke in the Emergency Department. *Arch Neurol*. 1995;52(11):1119–22.

33. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Massaro A, Ducrocq X, Kasner SE. Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome. *Stroke*. 2009;40(9):3133–8.
34. Winkler DT, Fluri F, Fuhr P, Wetzel SG, Lyrer PA, Ruegg S, Engelter ST. Thrombolysis in Stroke Mimics. *Stroke*. 2009;40(4):1522–5.
35. Giraldo EA, Khalid A, Zand R. Safety of intravenous thrombolysis within 4.5 h of symptom onset in patients with negative post-treatment stroke imaging for cerebral infarction. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):76–9.
36. Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, Bassi P, Consoli D, Nichelli P, Peeters A, Sanak D, Zini A, Wahlgren N, Ahmed N, Mazya M V. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur J Neurol*. 2019;26(8):1091–7.
37. Burton TM, Luby M, Nadareishvili Z, Benson RT, Lynch JK, Latour LL, Hsia AW. Effects of increasing IV tPA-treated stroke mimic rates at CT-based centers on clinical outcomes. *Neurology*. 2017;89(4):343–8.
38. Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Jungehülsing GJ, Rossnagel K, Reich A, Klein M, Willich SN, Villringer A. Symptome, Risikofaktoren und Ätiologie von transitorisch ischämischer Attacke und Schlaganfall. *Nervenarzt*. 2005;76(10):1231–8.
39. Neves Briard J, Zewude RT, Kate MP, Rowe BH, Buck B, Butcher K, Gioia LC. Stroke Mimics Transported by Emergency Medical Services to a Comprehensive Stroke Center: The Magnitude of the Problem. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(10):2738–45.
40. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: Development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):727–34.
41. Goyal N, Tsivgoulis G, Male S, Metter EJ, Iftikhar S, Kerro A, Chang JJ, Frey JL, Triantafyllou S, Papadimitropoulos G, Abedi V, Alexandrov AW, Alexandrov A V., Zand R. FABS: An Intuitive Tool for Screening of Stroke Mimics in the Emergency Department. *Stroke*. 2016;47(9):2216–20.
42. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J, and the NINDS TPA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH Stroke Scale Using Video Training. *Stroke*. 1994;25(11):2220–6.
43. Libman R, Benson R, Einberg K. Myasthenia mimicking vertebrobasilar stroke. *J*

- Neurol. 2002 Nov 1;249(11):1512–4.
44. Dawson A, Cloud GC, Pereira AC, Moynihan BJ. Stroke mimic diagnoses presenting to a hyperacute Stroke unit. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2016;16(5):423–6.
 45. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Hamilton CA. Emergency physicians: Accuracy in the diagnosis of stroke. *Stroke*. 1995 Dec;26(12):2238–41.
 46. Spokoyny I, Raman R, Ernstrom K, Meyer BC, Hemmen TM. Imaging negative stroke: Diagnoses and outcomes in intravenous tissue plasminogen activator-treated patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1046–50.
 47. Berry KM, Al-Zubidi N, Seifi A. Should serum sodium level be part of stroke protocol prior to t-PA administration? *J Neurol Sci*. 2015;357:317–8.
 48. Nolte CH, Endres M. Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls. *Internist (Berl)*. 2012;53(5):585–94.
 49. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers D V, Tirschwell DL, American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–110.
 50. Thomalla G, Audebert HJJ, Berger K, Fiebach JBB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PDD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OWW, Röther J, Neumann-Haefelin T, Schellinger PDD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OWW, Röther J. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurol*. 2009 Sep;36(7):354–67.
 51. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Ölkens P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Röther J, Hacke W, Sartor K. Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging. *Stroke*. 2004;35(2):502–6.
 52. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a

- prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293–8.
53. Brazzelli M, Sandercock PAG, Celani MG, Righetti E, Chappell FM, Arestis N, Wardlaw JM, Deeks JJ. MRI versus CT for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
 54. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: Diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(9):2206–10.
 55. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez De La Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–22.
 56. Edlow BL, Hurwitz S, Edlow JA. Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017;89(3):256–62.
 57. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, Rancurel G, Marsault C. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(8):1434–40.
 58. Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39(6):1898–900.
 59. Kawano H, Hirano T, Nakajima M, Inatomi Y, Yonehara T. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging May Underestimate Acute Ischemic Lesions. *Stroke*. 2013;44(4):1056–61.
 60. Uchino K, Massaro L, Hammer MD. Transient ischemic attack after tissue plasminogen activator: Aborted stroke or unnecessary stroke therapy? *Cerebrovasc Dis*. 2009;29(1):57–61.
 61. Freeman JW, Luby M, Merino JG, Latour LL, Auh S, Song SS, Magadán A, Lynch

- JK, Warach S, Hsia AW. Negative diffusion-weighted imaging after intravenous tissue-type plasminogen activator is rare and unlikely to indicate averted infarction. *Stroke*. 2013;44(6):1629–34.
62. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, Schaefer PW, Schwamm LH, Wu O, Gonzalez R, Yamada K, Sorensen G, Koroshetz W, Article. Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology*. 1999;52:1784–805.
63. Vargas M, Costa M, Pinho Melo T, Ferro JM, Fonseca AC. Increase in the Admission of Stroke Mimics after Change in Emergency Shifts. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(1–2):68–74.
64. Eichel R, Hur T Ben, Gomori JM, Cohen JE, Leker RR. Use of DWI-only MR protocol for screening stroke mimics. *J Neurol Sci*. 2013;328(1–2):37–40.
65. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol*. 2017;96:133–44.
66. Boulter DJ, Schaefer PW. Stroke and Stroke Mimics: A Pattern-Based Approach. *Semin Roentgenol*. 2014;49(1):22–38.
67. Lie CH, Seifert M, Poggenborg J, Fink GR, Burghaus L. Perfusion computer tomography helps to differentiate seizure and stroke in acute setting. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(10):925–7.
68. Kim SE, Lee BI, Shin KJ, Ha SY, Park JS, Park KM, Kim HC, Lee J, Bae S young, Lee D, Kim SE. Characteristics of seizure-induced signal changes on MRI in patients with first seizures. *Seizure*. 2017;48:62–8.
69. Van Cauwenberge MGA, Dekeyzer S, Nikoubashman O, Dafotakis M, Wiesmann M. Can perfusion CT unmask postictal stroke mimics? A case-control study of 133 patients. *Neurology*. 2018;91(20):e1918–27.
70. Rupprecht S, Schwab M, Fitzek C, Witte OW, Terborg C, Hagemann G. Hemispheric hypoperfusion in postictal paresis mimics early brain ischemia. *Epilepsy Res*. 2010;89(2–3):355–9.
71. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters H V. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.

72. Ringleb PA, Veltkamp R, und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Rekanalisierende Therapie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2015 [cited 2019 May 23]. Available from: https://dgn.org/wp-content/uploads/2015/10/030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_final.pdf
73. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet*. 2001;358(9293):1586–92.
74. Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson MG. Stroke Unit Care and Outcome. *Stroke*. 2004;36(1):103–6.
75. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Langhorne P, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 17;(9).
76. Fachinformation Actilyse® [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000011>
77. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study Nils. *Lancet*. 2007;369(9558):275–82.
78. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–8.
79. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees K, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
80. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695–703.
81. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, Kunz A, Koch P, Kellner PA, Gierhake D, Villringer K, Fiebach JB, Grittner U, Hartmann A,

- Mackert BM, Endres M, Audebert HJ. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(16):1622–31.
82. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1795–803.
83. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda G, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N, Hacke W. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke.* 2019;0(0):1–8.
84. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 1998;352(9136):1245–51.
85. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: A review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):1–10.
86. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, Mustanoja S, Kuzmanovic I, Sairanen T, Forss N, Cordier M, Lyrer P, Kaste M, Tatlisumak T. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN Score. *Ann Neurol.* 2012;71(5):634–41.
87. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke.* 2012;43(6):1524–31.

88. Tütüncü S, Ziegler AM, Scheitz JF, Slowinski T, Rocco A, Endres M, Nolte CH. Severe renal impairment is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(11):3217–9.
89. Hill MD, Buchan AM, for the Canadia Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: Results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *Can Med Assoc J*. 2005;172(10):1307–12.
90. Erdur H, Polymeris A, Grittner U, Scheitz JF, Tütüncü S, Seiffge DJ, Audebert HJ, Nolte CH, Engelter ST, Rocco A. A score for risk of thrombolysis-associated hemorrhage including pretreatment with statins. *Front Neurol*. 2018;9(74).
91. Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(15):1534–41.
92. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014;45(10):2900–5.
93. Block F, Dafotakis M. Cerebral amyloid angiopathy in stroke medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(3):37–42.
94. Lekoubou A, Philippeau F, Derex L, Olaru A, Gouttard M, Vieillard A, Kengne AP. Audit report and systematic review of orolingual angioedema in post-acute stroke thrombolysis. *Neurol Res*. 2014;36(7):687–94.
95. Lin SY, Tang SC, Tsai LK, Yeh SJ, Hsiao YJ, Chen YW, Chen KH, Yip BS, Shen LJ, Wu FLL, Jeng JS. Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: Incidence and risk of prior angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Eur J Neurol*. 2014;21(10):1285–91.
96. Sarikaya H, Yilmaz M, Luft AR, Gantenbein AR. Different pattern of clinical deficits in stroke mimics treated with intravenous thrombolysis. *Eur Neurol*. 2012;68(6):344–9.
97. Guillan M, Alonso-Canovas A, Gonzalez-Valcarcel J, Garcia Barragan N, Garcia Caldentey J, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Sanchez-Gonzalez V, Terecoasa E, Alonso De Leciana M, Masjuan J. Stroke mimics treated with thrombolysis: Further evidence on safety and distinctive clinical features. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):115–20.
98. Kostulas N, Larsson M, Kall T, von Euler M, Nathanson D, Euler M Von, Nathanson

- D. Safety of thrombolysis in stroke mimics: an observational cohort study from an urban teaching hospital in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016311.
99. Sivakumaran P, Gill D, Mahir G, Baheerathan A, Kar A. A Retrospective Cohort Study on the Use of Intravenous Thrombolysis in Stroke Mimics. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1057–61.
 100. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, Lyrer PA, Ringleb PA, Artto V, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T, Chen Y, Leys D, Sarikaya H, Michel P, Odier C, Berrouschot J, Arnold M, Heldner MR, Zini A, Fioravanti V, Padjen V, Beslac-Bumbasirevic L, Pezzini A, Roos YB, Nederkoorn PJ. Safety of thrombolysis in stroke mimics: Results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(4):1080–4.
 101. Chen Y, Bogosavljevic V, Leys D, Jovanovic D, Beslac-Bumbasirevic L, Lucas C. Intravenous thrombolytic therapy in patients with stroke mimics: Baseline characteristics and safety profile. *Eur J Neurol*. 2011;18(10):1246–50.
 102. Artto V, Putaala J, Strbian D, Meretoja A, Piironen K, Liebkind R, Silvennoinen H, Atula S, Hppöl O. Stroke mimics and intravenous thrombolysis. *Ann Emerg Med*. 2012;59(1):27–32.
 103. Mehta S, Vora N, Edgell RC, Allam H, Alawi A, Koehne J, Kumar A, Feen E, Cruz-Flores S, Alsheklee A. Stroke mimics under the drip-and-ship paradigm. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):844–9.
 104. Yaghi S, Rayaz S, Bianchi N, Hall-Barrow JC, Hinduja A. Thrombolysis to stroke mimics in telestroke [published online ahead of print, 2012 Oct 3]. *J Telemed Telecare*. 2012 May 23;
 105. Grimm SA, DeAngelis LM. Intratumoral hemorrhage after thrombolysis in a patient with glioblastoma multiforme. *Neurology*. 2007;69(9):936.
 106. Gerischer LM, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. Magnetic resonance imaging-based versus computed tomography-based thrombolysis in acute ischemic stroke: Comparison of safety and efficacy within a cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(3):250–6.
 107. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 13]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-

003I_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheit_2020-05.pdf

108. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
109. Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 2]. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/therapie/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>
110. Projektgruppe für das Management von Patienten mit Vorhofflimmern (Version 2010) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC). ESC/DGK-Pocket-Leitlinien: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern (Version 2010) [Internet]. 2010 [cited 2019 Oct 2]. Available from: [internet:https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf)
111. Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 3]. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>
112. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) A der WMF (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl-vers2-lang.pdf>
113. Kommission “Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.” Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/2310-II-22-2012-akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls>
114. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz W-R, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, Kummer R von. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue Asymptomatic or Symptomatic? *Stroke*. 2001;32(6):1330–5.

115. Fiorelli M, Bastianello S, Kummer V, Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringleb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct. *Stroke*. 1999;30(11):2280–4.
116. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: III. Diagnosis and Treatment. *Scott Med J*. 1957;2(6):255–68.
117. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044–54.
118. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Interim results. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6618):316–20.
119. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
120. Bundesmeldegesetz (BMG) § 45 Erweiterte Melderegisterauskunft [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/bmg/___45.html
121. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243–6.
122. Quinn TJ, Lees KR, Hardemark HG, Dawson J, Walters MR. Initial experience of a digital training resource for modified Rankin Scale assessment in clinical trials. *Stroke*. 2007;38(8):2257–61.
123. Ali-Ahmed F, Federspiel JJ, Liang L, Xu H, Sevilis T, Hernandez AF, Kosinski AS, Prvu Bettger J, Smith EE, Bhatt DL, Schwamm LH, Fonarow GC, Peterson ED, Xian Y. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke Mimics: Findings from the Get with the Guidelines-Stroke Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(8):1–9.
124. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–77.
125. Van De Werf F, Barron H V., Armstrong PW, Granger CB, Berlioli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FWA, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL. Incidence

- and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: A comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J*. 2001;22(24):2253–61.
126. Pihlasviita S, Mattila OS, Ritvonen J, Sibolt G, Curtze S, Strbian D, Harve H, Pystynen M, Kuisma M, Tatlisumak T, Lindsberg PJ. Diagnosing cerebral ischemia with door-to-thrombolysis times below 20 minutes. *Neurology*. 2018;91(6):e498–508.
 127. Knaïssi N, Derex L, Cho TH, Marnet D, Nighoghossian N. The risk of thrombolysis in “stroke mimics”: A case report. *Neurol Sci*. 2011;32(5):973–5.
 128. Strub WM, Leach JL, Tomsick T, Vagal A. Overnight preliminary head CT interpretations provided by residents: Locations of misidentified intracranial hemorrhage. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(9):1679–82.
 129. Miyakoshi A, Nguyen QT, Cohen WA, Talner LB, Anzai Y. Accuracy of Preliminary Interpretation of Neurologic CT Examinations by On-Call Radiology Residents and Assessment of Patient Outcomes at a Level I Trauma Center. *J Am Coll Radiol*. 2009;6(12):864–70.
 130. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, Mayer SA. Initial Misdiagnosis and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage Robert. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2004;291(7):866–9.
 131. Puetz V, Bodechtel U, Gerber JC, Dzialowski I, Kunz A, Wolz M, Hentschel H, Schultheiss T, Kepplinger J, Schneider H, Wiedemann B, Wojciechowski C, Reichmann H, Gahn G, Von Kummer R. Reliability of brain CT evaluation by stroke neurologists in telemedicine. *Neurology*. 2013;80(4):332–8.
 132. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, Peterson ED, Hernandez AF, Fonarow GC, Schwamm LH, Smith EE. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293–9.
 133. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, Searls D, Selim M. A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2009 Oct 28;71(30500175):1417–24.
 134. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A Risk Score to Predict Intracranial Hemorrhage After Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):331–3.
 135. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C,

- Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov A V. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. 2016;15344(6):675–83.
136. Yu WM, Abdul-Rahim AH, Cameron AC, Kőrv J, Sevcik P, Toni D, Lees KR. The Incidence and Associated Factors of Early Neurological Deterioration After Thrombolysis: Results From SITS Registry. *Stroke*. 2020;51(9):2705–14.
137. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, Toni D, Wahlgren N. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2568–74.
138. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, MacHnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G. 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*. 2008;39(12):3316–22.
139. Strbian D, Soinne L, Sairanen T, Häppölä O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T, Kaste M. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke*. 2010;41(4):712–6.
140. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: The totaled health risks in vascular events score. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(7):1192–6.
141. Seet RCS, Zhang Y, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1454–8.
142. Šaňák D, Herzig R, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Hutyra M, Školoudík D, Vlachová I, Veverka T, Horák D, Kaňovský P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J Neurol*. 2010;257(6):999–1003.
143. Mishra NK, Ahmed N, Dávalos A, Iversen HK, Melo T, Soinne L, Wahlgren N, Lees KR. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology*. 2011;77(21):1866–72.
144. Filipov A, Ebert AD, Neumaier-Probst E, Alonso A. The Burden of Diabetes and the

- Chance of a Previous Stroke: Thrombolysis for Recurrent Stroke in Diabetics. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;27(5):1343–9.
145. Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3114–9.
146. Appel LJ. A primer on the design, conduct, and interpretation of clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1360–7.
147. Goyal N, Male S, Al Wafai A, Bellamkonda S, Zand R. Cost burden of stroke mimics and transient ischemic attack after intravenous tissue plasminogen activator treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(4):828–33.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Johanne Storms, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sicherheit der Thrombolyse bei Patienten mit „Stroke Mimics“ im Vergleich zu Patienten mit Schlaganfall“/“Safety of thrombolysis in patients with stroke mimics in comparison to safety of thrombolysis in patients with ischemic stroke“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Christian Nolte für die umsichtige Betreuung, die stets prompte Reaktion bei Fragen und die motivierende Begleitung meiner Arbeit. Herzlicher Dank geht auch an meinen Zweitbetreuer Dr. med. Hebung Erdur für sein großes Engagement, die prompte und ausdauernde Hilfsbereitschaft sowie die konstruktiven inhaltlichen Diskussionen. Auch allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft möchte ich für die freundliche Unterstützung danken.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Eltern, meinen Schwestern, meinen Freunden, und Tobias für die Unterstützung vor allem bei der Fertigstellung der Arbeit.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Patienten sowie deren Angehörigen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben und auch Monate später noch an der Nachbefragung teilgenommen haben.