

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

DISSERTATION

Der Einfluss von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf das Auftreten symptomatischer intrazerebraler Blutungen und das funktionelle Outcome nach Thrombolysetherapie des ischämischen Schlaganfalls

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thúy Nga Phạm

aus Templin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
ABSTRAKT	9
ABSTRACT	11
1. Einführung	13
1.1. Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Einteilung des Schlaganfalls	13
1.2. Diagnostik des Schlaganfalls.....	14
1.3. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....	15
1.4. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls	15
1.4.1. Zulassungskriterien der Lysetherapie	17
1.5. Sekundäre Thrombolyse-assoziierte Hirnblutungen.....	19
1.5.1. Radiologische Einteilung der intrazerebralen Blutung	19
1.5.2. Symptomatische intrazerebrale Blutung nach SITS-MOST	20
1.6. Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer sekundären symptomatischen intrazerebralen Blutung	20
1.7. Physiologie selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.....	21
1.7.1. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Auftreten von Blutungen.....	22
1.8. Fragestellung/Hypothese.....	23
2. Material und Methodik	25
2.1. Auswahl der Studienteilnehmer.....	25
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.3. Datenerhebung.....	26
2.3.1. Patientendaten	26
2.3.2. Funktionelles Outcome gemäß der modified Rankin Scale nach drei Monaten	27
2.4. Indikationsstellung zur Behandlung mit systemischer Thrombolyse	28
2.5. Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombolysetherapie.....	29

2.6.	Statistische Analyse	30
2.6.1.	Univariate und multivariate Analysen.....	30
3.	Ergebnisse der univariaten Analyse	32
3.1.	Univariate Analyse: Patientencharakteristika mit und ohne selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	32
3.1.1.	Charakteristika der Patientengruppen mit und ohne selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.....	32
3.1.2.	Outcomeparameter in der Gruppe mit und ohne selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	35
3.2.	Univariate Analyse: Patientencharakteristika bezüglich der Outcomeparameter.....	36
3.2.1.	Auftreten einer sekundären intrazerebralen Blutung nach SITS-MOST.....	36
3.2.2.	Gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) nach drei Monaten	38
3.2.3.	Tod innerhalb von drei Monaten	41
4.	Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalysen.....	44
4.1.	Multivariate Analyse des Zusammenhangs einer symptomatisch intrazerebralen Blutung nach SITS-MOST und mögliche Prädiktoren	44
4.2.	Multivariate Analyse des Zusammenhangs eines guten funktionellen Outcome (mRS 0-2) nach drei Monaten und mögliche Prädiktoren.....	46
4.3.	Multivariate Analyse des Zusammenhangs des Versterbens innerhalb von drei Monaten und mögliche Prädiktoren.....	49
5.	Diskussion	51
5.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	51
5.2.	Vergleich mit anderen Studien	51
5.2.1.	Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation	51
5.2.2.	Einflussnehmende Faktoren auf den Outcomeparameter: Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nach SITS-MOST	52
5.2.3.	Einflussnehmende Faktoren auf den Outcomeparameter: gutes Outcome nach drei Monaten.....	55
5.2.4.	Einflussnehmende Faktoren auf den Outcomeparameter: Tod in drei Monaten	58
5.3.	Stärken und Limitationen.....	61
5.4.	Schlussfolgerung	63

6. Literaturverzeichnis	65
7. Anhang.....	83
7.1. National Institutes of Health Stroke Scale	83
7.2. Ergänzende Tabellen	85
7.3. Systemische Thrombolyse-Checkliste CBF	87
7.4. Zusätzliche Regressionsanalysen	88
8. Anteilserklärung/ eidesstattliche Versicherung.....	89
9. Lebenslauf	90
10. Danksagung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

5-HT-2	5-Hydroxytryptamin-2-Rezeptor
ASS	Aspirin
CCT	Kraniale Computertomographie
CI	Konfidenzintervall (<i>engl. Confidence Interval</i>)
CT	Computertomographie
DALY	Behinderungsbereinigte Lebensjahre (<i>engl. Disability-Adjusted Life-Years</i>)
DWI	Diffusionsgewichtete MRT-Sequenz (<i>engl. Diffusion Weighted Imaging</i>)
ECASS III	Randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie (<i>engl. „European Cooperative Acute Stroke Study III“</i>)
FLAIR	<i>engl. Fluid-attenuated inversion recovery</i> -Sequenz
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRASP	<i>Glucose Regulation in Acute Stroke Patients</i>
HbA1c	Hämoglobin A verbunden mit Glucose in Prozent
HAT	<i>engl. Hemorrhage after thrombolysis</i>
HI	Hämorrhagische Transformation (<i>engl. haemorrhagic infarction</i>)
ICB	Intrazerebrale Blutung
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand (<i>engl. interquartile range</i>)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LWS	<i>Last well seen</i>
MSS	<i>Motor status score</i>
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NSAR/ NSAID	Nicht steroidale Antirheumatika (<i>engl. Non-steroidal anti-inflammatory drug</i>)
OAK	Orales Antikoagulans
OR	Odds Ratio
OTT	Symptombeginn bis Therapie (<i>engl. Onset-to-treatment-time</i>)
PH	Parenchymatöse Blutung (<i>engl. Parenchymal haematoma</i>)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PWI	perfusionsgewichtete Sequenz
RR	Rate Ratio
rt-PA	Rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator (<i>engl. Recombinant tissue plasminogen activator</i>)
SD	Standardabweichung (<i>engl. standard deviation</i>)
SEDAN-Score	<i>Symptomatic intracranial hemorrhage after Stroke</i>
sICB (<i>engl. SICH</i>)	symptomatische intrazerebrale Blutung (<i>engl. Symptomatic intracerebral haemorrhage</i>)
SITS-MOST	<i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study</i>

SPAN	<i>Stroke Prognostication using Age and NIHSS</i>
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (<i>engl. Selektive serotonin reuptake inhibitors</i>)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TRISP	<i>Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients</i>
WUS	Im Schlaf aufgetretener Schlaganfall (<i>engl. Wake-up Stroke</i>)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenselektion	26
Abbildung 2: NIHSS Score deutsch.....	83
Abbildung 3: Einteilung der Schlaganfallschwere nach NIHSS.....	84
Abbildung 4: modified Rankin Scale (mRS)	84
Abbildung 5: Systemische Thrombolyse-Checkliste CBF	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Klassifikationen intrazerebraler Blutungen	20
Tabelle 2: Aus der Literatur bekannte Einflussfaktoren auf das Auftreten einer sICB ⁵⁴	21
Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit und ohne SSRI	33
Tabelle 4: Charakteristika bei Patientengruppen mit und ohne SSRI	34
Tabelle 5: Schlaganfallursache nach TOAST bei Patienten mit und ohne SSRI	35
Tabelle 6: Univariater Vergleich des Drei-Monats-Outcome und der Komplikationen bei Patienten mit und ohne SSRI	36
Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung, Risikofaktoren, Komorbiditäten bei Patienten mit und ohne sICB nach SITS-MOST	37
Tabelle 8: NIHSS, Laborparameter und OTT in Bezug auf sICB	38
Tabelle 9: Alters- und Geschlechterverteilung, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme bei Patienten mit und ohne gutes Outcome nach drei Monaten.....	39
Tabelle 10: Übersicht über NIHSS, Vitalparameter und Laborwerte mit und ohne gutes Outcome nach drei Monaten	40
Tabelle 11: Alters- und Geschlechterverteilung, Vorerkrankungen und Vormedikation bezüglich des Versterbens innerhalb von drei Monaten.....	42
Tabelle 12: NIHSS, Labor- und Vitalparameter, OTT und sICB bezüglich Tod innerhalb von drei Monaten	43
Tabelle 13: Hauptergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse.....	44
Tabelle 14: adjustierte multivariate Regressionsanalyse für das Auftreten einer sICB- Modell I.....	45

Tabelle 15: Zusammenhang einer Komedikation von SSRI und TAH in Bezug auf sICB nach SITS-MOST	46
Tabelle 16: multivariate Regressionsanalyse bezüglich eines guten Outcomes nach drei Monaten.....	48
Tabelle 17: multivariate Regressionsanalyse in Bezug auf Tod innerhalb von drei Monaten.....	50
Tabelle 18: Schlaganfallursache nach TOAST bei Patienten ohne und mit sICB	85
Tabelle 19: Schlaganfallursache bezüglich des guten Drei-Monats-Outcome	85
Tabelle 20: Schlaganfallursache nach TOAST bezüglich des Versterbens innerhalb von drei Monaten	86
Tabelle 21: adjustierte multivariate Regressionsanalyse für das Auftreten einer sICB-Modell II	88
Tabelle 22: SSRI und OAK in Bezug auf sICB nach SITS-MOST.....	88

ABSTRAKT

Einführung

Die Thrombolysetherapie ist eine etablierte Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. Das Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung (sICB) ist eine klinisch relevante Komplikation. Bereits vor unserer Analyse war bekannt, dass Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) einen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation haben. Die Studienlage bezüglich des Einflusses von SSRI auf eine Thrombolyse-assoziierte intrazerebrale Blutung war bis zu dem Zeitpunkt nicht eindeutig. In dieser Arbeit wird der Einfluss von einer Komedikation von SSRI mit Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und oralen Antikoagulantien (OAK) auf das Risiko einer sICB, das funktionelle Outcome und die Mortalität untersucht.

Methoden

Zwischen Januar 2005 und Dezember 2015 wurden 1282 Patienten (mittleres Alter 74,0 Jahre, 49 % weiblich) mit einem ischämischen Schlaganfall mit Thrombolysetherapie in der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin in einem prospektiv angelegten Thrombolyseregister eingeschlossen. Die Daten zur SSRI-Einnahme wurden retrospektiv basierend auf Aktenlage ergänzt. Zur Beurteilung der Sicherheit der Thrombolysetherapie unter SSRI, wurden die Patienten bezüglich folgender Endpunkte mittels binär logistischer Regressionsanalyse verglichen:

- Auftreten einer sICB gemäß Kriterien der SITS-MOST
- Gutes Outcome nach drei Monaten (modified Rankin Skala (mRS) 0-2)
- Tod innerhalb von drei Monaten (mRS 6)

Ergebnisse

Insgesamt bestand bei 3,1 % (n=40) der 1282 analysierten Patienten eine SSRI-Vormedikation. Eine sICB nach SITS-MOST lag bei 3,5 % (n=45) und ein gutes Drei-Monats-Outcome bei 49,01 % (n=629) vor. Eine sICB trat unter vorbestehender SSRI-Therapie nicht statistisch signifikant häufiger auf (3,4 % in der Kontroll- versus 7,5 % in der SSRI-Gruppe, unadjustierte OR 2,32 (95 % CI 0,69-7,82), adjustierte OR 1,97 (95 % CI 0,57-6,86)). Es gab keine signifikante Erhöhung der Blutungswahrscheinlichkeit unter einer Komedikation mit SSRI und TAH (7,4 %,

unadjustierte OR 2,94 (95 % CI 0,65-13,36)). Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte keine Aussage bezüglich der Blutungswahrscheinlichkeit unter SSRI- und OAK-Komedikation getroffen werden.

Eine SSRI-Vormedikation war negativ mit dem Auftreten eines guten Outcomes assoziiert (49,9 % in der Kontroll- versus 22,5 % in der SSRI-Gruppe, unadjustierte OR 0,29 (95 % CI 0,14-0,62), adjustierte OR 0,34 (95 % CI 0,13-0,87)). Die Mortalität nach drei Monaten war bei Patienten mit SSRI-Vorbehandlung nicht statistisch signifikant verändert (17,5% in der Kontroll- versus 37,5 % in der SSRI-Gruppe, unadjustierte OR 2,83 (1,47-5,45), adjustierte 2,36 (95 % CI 0,98-5,70)).

Schlussfolgerung

In dieser retrospektiven, monozentrischen Auswertung war eine vorbestehende SSRI-Behandlung bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und Thrombolysetherapie selten. Es ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Risikoerhöhung für eine sICB unter einer SSRI-Vormedikation. Allerdings scheinen Patienten mit einer SSRI-Vormedikation häufiger ein schlechtes Outcome nach einem ischämischen Schlaganfall mit Thrombolyse zu haben. Daher sollten diese Patienten eine möglichst intensive und bedarfsgerechte Frührehabilitation erhalten.

ABSTRACT

Introduktion

Thrombolytic therapy is an established treatment for ischemic stroke. The occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICB) is a clinically relevant complication. Even before our analysis, it was known that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) have an influence on platelet aggregation. The study situation regarding the influence of SSRIs on thrombolysis-associated intracerebral hemorrhage was inconclusive at that time. In this work, the influence of a comedication with SSRIs and antiplatelet drugs (TAH) or oral anticoagulants (OAK) on the risk of sICB, functional outcome, and mortality is investigated.

Methods

Between January 2005 and December 2015, 1282 patients (mean age 74.0 years, 49 % female) with ischemic stroke receiving thrombolytic therapy were included in a prospectively designed thrombolysis registry at Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Data on the use of SSRIs were added retrospectively based patient files. To assess the safety of thrombolytic therapy with SSRIs, patients were compared with respect to the following end points using binary logistic regression analysis:

- Occurrence of sICB according to SITS-MOST criteria
- Good outcome at three months (modified Rankin Scale (mRS) 0-2).
- Death within three months (mRS 6)

Results

Among 1282 patients SSRI premedication was present in 3.1 % (n=40). A sICB after SITS-MOST occurred in 3.5 % (n=45) and a good three-month outcome in 49.01 % (n=629). A sICB did not occur statistically significantly more frequently with pre-existing SSRI therapy (3.4 % in the control versus 7.5 % in the SSRI group, unadjusted OR 2.32 (95% CI 0.69-7.82), adjusted OR 1.97 (95 % CI 0.57-6.86)). There was no significant increase in bleeding risk under comedication with SSRI and TAH (7.4 %,

unadjusted OR 2.94 (95 % CI 0.65-13.36)). Due to the low number of cases, no conclusion could be drawn regarding SSRI and OAK comedication.

SSRI premedication was negatively associated with the occurrence of a good outcome (49.9 % in the control versus 22.5 % in the SSRI group, unadjusted OR 0.29 (95 % CI 0.14-0.62), adjusted OR 0.34 (95 % CI 0.13-0.87)). Mortality at three months was not statistically significantly different in patients with SSRI pretreatment (17.5 % in the control versus 37.5 % in the SSRI group, unadjusted OR 2.83 (1.47-5.45), adjusted 2.36 (95 % CI 0.98-5.70)).

Conclusion

In this retrospective, monocentric evaluation, preexisting SSRI treatment was rare in patients with ischemic stroke and thrombolytic therapy. There was no evidence of a relevant increase in risk for sICB while receiving SSRI premedication. However, patients with SSRI premedication seem to have a poor outcome after ischemic stroke with thrombolysis more frequently. Therefore, these patients should receive the most intensive and individualized early rehabilitation as possible.

1. Einführung

1.1. Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Einteilung des Schlaganfalls

Der Schlaganfall bezeichnet ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit auf dem Boden eines Hirninfarktes oder einer Hirnblutung. Die häufigste Ursache für einen Schlaganfall ist die zerebrale Ischämie („ischämischer Schlaganfall“, 80 %), gefolgt von der zerebralen Blutung („hämorrhagischer Schlaganfall“, 15 %) und der Subarachnoidalblutung (5 %).^{1, 2} Ein transientes neurologisches Defizit, welches weniger als 24 Stunden andauert, wird traditionell als transitorisch ischämische Attacke (TIA) bezeichnet, obgleich die Definition angesichts moderner Bildgebung im Wandel ist.¹

Schlaganfälle sind im Allgemeinen eine Erkrankung des hohen Alters. Das mediane Alter für einen Schlaganfall liegt bei 73 Jahren.³ Bei Männern sind die Inzidenzraten altersstandardisiert höher als bei Frauen. Da Frauen eine höhere Lebenserwartung haben, erleiden absolut mehr Frauen Schlaganfälle.⁴ Die Mortalitätsrate nach einem Schlaganfall liegt bei zwischen 10-15 %. Der Anteil der Überlebenden mit schweren Behinderungen liegt bei ca. 20 %. Ein Viertel der Patienten hat leichte neurologische Behinderungen, wobei sie im täglichen Leben jedoch größtenteils unabhängig sind. Etwa 40 % der Patienten erreichen eine gute Lebensqualität. Es können jedoch Einschränkungen, wie eine reduzierte Belastbarkeit, reduzierte Konzentrationsfähigkeit oder Wortflüssigkeit, bestehen.⁵

Zur Klassifikation der Ursachen ischämischer Schlaganfälle wird in der Klinik regelhaft die TOAST-Klassifikation verwendet.^{6, 7}

1. Makroangiopathie der hirnversorgenden Arterien (durch Arteriosklerose)
2. kardiale Embolie (z.B. durch Vorhofflimmern)
3. zerebrale Mikroangiopathie
4. andere, definierte Ursachen (z.B. Gerinnungsstörungen, hämatologische Grunderkrankung, Dissektion)
5. unklare oder ungeklärte Ursache

Kardioembolische Ereignisse (26,9 %) sind die häufigste Ursache für einen ischämischen Schlaganfall, gefolgt von Mikroangiopathien (22,6 %) und Makroangiopathien (13,4 %).⁸

Der Schlaganfall ist nach dem ischämischen Herzinfarkt weltweit die zweithäufigste Todesursache im Erwachsenenalter. Im Jahr 2016 gab es weltweit geschätzt 5,5 Millionen Todesfälle durch Schlaganfälle, wovon 2,7 Millionen ischämischer und 2,8 Millionen hämorrhagischer Genese waren. Der ischämische Hirninfarkt stellt zudem die zweithäufigste Ursache für die Erhöhung der *Disability-Adjusted Life-Years (DALY)*. Hiermit wird die Anzahl verlorener Jahre aufgrund von vorzeitigem Tod und von mit Krankheit und Behinderung gelebter Jahre bis zur Genesung oder bis zum Tod ausgedrückt.⁹

1.2. Diagnostik des Schlaganfalls

Eine zerebrale Schnittbildgebung wie die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist die wichtigste apparative Untersuchung bei Verdacht auf einen Schlaganfall und sollte schnellstmöglich durchgeführt werden.^{2, 10} Neben der bildgebenden Diagnostik sollten Routinelaborparameter und EKG, sowie die Pulsoxymetrie erhoben werden, um frühzeitig drohende Komplikationen wie eine Aspirationspneumonie oder eine hypertensive Entgleisung zu identifizieren. Die initiale Laboruntersuchung sollte das Blutbild, Blutzucker und Elektrolyte sowie Gerinnungs- und Nierenfunktionsparameter enthalten. So können Differentialdiagnosen, wie eine Hypoglykämie, Sepsis oder Enzephalitis erkannt werden.¹¹ Bei vorheriger Einnahme blutverdünnender Medikamente sollten außerdem die International Normalized Ratio (INR) bei Vitamin-K-Antagonisten und die Faktor Xa-Aktivität bei direkten oralen Antikoagulantien bestimmt werden. Durch die Bestimmung der INR mittels Point-of-care-INR-Messgeräten kann die Zeit bis zur Thrombolysetherapie verkürzt werden.¹² Zur weiteren Beurteilung der Schlaganfallschwere wurde bei Aufnahme der *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)* erhoben. Hier werden unter anderem die Vigilanz, die Orientierung, motorische und sensible Ausfälle sowie Sprach- und Sprechstörungen erfasst (siehe Abbildung 2).

Die bildgebende Diagnostik dient der Differenzierung zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall. Eine intrazerebrale Blutung stellt eine Kontraindikation für die Thrombolyse dar. Insbesondere bei Patienten, bei denen eine

Thrombolysetherapie in Betracht gezogen wird, ist daher eine rasche zerebrale Bildgebung für den Ausschluss einer intrakraniellen Blutung erforderlich.

1.3. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Es gibt bekannte Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls. Hier unterscheidet man zwischen beeinflussbaren und nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren. Zu den nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren gehören: Alter, männliches Geschlecht, sowie die genetische Disposition.^{13, 14} Etwa die Hälfte der erstmals aufgetretenen Schlaganfälle treten bei Patienten über 75 Jahren auf.^{3, 15} Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren für Schlaganfälle gehört unter anderem das metabolische Syndrom.^{16, 17}

In der INTERSTROKE-Studie, mit über 3000 Schlaganfallpatienten, konnten zehn Risikofaktoren als Ursache für 90 % der Schlaganfälle identifiziert werden. Endpunkt war das populationsbezogene attributable Risiko (PAR). Das größte Schlaganfallrisiko besteht bei der arteriellen Hypertonie (PAR=34,6 %). Danach folgen die abdominale Adipositas (26,5 %), Bewegungsmangel (28,5 %), Ernährungsfehler (18,9 %) und Rauchen (18,9 %). Diese Faktoren bedingen 80 % der Schlaganfälle. Rechnet man dazu die Risikofaktoren Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, Stress und Depressionen, können insgesamt 90 % der Schlaganfälle erklärt werden.¹⁸

1.4. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

Ziel der Therapie eines ischämischen Schlaganfalls ist die schnellstmögliche Wiederherstellung des Blutflusses und somit der Sauerstoffversorgung des Gehirns. Gehirnzellen haben die niedrigste Toleranzschwelle gegenüber einer Sauerstoffunterversorgung. Nach bereits drei Minuten kommt es bei einer Hypoxie zu einem Zelluntergang mit irreversiblen Schaden. Die bisher in diesem Zusammenhang einzige medikamentöse Akuttherapie ist die Thrombolyse mittels intravenösem (iv), rekombinanten Gewebsplasminogen-Aktivator (rt-PA). Sie sollte innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn¹⁹⁻²¹ und unter bestimmten Kriterien auch 9 Stunden²² eingeleitet werden. Bei einer Thrombolyse mittels intravenösem rt-PA soll der Thrombus medikamentös aufgelöst und somit eine Rekanalisation des okkludierten Gefäßes erreicht werden. Es bestehen Studien, die in den ersten sieben Tagen nach Thrombolysetherapie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer blutungsassoziierten

Mortalität zeigten. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um sekundäre intrakranielle Blutungen.²³⁻²⁵ Abgesehen vom Risiko einer intrazerebralen Blutung hatten Patienten mit einer Thrombolyse in mehreren klinischen randomisierten, placebokontrollierten Studien ein gutes klinisches Drei-Monats-Outcome und eine geringere Drei-Monats-Mortalität.^{19, 23, 26-28} Im Jahr 2012 wurde die IST-Studie mit über 3000 Patienten veröffentlicht. Hier konnte ebenfalls eine erhöhte Mortalität innerhalb der ersten sieben Tagen in der rt-PA-Gruppe festgestellt werden. Innerhalb der nächsten sechs Monate waren jedoch weniger Patienten aus der rt-PA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe verstorben.²⁹

Durch eine zerebrale Bildgebung können das betroffene ischämische Areal, ischämische Risikozonen und das verschlossene Gefäß identifiziert werden. Mehrere Analyseverfahren in der CT- und MRT-Untersuchung ermöglichen die Darstellung eines Gefäßverschlusses, den Infarktkern und das potenziell gefährdete Gewebe („tissue at risk“). Bei klinischem Verdacht auf einen proximalen Gefäßverschluss, sollte zusätzlich eine Angiographie zum Nachweis von Gefäßabbrüchen im Bereich der intrakraniellen Arteria carotis, der Arteria cerebri media im M1- oder M2- Segment und der Arteria basilaris stattfinden. Diese könnten potenziell für eine Thrombektomie geeignet sein. Bei Patienten, bei denen das Zeitfenster unklar ist oder der Symptombeginn länger als 4,5 respektive 9 Stunden zurück liegt, lässt sich mittels MRT- diffusionsgewichteter Sequenz (DWI) oder mittels Perfusions-CT eine vermutete, zerebrale Ischämie mit höherer Sensitivität nachweisen. Dies ist insbesondere wichtig bei Patienten mit Grunderkrankungen, die einen ischämischen Schlaganfall vortäuschen können („*stroke mimics*“, z.B. postiktale Todd'sche Parese).²

In der WAKE-UP Studie wurden Patienten mit einem unbekanntem Symptombeginn, unter anderem mit einem im Schlaf aufgetretenen Schlaganfall, mittels MRT untersucht. Über ein Mismatch zwischen DWI und „*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*“-Bildgebung (FLAIR) wurden für eine Thrombolyse geeignete Patienten ausgewählt. In der Gruppe mit Thrombolyse hatten nach 90 Tagen 53,3 % der Patienten ein sehr gutes klinisches Outcome, während dies nur bei 41,8 % der Kontrollgruppe der Fall war.³⁰

Im Jahr 2019 wurde zudem eine Metaanalyse veröffentlicht, welche nahelegte, dass eine Thrombolyse innerhalb von 4,5-9 Stunden bei bildmorphologisch potentiell reversiblen Ischämierarealen nach drei Monaten häufiger zu einem sehr guten Outcome führten.²² Zur umfassenden MRT-Untersuchung gehören unter anderem die DWI, SE-T1, T2*, SE-T2 oder FLAIR, die MR-Angiographie und optional die perfusionsgewichtete Sequenz (PWI).

Eine weitere Möglichkeit zur kurativen Therapie des ischämischen Schlaganfalls ist die mechanische Rekanalisation. Hier wird der Blutfluss kathetergestützt durch eine Thrombektomie wiederhergestellt. Dies kann vor allem bei Patienten erwogen werden, welche aufgrund der Einnahme eines neuen oralen Antikoagulans nicht mittels systemischer Thrombolyse therapiert werden können.^{31, 32} Desweiteren ist die mechanische Rekanalisation bei Patienten mit einem relevanten neurologischen Defizit bei einem akuten Schlaganfall und Verschluss eines großen Gefäßes zu erwägen. Sollten keine weiteren Kontraindikationen für eine Thrombolysetherapie vorliegen sollte eine zusätzliche Thrombolyse erfolgen.¹¹

Die 2017 veröffentlichte DAWN-Studie untersuchte randomisiert, ob eine Thrombektomie bei Patienten mit einem Schlaganfall mit Verschluss der Arteria carotis interna oder des proximalen Abschnitts der Arteria cerebri media wirksam ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Thrombektomie bei Patienten mit einem Mismatch zwischen Symptomschwere und Infarkt volumen in einem Zeitfenster zwischen 6 und 24 Stunden, einem rein konservativen Procedere statistisch signifikant überlegen war.³³

1.4.1. Zulassungskriterien der Lysetherapie

Nach deutschen Zulassungskriterien darf eine intravenöse systemische Thrombolyse nur durch einen erfahrenen Arzt mit neurologisch-intensivmedizinischer Ausbildung durchgeführt werden. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen jede in der kraniellen Computertomographie (CCT) nachgewiesene Blutung und ein therapierefraktärer Hypertonus. Patienten mit einem Blutdruck >185/110 mmHg sollten vor Senkung des Blutdrucks unter 185 mmHg systolisch keine Lysetherapie erhalten.¹¹ Es gibt zudem relative Kontraindikationen für die Thrombolysetherapie. Hierunter werden einige Ausschlusskriterien verstanden, welche nicht evidenzbasiert sind, sondern aus Sicherheitsgründen bestehen. Bei Patienten mit einem Schlaganfall in

der Anamnese und begleitendem Diabetes mellitus, oder mit einem Blutglucosespiegel unter 50 mg/dl oder über 400 mg/dl, bestehen Zulassungsbeschränkungen. Aufgrund der Gefahr einer Sekundärblutung ist ein ausgeprägter Infarkt mit einem NIHSS >25 als relative Kontraindikation zu sehen. Die Wirksamkeit der intravenösen Thrombolyse bei schweren Hirninfarkten konnte noch nicht ausreichend belegt werden. Bei Patienten mit einer hämatologischen Vorerkrankung, einer Blutungsdiathese oder Koagulopathie liegen keine abschließenden Ergebnisse bezüglich der Sicherheit und Effektivität der Thrombolyse vor, sodass dies individuell entschieden werden sollte.³⁴ Bei Patienten mit einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und einem INR-Wert bis 1,7 wurde in zwei Studien kein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber nicht-antikoagulierten Patienten festgestellt.^{35, 36} Eine Thrombolyse ist nicht empfohlen, wenn eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin innerhalb der letzten 24 Stunden erfolgte. Sollte eine Antikoagulation mit einem direkten Thrombininhibitor oder direkten Faktor Xa-Inhibitor vorliegen, ist eine Thrombolyse ebenfalls nicht indiziert. Eine Ausnahme könnte bestehen, wenn die ausgedehnte Gerinnungsdiagnostik (aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), INR, Thrombozytenzahl, Ecarin Clotting Test, Thrombinzeit und Faktor Xa-Aktivität) keine pathologischen Befunde vorweist und die letzte Einnahme vor mehr als 48 Stunden stattfand.³⁴

Zwar besteht eine Warnung für die Anwendung bei Patienten über 80 Jahre, jedoch wurden in mehreren Beobachtungsstudien und in einer Analyse der VISTA- und SITS-Datenbank gezeigt, dass die intravenöse Thrombolysetherapie auch bei älteren Patienten sicher ist.^{37, 38} Es gibt keine einheitliche Aussage zu Komplikationen bezüglich einer Lysetherapie nach 4,5 Stunden, sodass diese Patienten eine Thrombolyse bisher als individuellen Heilversuch erhalten. Mittels neuer Möglichkeiten in der Bildgebung können Patienten mit Risikogewebe identifiziert werden. In der IST-3 Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Risiko und Effektivität bei Patienten, welche innerhalb von 3-4,5 Stunden und >4,5-6 Stunden lysiert wurden, festgestellt werden.²⁹ In der 2019 von Ma et al. veröffentlichten EXTEND-Studie wurden Patienten, die mittels Perfusionsbildgebungsstrategien selektiert wurden, mit einem Symptombeginn bis zur Therapie („onset-to-treatment-time“, (OTT)) zwischen 4,5 und 9 Stunden lysiert. Hier bestand nach 90 Tagen zwischen der Alteplase- und Placebogruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich des funktionellen Outcomes.

Die Alteplasegruppe hatte nach 90 Tagen zu 35,4 % (n=40) und die Placebogruppe zu 29,5% (n=33) ein exzellentes Outcome (mRS 0-1) erreicht. Jedoch traten in der Alteplasegruppe häufiger intrazerebrale Blutungen (ICB) auf.³⁹

Diese Ergebnisse konnten in einer Metaanalyse, welche die EXTEND-, ECASS4-EXTEND- und EIPHET-Studie untersuchte, bestätigt werden.²²

1.5. Sekundäre Thrombolyse-assoziierte Hirnblutungen

Die medizinisch relevanteste Komplikation der systemischen Lysetherapie ist eine sICB, welche je nach Blutungsdefinition in etwa 2,6 %-7,3 % der Fälle auftritt.^{19, 23, 40-42} In der Untersuchung des SITS-Registers von 2009 bis 2014 erlitten 3,3 % der Patienten mit systemischer Thrombolyse eine sICB nach SITS-MOST.⁴³ Das Auftreten einer sICB ist mit einer gehäuften Mortalität innerhalb der ersten sieben Tagen und einem schlechteren Outcome nach drei Monaten verbunden.⁴⁴

1.5.1. Radiologische Einteilung der intrazerebralen Blutung

Als Oberbegriff für eine neu aufgetretene Einblutung nach einem ischämischen Schlaganfall besteht die hämorrhagische Infarzierung (HI). Von einer HI Grad I (HI I) wird bei einer punktförmigen, nicht raumfordernden Einblutung im Infarktareal gesprochen. Bestehen konfluierende Einblutungen entspricht dies einer hämorrhagischen Infarzierung Grad II (HI II). Parenchymatöse Hirnblutungen (PH) können bildmorphologisch in zwei Grade eingeteilt werden. Sind weniger als 30 % des Infarktareals betroffen oder präsentiert sich lediglich ein geringer raumfordernder Effekt, handelt es sich um eine parenchymatöse Blutung Grad I (PH I). Besteht eine größere raumfordernde Blutung, entspricht dies einer parenchymatösen Blutung Grad II (PH II).⁴⁵

Es gibt neue Ansätze zur Klassifizierung intrazerebraler Blutungen. Während des *XII International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and ischemic Stroke Treatment* in Heidelberg/Mannheim wurde die Heidelberg-Klassifikation zur anatomischen Beschreibung der intrakraniellen Blutung entwickelt. Zur ersten Kategorie gehören hierbei die HI I (1a), HI II (1b) und PH I (1c). In der zweiten Kategorie werden ICBs innerhalb des Infarktgebiets und darüber hinaus, entsprechend einer PH II (2) zusammengefasst. Zur dritten Kategorie gehören ICBs außerhalb des Infarktgebiets oder intrakranielle, extrazerebrale Blutungen. Zur Kategorie 3a wird

dabei die ICB außerhalb des Infarktgebiets gezählt, Kategorie 3b umfasst intraventrikuläre Blutungen, Kategorie 3c subarachnoidale und Kategorie 3d subdurale Blutungen.⁴⁶

1.5.2. Symptomatische intrazerebrale Blutung nach SITS-MOST

Zur Auswertung unserer Studie verwendeten wir die gängige Klassifikation, die in dem Register SITS-MOST Anwendung fand. Die SITS-MOST-Klassifikation beschreibt alle parenchymatösen, intrazerebrale Blutungen Grad II (PH II), welche mit einer Verschlechterung des NIHSS um mindestens 4 Punkte einhergehen. Weitere gängige Klassifikationen intrazerebraler Blutungen sind die NINDS-Klassifikation, sowie die *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) II- und III-Klassifikation (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über die Klassifikationen intrazerebraler Blutungen

Studie Zeitfenster	klinische Verschlechterung	Bildgebung	kausaler Zusammenhang zwischen Bildgebung und Klinik
NINDS- TPA 0-3 h ²³	keine formale Grenze	jegliche Blutung	nach Einschätzung eines lokalen Prüfarztes
ECASS II 0-6 h ⁴⁵	dokumentierte klinische Verschlechterung oder NIHSS- Zunahme ≥ 4 Punkte	jegliche Blutung	nicht gefordert
ECASS III 0-4,5 h ¹⁹	NIHSS-Zunahme ≥ 4 Punkte	jegliche Blutung	gefordert nach Einschätzung des Safety bzw. Steering committees
SITS-MOST 0-3 h ⁴⁷	NIHSS-Score Zunahme ≥ 4 Punkte	parenchymatöse Blutung Grad II	nicht gefordert

1.6. Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer sekundären symptomatischen intrazerebralen Blutung

Zur Beurteilung des Risikos für das Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nach Thrombolyse wurden verschiedene Scores entwickelt, darunter der *Symptomatic intracranial hemorrhage after Stroke* (SEDAN) Score. Dieser umfasst als Risikofaktoren den Blutzuckerspiegel bei Aufnahme, frühe Infarktzeichen sowie

hyperdense arterielle Gefäßzeichen im initialen CT, das Alter und einen hohen NIHSS Score.⁴⁸

Bei der Analyse von 31627 Patienten im SITS-Register konnten neun unabhängige Faktoren, die das Risiko einer sICB erhöhen, identifiziert werden. Dazu gehören das Alter, der NIHSS, Serumglucose, systolischer Blutdruck, Gewicht, die OTT, TAH - Einnahme (Aspirin (ASS) oder ASS und Clopidogrel) und arterielle Hypertonie.⁴⁹

Weitere Scores zur Beurteilung des Blutungsrisikos sind der *Motor status score (MSS)*⁵⁰, *Hemorrhage after thrombolysis (HAT)*⁵¹, *Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP)*⁵² und der *Stroke Prognostication using Age and NIHSS (SPAN)-100 -Score*⁵³.

Tabelle 2: Aus der Literatur bekannte Einflussfaktoren auf das Auftreten einer sICB⁵⁴

SPAN-100	SITS	GRASP	MSS	SEDAN	HAT
National Institutes of Health Stroke Scale					
Alter					
Glucose					
	<i>Onset-to-treatment-time</i>	männliches Geschlecht	Thrombozyten <1,5 x 10 ⁵ /mm ³	frühe Infarktzeichen im CT	frühe Hypodensität im CT
	arterielle Hypertonie	Ethnizität		isodense/hyperdense zerebrale Arterienzeichen im CT	
	Gewicht				
	Thrombozytenaggregationshemmer				
	systolischer Blutdruck				

1.7. Physiologie selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

SSRIs sind häufig verschriebene Medikamente zur Behandlung von Depressionen und anderen psychischen Erkrankungen, wie posttraumatischen Belastungs- oder generalisierten Angststörungen. Zusätzlich zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung am präsynaptischen Spalt ist bekannt, dass SSRIs die Thrombozytenaggregation beeinflussen.⁵⁵⁻⁵⁷ Außerdem wird eine Hemmung der Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP-P450), welche für den Abbau von Antikoagulantien verantwortlich sind, angenommen.⁵⁸ Da Vitamin-K-Antagonisten über CYP-P450 metabolisiert werden, könnte eine Hemmung von CYP-P450 zu einer Wirkungsverstärkung der Vitamin-K-

Antagonisten und so zu einer gesteigerten Blutungsneigung führen. Bis zu 99 % des in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes produzierten Serotonins wird in Thrombozyten gespeichert.⁵⁹ Ein geringer Teil wird über die Monoaminoxidase A in der Leber metabolisiert.⁶⁰ Bei einer Endothelverletzung werden Thrombozyten aktiviert und eine Serotoninausschüttung ausgelöst. Über den 5-HT-2A-Rezeptor kommt es zur weiteren Thrombozytenaktivierung. Diese Wirkung wird durch Adenosindiphosphat (ADP) und Thrombin potenziert.⁶¹ Außer Serotonin, ADP und Thrombin sind Epinephrin und Vasopressin thrombozytenaktivierend.⁶² Hergovich et al. zeigten in ihrer Studie, dass durch die Gabe vom SSRI Paroxetin bei gesunden Probanden eine um 83 % verminderte Serotoninkonzentration in Thrombozyten, sowie eine reduzierte Plättchenaktivierung erreicht wurde.⁵⁵ Nach mehrwöchiger Gabe war der Serotoninspiegel im Vollblut ebenfalls erniedrigt, was eventuell durch eine kompensatorische Metabolisierung über die Monoaminoxidase A erklärbar ist.⁵⁶ Bei unbehandelten Patienten wurde ein deutlich erhöhter Serotoninspiegel innerhalb der Thrombozyten und im Vollblut, einhergehend mit einer klinisch relevanten gesteigerten Thrombozytenaktivierung, festgestellt.⁶³ Durch die alleinige Blockade des 5-HT-2A-Rezeptors konnte im Tierexperiment die Thrombusbildung in stenosierten Koronargefäßen verhindert werden.^{64, 65} Bei Ratten, die mit Tranylcypromin, einem Monoaminoxidase A-Hemmer, behandelt wurden, konnte eine Steigerung der Serotoninkonzentration im Vollblut nachgewiesen werden. Diese war negativ mit dem Gewebe-Plasminogen-Aktivator und positiv mit dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor assoziiert. Der Effekt wurde bei den nicht behandelten Ratten nicht nachgewiesen.⁶⁶ Der Gewebsplasminogen-Aktivator katalysiert die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin und aktiviert damit die Fibrinolyse.

1.7.1. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Auftreten von Blutungen

Bereits kurz nach Einführung der SSRIs wurden potentielle Blutungsereignisse wie gastrointestinale Blutungen beobachtet.⁶⁷⁻⁷⁰ Bekannt ist, dass SSRIs insbesondere in Verbindung mit einem Nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAID) das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhen.⁷¹⁻⁷³ Die Blutungswahrscheinlichkeit wird durch die zusätzliche Einnahme von NSAIDs und OAKs potenziert.^{71, 74-76} Es wurde zudem ein erhöhtes Risiko für spontane ICBs bei Patienten unter SSRI-Einnahme beobachtet.⁷⁴ Es wird ein Zusammenhang mit dem Inhibierungsgrad und der

Rezeptoraffinität vermutet. So scheint es bei SSRIs mit einem niedrigen Inhibierungsgrad kein erhöhtes Risiko für abnorme Blutungen zu geben.⁷⁷⁻⁷⁹ In einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit über 1,3 Millionen Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer neu begonnenen SSRI-Therapie in Abhängigkeit von der Serotoninrezeptoraffinität des Präparats ein erhöhtes Risiko für spontane ICBs haben, insbesondere in den ersten 30 Tagen. Bei SSRIs mit einer hohen Affinität zum Serotonintransporter (z.B. Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin) gab es ein um 25 % erhöhtes Blutungsrisiko. Dieser Effekt wurde durch die zusätzliche orale Antikoagulation verstärkt (Rate Ratio 1,25 (95 % CI 1,01-1,54)).⁷⁹ Patienten mit einer ICB und einer vorbestehenden SSRI-Medikation schienen eine erhöhte Mortalität zu haben.⁸⁰ Trotz eines erhöhten Blutungsrisiko unter SSRIs gibt es Hinweise auf eine Verbesserung des funktionellen Outcomes und der motorischen Funktion nach einem Schlaganfall.^{81, 82}

Im Jahr 2017 wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, in der 31 Fall-Kontroll- sowie 11 Kohortenstudien bezüglich einer erhöhten Blutungsrate unter SSRIs untersucht wurden. Hier wurden jegliche Blutungen, unter anderem gastrointestinale, intrazerebrale, und postpartale Blutungen, einbezogen. Die Metaanalyse der Fall-Kontroll-Studien zeigte ein relativ um 41 % erhöhtes Risiko für eine schwere Blutung bei SSRI-behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Metaanalyse der Kohortenstudien bestand ein um relativ 36 % erhöhtes Risiko für schwere Blutungen bei SSRI-behandelten Patienten. Insbesondere war das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöht (OR 1,55 (95 % CI 1,32-1,81) in 20 Fall-Kontroll-Studien und 2 Kohortenstudien). Der Effekt war bezüglich intrazerebraler Blutungen geringer (OR 1,16 (95 % CI 1,01-1,33) in 6 Fall-Kontroll- und 2 Kohortenstudien).⁸³

1.8. Fragestellung/Hypothese

Die systemische Thrombolyse stellt neben der mechanischen Rekanalisation die einzige kausale Therapie eines ischämischen Schlaganfalls dar. Trotz des nachweislich besseren Langzeit-Outcomes besteht in randomisierten Studien ein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Behandlung mit rt-PA gegenüber der Placebogruppe.¹⁹ Bis zu unserer Datenerhebung war jedoch nicht bekannt, ob die Einnahme von SSRIs das Risiko für eine Thrombolyse-assoziierte sICB nach einem ischämischen Schlaganfall erhöht. Da SSRIs, wie in Kapitel 1.7.1 beschrieben, einen Einfluss auf die Koagulation und Thrombozytenfunktion zu haben scheinen, stellt sich

die Frage, ob eine SSRI-Einnahme, insbesondere in Verbindung mit einem OAK oder TAH, das Auftreten von sICBs nach Thrombolysetherapie begünstigt.

Ziel dieser Dissertation ist es, die Sicherheit der systemischen Thrombolyse in Verbindung mit einer SSRI-Einnahme hinsichtlich des Blutungsrisikos und des klinischen Outcomes zu untersuchen. Dazu stellten wir folgende Hypothesen auf:

- I. A) Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Thrombolysetherapie, die zum Zeitpunkt der Behandlung ein SSRI einnehmen, haben im Vergleich zu Patienten ohne SSRI-Einnahme ein erhöhtes Risiko für sekundäre Thrombolyse-assoziierte ICB gemäß der SITS-MOST Definition.
B) Das Risiko für eine sICB ist insbesondere bei Patienten mit SSRI-Einnahme und zusätzlicher OAK- oder TAH-Therapie erhöht.
- II. Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und Thrombolysetherapie, die zum Zeitpunkt der Behandlung ein SSRI einnehmen, haben im Vergleich zu Patienten ohne SSRI-Einnahme ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes funktionelles Outcome nach drei Monaten (mRS 0-2).
- III. Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und Thrombolysetherapie, sowie einer SSRI-Vormedikation haben eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu SSRI-naiven Patienten.

2. Material und Methodik

2.1. Auswahl der Studienteilnehmer

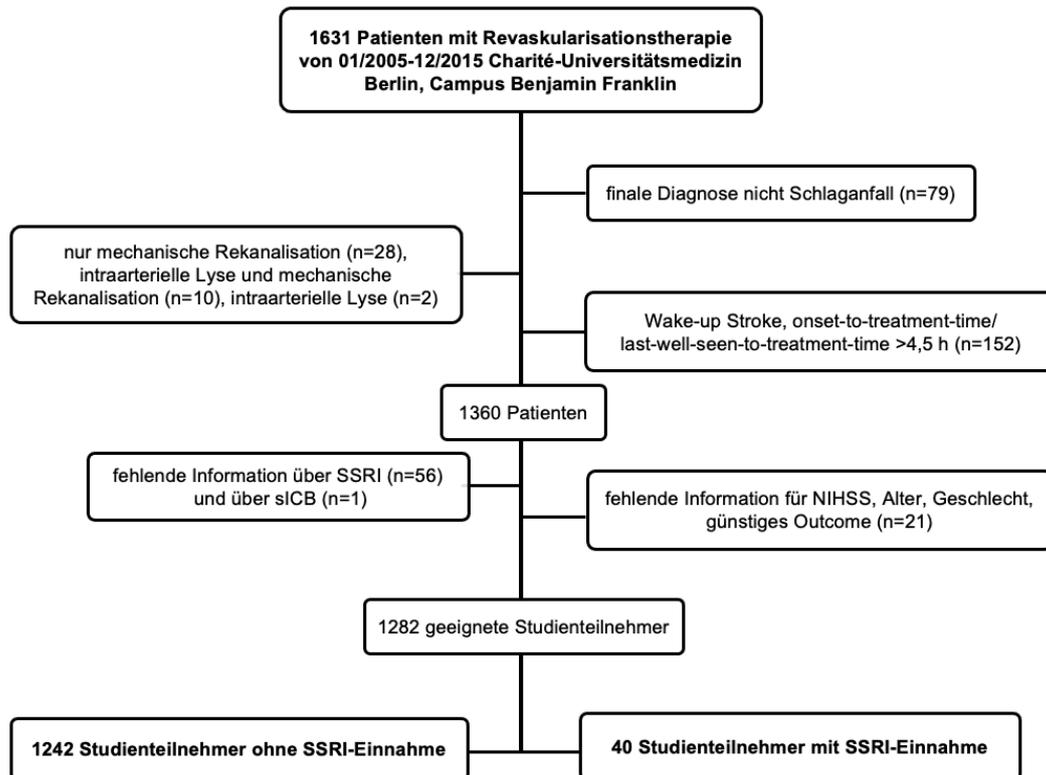
Die Patientendaten wurden aus der Krankenhauskohorte der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin gesammelt. Seit 2005 wurden alle Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, welche mittels rt-PA behandelt wurden, prospektiv identifiziert und in ein prospektives Register eingepflegt. Mein Anteil bestand in der eigenständigen Datenerhebung und der Untersuchung des Drei-Monats-Follow-Ups im Zeitraum vom 01.01.2015-31.12.2015. Zur Bearbeitung der Fragestellung wurde für die gesamte Datenbank retrospektiv recherchiert, ob die Patienten zum Aufnahmezeitpunkt SSRIs eingenommen hatten bzw. ob eine Vormedikation dokumentiert war. Zusätzlich wurde auf die bereits bestehende Datenbank zurückgegriffen.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die von Januar 2005 bis Dezember 2015 einen ischämischen Schlaganfall erlitten und an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin innerhalb des 4,5-Stunden- Zeitfensters eine intravenöse Lysetherapie erhalten hatten. Zur Sicherung der Schlaganfalldiagnose und zum Ausschluss eines hämorrhagischen Hirninfarkts wurde eine Bildgebung durchgeführt. Lag der „last-well-seen“-Zeitpunkt (LWS) des Patienten, also der Zeitpunkt, an dem der Patient zuletzt symptomfrei gesehen wurde, weniger als 4,5 Stunden zurück, so wurde der Patient trotzdem eingeschlossen.

Patienten ohne eine vorbestehende SSRI-Therapie wurden der Kontrollgruppe zugeordnet und mit jenen mit SSRI-Vormedikation verglichen. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine Information zur Vormedikation mit SSRIs vorlag, sowie mit einem „Stroke mimic“ oder einem unklaren Zeitpunkt des Auftretens der Symptome. Hierunter befanden sich unter anderem Patienten mit einem im Schlaf aufgetretenen Schlaganfall (Wake-up Stroke (WUS)). Außerdem wurden Patienten, welche ausschließlich eine mechanische Rekanalisation oder intraarterielle Lyse ohne systemische Thrombolysetherapie erhielten, nicht berücksichtigt.

Abbildung 1: Patientenselektion



Abkürzungen: NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; sICB, symptomatisch intrazerebrale Blutung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer;

2.3. Datenerhebung

2.3.1. Patientendaten

Standardisiert wurden für alle registrierten Patienten folgende Parameter erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Vorliegende Nebenerkrankungen (Koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie, durchgemachte Schlaganfälle)
- Laborparameter (Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), Serumglucose, C-reaktives Protein (CRP), glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Hämoglobin A verbunden mit Glucose (HbA1c))
- Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz)
- Schlaganfallschweregrad bei Aufnahme und Entlassung mittels NIHSS

- funktionelle Unabhängigkeit bei Aufnahme, bei Entlassung und nach drei Monaten (gemäß mRS)
- Nikotinabusus
- Schlaganfallätiologie nach TOAST
- Vormedikation (SSRI, TAH, OAK, Statin)

Die Standards der Datenerhebung wurden 2018 für die *Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients* (TRISP) Datenbank im BMJ open publiziert.⁸⁴

Der Schlaganfallschweregrad wurde bei Aufnahme mittels NIHSS eingestuft. Hier werden in verschiedenen Teilbereichen die neurologische Funktion standardisiert eingeschätzt (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3). Des Weiteren wurde die Schlaganfallätiologie anhand der TOAST-Klassifikation und die OTT, sowie die Zeit vom Eintreffen im Krankenhaus bis zur Thrombolyse („door-to-needle-time“) erfasst. Bei Patienten, bei denen der Symptombeginn unklar blieb, wurde als Referenz der Zeitpunkt gewählt, an dem sie zuletzt ohne Symptome gesehen worden waren (LWS). Vor der statistischen Analyse erfolgten eine Plausibilitätsprüfung und die anschließende Überführung der Daten aus der LWS-Variable in die OTT.

2.3.2. Funktionelles Outcome gemäß der modified Rankin Scale nach drei Monaten

Zur Bestimmung des funktionellen Behandlungsergebnisses nach Thrombolyse und Einnahme von SSRIs wurde die mRS verwendet. Die mRS wurde drei Monate nach der Thrombolyse in einem Telefoninterview erfasst. Die Skala erfragt mittels eines standardisierten Fragebogens die Selbstständigkeit bzw. Hilfsbedürftigkeit des Patienten im Alltag (siehe Abbildung 4). Dabei wurden mRS-Werte von 0-2 als ein gutes und mRS-Werte von 3-6 als ein schlechtes Outcome definiert. Alle Untersucher der Drei-Monats-mRS hatten vor der Erhebung erfolgreich eine Videoschulung zu absolvieren. Es erfolgten die telefonische Kontaktierung und Befragung der Patienten und ihrer Angehörigen. Konnten sie nicht telefonisch erreicht werden, wurden die standardisierten Fragebögen postalisch verschickt. Diese sollten wenn möglich durch die Patienten selbst, alternativ durch Angehörige, ausgefüllt werden. Konnten Patienten nach drei Monaten nicht direkt oder über Dritte (Angehörige, Pflegepersonal)

kontaktiert werden, wurde über das Informationsportal des Einwohnermeldeamts (www.olmera.verwalt-berlin.de) untersucht, ob die Patienten innerhalb von drei Monaten nach Thrombolyse verstorben waren.

2.4. Indikationsstellung zur Behandlung mit systemischer Thrombolyse

Bei Patienten über 80 Jahren wurde eine Thrombolyse der Leitlinie entsprechend als individueller Heilversuch durchgeführt. Die empfohlene Gesamtdosis an rtPA betrug gemäß Zulassung 0,9 mg/kg Körpergewicht, wobei der Arzt 10 % der Gesamtdosis als iv-Bolus applizierte. Die restliche Dosis wurde über eine Stunde appliziert. Für einen Zeitraum von 24 Stunden nach systemischer Thrombolyse durften keine TAH oder OAKs zusätzlich verwendet werden.

Entsprechend der Checkliste zur systemischen Lyse („Systemische Lyse, Checkliste am CBF, Update 2013“, siehe Anhang Abbildung 5) sollte keines der folgenden Kriterien vorliegen:

- Zeitpunkt des Auftretens der Symptome oder letztmalige Symptomlosigkeit des Patienten >4,5 Stunden
- Krampfanfälle zu Beginn des Schlaganfalls
- Kein klinisch relevantes, neurologisches Defizit
- Symptome sind vor der Lyse komplett verschwunden
- Schwerer Schlaganfall mit fixierter Bulbusdeviation und Hemiplegie (obere und untere Extremitäten) (fakultativ)
- Klinik vereinbar mit Subarachnoidalblutung, auch wenn das CCT unauffällig ist
- CCT oder MRT mit Blutung oder Raumforderung
- Frische hypodense Demarkierung im CCT
- Blutdruck >185 mmHg systolisch oder >110 mmHg diastolisch
- Gastrointestinale oder urogenitale Blutungen (<21 Tage)
- Vorheriger Schlaganfall (<3 Monate)
- Anamnestisch intrakranielle Blutung, arteriovenöse Malformation oder Aneurysma
- Vorherige Kopfverletzungen (<3 Monate) oder große Operationen (<30 Tage)

- Vorherige arterielle Punktion (nicht komprimierbar) oder Lumbalpunktion (<7 Tage)
- Thrombozytenzahl <100.000 / μ l
- INR >1,5
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT) >40 Sekunden durch Heparin (oder spontan)
- Serumglucose <50 oder >400 mg/dl
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Nach der Thrombolyse sollten für 24 Stunden keine intramuskulären Injektionen verabreicht und keine zentralvenösen Zugänge oder nasogastralen Sonden angelegt werden, sofern keine vitale Bedrohung bestand. Eine Thrombolysetherapie setzte kontinuierliche Überwachungsmaßnahmen des Patienten voraus. Eine 6-8 stündliche Dokumentation des neurologischen Status sollte zur Erfassung von Progression und Rezidiv des Schlaganfalls erfolgen. Es mussten zudem gemäß der Schlaganfallkomplexbehandlung mindestens sechs der folgenden Parameter erfasst werden:

- Blutdruck
- Herzfrequenz
- EKG
- Atmung
- Sauerstoffsättigung
- Temperatur
- Intrakranieller Druck
- Elektroenzephalographie
- Evozierte Potentiale

2.5. Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombolysetherapie

Zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der Thrombolysetherapie wurden bei Patienten folgende Outcomeparameter erfasst:

- Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung (sICB) nach SITS-MOST
- Versterben innerhalb von drei Monaten (mRS 6)
- Gutes Outcome nach drei Monaten (mRS 0-2)

2.6. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des IBM SPSS (International Business Machines Corporation, New York, United States of America (USA), Statistical Package for Social Sciences). Zum Vergleich der univariaten Verteilung dichotomer Variablen wurde bei der univariaten Analyse der Chi Quadrat-Test angewendet. Für die nominalen (kontinuierlichen) Variablen wurde der T-Test bei Vorliegen einer Normalverteilung durchgeführt. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Bei den folgenden Variablen lag eine Normalverteilung vor: Alter, Blutdruck, Glucose, LDL-Cholesterol, GFR, Serumglucose und Thrombozytenzahl. Hier wurden der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Bei den Variablen NIHSS und OTT lag keine Normalverteilung vor, weshalb zur Beschreibung deskriptiver Statistiken der Median und die Interquartilsrange (IQR) angegeben wurden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn der p-Wert $<0,05$ lag. In den multivariaten Analysen wurde die Odds Ratio (OR) und das 95 % Konfidenzintervall (CI) zur Beschreibung des Einflusses verschiedener Faktoren auf die abhängige Variable berechnet. Eine OR >1 beschreibt eine positive Assoziation mit der abhängigen Variable. Eine OR <1 entspricht einer negativen Assoziation. Dabei ist der negative Einfluss umso größer, je kleiner die OR ausfällt. Je größer die OR ist, desto größer ist der Einfluss. Besteht eine OR=1 gehen wir davon aus, dass kein Unterschied in beiden Gruppen vorliegt.

2.6.1. Univariate und multivariate Analysen

Ziel der statistischen Analysen war es, den Zusammenhang einer vorbestehenden SSRI-Einnahme mit den drei genannten Outcomeparametern zu untersuchen. Zunächst wurden die Eigenschaften der Patienten mit und ohne SSRI-Einnahme univariat verglichen und nachfolgend die Assoziation einer SSRI-Einnahme mit den drei Outcomeparametern in einer unadjustierten, binär-logistischen Regression bestimmt. Nachfolgend wurde in einer multivariaten binär-logistischen Regression für mögliche Confounder adjustiert.

In Bezug auf den Endpunkt sICB erfolgte die Auswahl dieser Störvariablen aufgrund einer limitierten Ereigniszahl in einem mehrschrittigen Verfahren. Zunächst erfolgte

eine Literatursuche. Hier fanden sich ein höheres Alter, höherer NIHSS, Serumglucose und erhöhte Blutdruckwerte als konsistenteste Parameter mit der stärksten Assoziation zu einer sICB (siehe Tabelle 2). Diese wurden in einem ersten Modell in der Analyse berücksichtigt. Danach wurden mögliche weitere unabhängige Variablen, die univariat mit einem p-Wert $<0,1$ mit dem Auftreten einer sICB assoziiert waren, aus unseren Daten identifiziert und explorativ in ein erweitertes Modell integriert. Für die anderen zwei Outcomparameter wurden die aus der univariaten Analyse identifizierten (Assoziation mit $p<0,1$), möglichen Einflussfaktoren adjustiert. In das Modell eingefügte Variablen sollten hierbei für mindestens 90 % der Kohorte vollständig vorliegen.

3. Ergebnisse der univariaten Analyse

3.1. Univariante Analyse: Patientencharakteristika mit und ohne selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Insgesamt erhielten von Januar 2005 bis Dezember 2015 am Studienzentrum der Charité-Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin 1631 Patienten eine Revaskularisationstherapie. Darunter waren 1360 Patienten mit systemischer Thrombolyse aufgrund eines Schlaganfalls, bei dem die OTT <4,5 Stunden betrug. Nach der Datenbereinigung und Plausibilitätsuntersuchung wurden weitere 78 Patienten, für die die folgenden Variablen fehlten, ausgeschlossen:

- Alter
- Geschlecht
- NIHSS
- SSRI-Vormedikation
- sICB
- gutes Outcome nach drei Monaten

Bei 40 Patienten (3,1 %) bestand eine SSRI-Vormedikation. Bei 1242 Patienten lag keine vorbestehende SSRI-Behandlung vor (siehe Abbildung 1).

3.1.1. Charakteristika der Patientengruppen mit und ohne selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs lag bei 73,81 Jahren. Die Patienten der SSRI-Gruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant älter (MW=81,45 Jahre in der SSRI-Gruppe versus 73,56 Jahre in der Kontrollgruppe, $p < 0,01$). In der SSRI-Gruppe waren signifikant mehr weibliche Patienten als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit und ohne SSRI

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	SSRI nein (n=1242)	SSRI ja (n=40)	p-Wert
Alter in Jahren, MW±SD	73,81±12,94	73,56±12,90	81,45±11,84	<0,01
weibliches Geschlecht, % (n)	49,1 (629/1282)	48,5 (602/1242)	67,5 (27/40)	0,02

Abkürzung: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer sICB nach Thrombolyse und ein schlechteres Outcome nach drei Monaten wurden in der SSRI- und Kontroll-Gruppe verglichen. Bei der weiteren Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der Komorbiditäten und Vormedikation zeigte sich, dass Patienten aus der SSRI-Gruppe signifikant öfter zusätzlich TAH einnahmen als in der Kontroll-Gruppe. Patienten mit SSRI-Einnahme waren signifikant seltener Raucher und hatten häufiger einen Schlaganfall in der Vergangenheit, als Patienten ohne SSRI-Einnahme. Ansonsten gab es bezüglich Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und OTT keine signifikante Häufung in einer der Gruppen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Charakteristika bei Patientengruppen mit und ohne SSRI

	Gesamtkollektiv (n=1282)	SSRI nein (n=1242)	SSRI ja (n=40)	p-Wert
Koronare Herzkrankheit ^a , % (n)	20,1 (257/1279)	19,9 (247/1239)	25,0 (10/40)	0,43
Vorhofflimmern ^b , % (n)	37,3 (478/1280)	37,3 (462/1240)	40,0 (16/40)	0,72
Diabetes mellitus ^c , % (n)	24,0 (307/1280)	23,7 (294/1240)	4,2 (13/40)	0,20
Nikotinabusus ^d , % (n)	19,5 (249/1274)	20,1 (248/1234)	2,5 (1/40)	<0,01
Herzinsuffizienz ^e , % (n)	12,6 (161/1277)	12,4 (154/1237)	17,5 (7/40)	0,34
Hypercholesterinämie ^f , % (n)	52,1 (659/1264)	52,1 (639/1226)	52,6 (20/38)	0,95
arterielle Hypertonie ^g , % (n)	83,2 (1065/1280)	83,1 (1030/1240)	87,5 (35/40)	0,46
früherer Schlaganfall ^h , % (n)	26,5 (338/1277)	25,8 (319/1237)	47,5 (19/40)	<0,01
Thrombozytenaggregationshemmer ⁱ , % (n)	45,3 (573/1265)	44,6 (546/1225)	67,5 (27/40)	<0,01
Statin ^j , % (n)	23,8 (303/1274)	23,7 (292/1234)	27,5 (11/40)	0,58
Orale Antikoagulation ^k , % (n)	3,2 (41/1267)	3,1 (38/1228)	7,7 (3/39)	0,11
NIHSS, Median (IQR)	9,00 (5,00-16,00)	9,00 (5,00-16,00)	10,00 (6,00-18,75)	0,31
Blutdruck systolisch in mmHg ^l , MW±SD	155,12±27,44	155,28±27,51	150,32±25,17	0,26
Blutdruck diastolisch in mmHg ^m , MW±SD	84,08±17,07	84,21±17,15	80,28±14,15	0,15
GFR in ml/min pro 1,73 m ² ⁿ , MW±SD	65,61±21,30	65,80±21,27	59,27±21,83	0,08
LDL in mg/dl ^o , MW±SD	112,92±36,56	112,98±36,6	111,11±36,0	0,76
Thrombozyten/nl ^p , MW±SD	234,23±93,88	234,13±94,54	237,49±71,14	0,83
Serumglucose in mg/dl ^q , MW±SD	132,39±40,95	132,28±40,71	136,03±48,33	0,58
Onset-to-treatment-time in Minuten, Median (IQR)	120,00 (90,00-166,75)	120,00 (90,00-170,00)	115,00 (85,25-150,25)	0,42

Information zu ^a3, ^b2, ^c2, ^d8, ^e5, ^f18, ^g2, ^h5, ⁱ17, ^j8, ^k15, ^l31, ^m36, ⁿ18, ^o118, ^p86, ^q20, fehlend. Abkürzungen: GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; LDL, *Low Density Lipoprotein*; MW, Mittelwert; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; SD, Standardabweichung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Bezüglich der Schlaganfallursachen gab es keine signifikanten Häufungen in der Kontroll- und SSRI-Gruppe (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Schlaganfallursache nach TOAST bei Patienten mit und ohne SSRI

	Gesamtkollektiv (n= 1266)	SSRI nein (n=1242)	SSRI ja (n=40)	p-Wert
Makroangiopathie der hirnversorgenden Arterien (arterio- arteriell-embolisch), % (n)	1266	33,8 (415/1226)	37,5 (15/40)	0,62
kardiale Embolie (z.B. durch Vorhofflimmern), % (n)		39,6 (486/1266)	40,0 (16/40)	
zerebrale Mikroangiopathie, % (n)		4,1 (50/1226)	2,5 (1/40)	
andere, definierte Ursachen (z.B. Gerinnungsstörungen), % (n)		3,3 (41/1226)	0 (0/40)	
unklare oder ungeklärte Ursachen, % (n)		15,6 (191/1226)	12,5 (5/40)	
konkurrierende Ursachen, % (n)		3,1 (38/1226)	7,5 (3/40)	
keine Angabe möglich, % (n)		0,4 (5/1226)	0 (0/40)	

Information zu 16 fehlend. Abkürzungen: SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

3.1.2. Outcomeparameter in der Gruppe mit und ohne selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Zur Beurteilung der Sicherheit der Thrombolyse bei Patienten mit und ohne SSRI-Einnahme wurden die Gruppen bezüglich einer sICB nach SITS-MOST-Kriterien und das Versterben innerhalb von drei Monaten untersucht. Eine sICB trat bei 3,5 % aller Patienten auf. Es hatten 49,1 % ein gutes Outcome und insgesamt 18,1 % aller Patienten verstarben innerhalb von drei Monaten. Es konnte kein Unterschied bezüglich des Auftretens einer sICB nach SITS-MOST zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Für 1282 Patienten konnte das funktionelle Outcome drei Monate

nach Thrombolysetherapie erhoben werden. Es zeigte sich in der univariaten Analyse, dass Patienten mit SSRI-Einnahme seltener ein gutes Outcome (mRS 0-2) erreicht hatten. Eine SSRI-Einnahme war jedoch univariat häufiger mit dem Versterben innerhalb von drei Monaten assoziiert (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Univariater Vergleich des Drei-Monats-Outcome und der Komplikationen bei Patienten mit und ohne SSRI

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	SSRI nein (n=1242)	SSRI ja (n=40)	p-Wert
sICB nach SITS-MOST, % (n)	3,5 (45/1282)	3,4 (42/1242)	7,5 (3/40)	0,16
verstorben in 3 Monaten, % (n)	18,1 (232/1282)	17,5 (217/1242)	37,5 (15/40)	<0,01
gutes Outcome nach 3 Monaten (mRS 0-2), % (n)	49,1 (629/1282)	49,9 (620/1242)	22,5 (9/40)	<0,01

Abkürzungen: mRS, *modified Rankin Scale*; SD, Standardabweichung; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

3.2. Univariate Analyse: Patientencharakteristika bezüglich der Outcomeparameter

3.2.1. Auftreten einer sekundären intrazerebralen Blutung nach SITS-MOST

Bei insgesamt 3,5 % (n=45) der Patienten trat eine sICB nach SITS-MOST nach der Thrombolysetherapie auf. Diese Patienten wurden mit 1237 Patienten bezüglich ihres Alters, Geschlecht und Nebenerkrankungen, sowie Vital- und Laborparameter verglichen. Patienten mit einer sICB waren signifikant älter als jene ohne sICB. Einen Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung gab es in beiden Gruppen nicht. Patienten mit einer sICB waren häufiger Diabetiker und nahmen häufiger OAKs ein. Ansonsten unterschieden sich beide Gruppen bezüglich der Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme nicht (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung, Risikofaktoren, Komorbiditäten bei Patienten mit und ohne sICB nach SITS-MOST

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	keine sICB (n= 1237)	sICB (n= 45)	p-Wert
Alter in Jahren, MW±SD	73,81±12,94	73,65±13,02	78,00±9,75	0,03
weibliches Geschlecht, % (n)	49,1 (629/1282)	49,2 (609/1237)	44,4 (20/45)	0,53
Koronare Herzkrankheit ^a , % (n)	20,1 (257/1279)	19,8 (244/1235)	29,5 (13/44)	0,11
Vorhofflimmern ^b , % (n)	37,3 (478/1280)	37,2 (460/1235)	40,0 (18/45)	0,71
Diabetes mellitus ^c , % (n)	24,0 (307/1280)	23,3 (288/1235)	42,2 (19/45)	<0,01
Nikotinabusus ^d , % (n)	19,5 (249/1274)	19,8 (244/1231)	11,6 (5/43)	0,18
Herzinsuffizienz ^e , % (n)	12,6 (161/1277)	12,5 (154/1233)	15,9 (7/44)	0,50
Hypercholesterinämie ^f , % (n)	52,1 (659/1264)	52,1 (636/1220)	52,3 (23/44)	0,99
arterielle Hypertonie ^g , % (n)	83,2 (1065/1280)	82,9 (1024/1235)	91,1 (41/45)	0,15
früherer Schlaganfall ^h , % (n)	26,4 (338/1277)	26,4 (325)	28,9 (13)	0,71
Thrombozytenaggregationshemmer ⁱ , % (n)	45,3 (573/1265)	44,9 (548/1221)	56,8 (25/44)	0,12
Statin ^j , % (n)	23,8 (303/1274)	23,4 (287/1229)	35,6 (16/45)	0,06
Orale Antikoagulation ^k , % (n)	3,2 (41/1267)	2,9 (36/1223)	11,4 (5/44)	<0,01

Information zu ^a 3, ^b 2, ^c 2, ^d 8, ^e 5, ^f 18, ^g 2, ^h 5, ⁱ 17, ^j 8, ^k 15 fehlend; Abkürzungen: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung

In der univariaten Analyse waren ein erhöhter Blutzucker und NIHSS bei Aufnahme mit dem Auftreten einer sICB assoziiert. Ansonsten unterschieden sich die Vital- und Laborparameter in beiden Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

Die Schlaganfallursache war in der Gruppe mit und ohne sICB signifikant unterschiedlich (p<0,01). In der sICB Gruppe war die Schlaganfallursache häufiger unbekannt (42,2 % versus 14,5 %). Patienten mit einer sICB hatten seltener eine

Makroangiopathie als Ursache ihres ischämischen Schlaganfalls (15,6 % versus 34,6 %) (siehe Anhang Tabelle 18).

Tabelle 8: NIHSS, Laborparameter und OTT in Bezug auf sICB

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	keine sICB (n= 1237)	sICB (n= 45)	p- Wert
NIHSS, Median (IQR)	9,00 (5,00-16,00)	9,00 (5,00-16,00)	11,00 (7,00-20,00)	<0,01
Blutdruck systolisch in mmHg ^a , MW± SD	155,12±27,44	155,03±27,42	157,62±28,39	0,53
Blutdruck diastolisch in mmHg ^b , MW± SD	84,08±17,07	84,10±17,07	83,71±17,35	0,88
GFR in ml/min pro 1,73 m ² ^c , MW±SD	65,61±21,30	65,75±21,6	61,62±22,2	0,20
LDL in mg/dl ^d , MW±SD	112,92±35,56	112,88±36,52	114,84±39,22	0,79
Thrombozyten/nl ^e , MW±SD	234,23±93,88	234,41±94,53	229,70±75,93	0,75
Serumglucose in mg/dl ^f , MW±SD	132,39±40,95	131,57±39,94	154,62±58,61	0,01
Onset-to-treatment-time in Minuten, Median (IQR)	120,00 (90,00±166,75)	120,00 (90,00-169,50)	125,00 (91,50-161,00)	0,68

Informationen zu ^a 31, ^b 36, ^c 18, ^d 118, ^e 86, ^f 20 fehlend. Abkürzungen: GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; LDL, *Low Density Lipoprotein*; MW, Mittelwert; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*, SD, Standardabweichung;

3.2.2. Gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) nach drei Monaten

Von 1282 Patienten hatten 629 Patienten (49,1 %) ein gutes Outcome (mRS 0-2). Patienten mit einem guten Outcome hatten seltener das weibliche Geschlecht und waren signifikant jünger (gutes Outcome 68,97±12,41 versus schlechtes Outcome 78,46±11,68 p<0,01). Patienten mit einem schlechten Outcome waren insgesamt signifikant häufiger vorerkrankt. Vorerkrankungen wie eine Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern und arterielle Hypertonie waren öfter mit einem schlechten Outcome assoziiert. Ebenso konnte eine statistisch signifikant häufigere Vormedikation mit TAH und SSRI festgestellt werden. Zudem schien ein vorbestehender Nikotinabusus mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Alters- und Geschlechterverteilung, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme bei Patienten mit und ohne gutes Outcome nach drei Monaten

	Gesamtkollektiv n= 1282	schlechtes Outcome (mRS >2) (n = 653)	gutes Outcome (mRS 0-2) (n = 629)	p-Wert
Alter in Jahren, MW±SD	73,81±12,94	78,46±11,68	68,97±12,41	<0,01
weibliches Geschlecht, % (n)	49,1 (629/1282)	57,1 (373/653)	40,7 (256/629)	<0,01
Koronare Herzkrankheit ^a , % (n)	20,1 (257/1279)	22,4 (146/651)	17,7 (111/628)	0,03
Vorhofflimmern ^b , % (n)	37,3 (478/1280)	46,9 (306/652)	27,4 (172/628)	<0,01
Diabetes mellitus ^c , % (n)	24,0 (307/1280)	27,8 (181/652)	20,1 (126/628)	<0,01
Nikotinabusus ^d , % (n)	19,5 (249/1274)	15,2 (99/650)	24,0 (150/624)	<0,01
Herzinsuffizienz ^e , % (n)	12,6 (161/1277)	18,8 (122/650)	6,2 (39/627)	<0,01
Hypercholesterinämie ^f , % (n)	52,1 (659/1264)	44,1 (281/637)	60,3 (378/627)	<0,01
arterielle Hypertonie ^g , % (n)	83,2 (1065/1280)	86,7 (565/652)	79,6 (500/628)	<0,01
früherer Schlaganfall ^h , % (n)	26,4 (338/1277)	29,3 (190/649)	23,6 (148/628)	0,02
Thrombozytenaggregations- hemmer ⁱ , % (n)	45,3 (573/1265)	51,6 (332/643)	38,7 (241/622)	<0,01
Statin ^j , % (n)	23,8 (303/1274)	22,7 (147/649)	25,0 (156/625)	0,33
Orale Antikoagulation ^k , % (n)	3,2 (41/1267)	3,7 (24/644)	2,7 (17/623)	0,32
SSRI, % (n)	3,1 (40/1282)	4,7 (31/653)	1,4 (9/629)	<0,01

Information zu ^a 3, ^b 2, ^c 2, ^d 8, ^e 5, ^f 18, ^g 2, ^h 5, ⁱ 17, ^j 8, ^k 15 fehlend. Abkürzungen: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Patienten mit einem guten Outcome hatten in der univariaten Regressionsanalyse einen signifikant niedrigeren NIHSS, eine bessere Nierenfunktion, eine niedrigere

Serumglucose, einen höheren diastolischen Blutdruck, eine kürzere OTT und einen signifikant höheren LDL-Wert. Der systolische Blutdruck und die Thrombozytenzahl waren in beiden Gruppen gleich verteilt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht über NIHSS, Vitalparameter und Laborwerte mit und ohne gutes Outcome nach drei Monaten

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	schlechtes Outcome (mRS >2) (n = 653)	gutes Outcome (mRS 0-2) (n = 629)	p-Wert
NIHSS, Median (IQR)	9,00 (5,00-16,00)	13,00 (8,00-19,00)	5,00 (3,00-9,00)	<0,01
Blutdruck systolisch in mmHg ^a , MW±SD	155,12±27,44	154,38±27,84	155,90±27,02	0,33
Blutdruck diastolisch in mmHg ^b , MW±SD	84,08±17,07	83,00±18,34	85,23±15,56	0,02
GFR in ml/min pro 1,73 m ² ^c , MW±SD	65,61±21,30	60,92±21,67	70,46±19,79	<0,01
LDL in mg/dl ^d , MW±SD	112,92±36,56	109,40±36,08	116,14±36,74	<0,01
Thrombozyten/nl ^e , MW±SD	234,23±93,88	235,79±81,03	232,63±105,55	0,56
Serumglucose in mg/dl ^f , MW±SD	132,39±40,95	137,14±45,19	127,42±35,33	<0,01
Onset-to-treatment-time in Minuten, Median (IQR)	120,00 (90,00-166,75)	124,00 (91,00-165,00)	115,00 (85,00-170,00)	0,02

Informationen zu ^a 31, ^b 36, ^c 18, ^d 118, ^e 86, ^f 20 fehlend. Abkürzungen: GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; IQR, Interquartilsabstand, LDL, *Low Density Lipoprotein*; MW, Mittelwert; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; SD, Standardabweichung,

Es bestand in Bezug auf die Schlaganfallätiologie nach TOAST ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Kardioembolische Schlaganfälle waren häufiger mit einem schlechten Outcome assoziiert (47,6 % versus 31,4 %). Patienten mit einem guten Outcome hingegen hatten häufiger einen makroangiopathischen Hirninfarkt. Die Schlaganfallursache war häufiger in der Gruppe mit einem guten Outcome unbekannt (siehe Anhang Tabelle 19).

Insgesamt wurden univariat als negative Prädiktoren für das Auftreten eines günstigen Outcomes folgende Parameter identifiziert:

- Weibliches Geschlecht

- Vorerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie)
- höherer NIHSS
- Vormedikation (TAH, SSRI)
- längere OTT
- niedriger diastolischer Blutdruck
- niedriger LDL-Cholesterolspiegel und niedrige GFR
- hohe Serumglucose
- Nichtraucherstatus

3.2.3. Tod innerhalb von drei Monaten

Vom Gesamtkollektiv waren nach drei Monaten 18,1 % der Probanden verstorben (n=232). In der Untersuchung der Geschlechter- und Altersverteilung zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem höheren Alter und dem weiblichen Geschlecht mit dem Versterben nach drei Monaten. Patienten, die innerhalb der ersten drei Monaten nach dem Schlaganfall mit Thrombolysetherapie verstarben, hatten wie erwartet in der univariaten Analyse häufiger Vorerkrankungen wie eine koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, eine Herzinsuffizienz und eine arterielle Hypertonie. In der Gruppe der Verstorbenen hatten die Patienten seltener einen Nikotinabusus und eine Hypercholesterinämie. Sie hatten zudem signifikant häufiger eine TAH, ein OAK und einen SSRI in ihrer Aufnahmemedikation (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Alters- und Geschlechterverteilung, Vorerkrankungen und Vormedikation bezüglich des Versterbens innerhalb von drei Monaten

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	nicht verstorben in 3 Monaten (n=1050)	verstorben in 3 Monaten (n=232)	p-Wert
Alter in Jahren, MW±SD	73,81±12,94	72,03±12,72	81,85±10,71	<0,01
weibliches Geschlecht, % (n)	49,1 (629/1282)	46,8 (491/1050)	59,5 (138/232)	<0,01
Koronare Herzkrankheit ^a , % (n)	20,1 (257/1279)	18,0 (189/1049)	29,6 (68/230)	<0,01
Vorhofflimmern ^b , % (n)	37,3 (478/1280)	34,1 (357/1048)	52,2 (121/232)	<0,01
Diabetes mellitus ^c , % (n)	24,0 (307/1280)	22,6 (237/1048)	30,2 (70/232)	0,02
Nikotinabusus ^d , % (n)	19,5 (249/1274)	21,4 (223/1044)	11,3 (26/230)	<0,01
Herzinsuffizienz ^e , % (n)	12,6 (161/1277)	9,6 (100/1047)	26,5 (61/230)	<0,01
Hypercholesterinämie ^f , % (n)	52,1 (659/1264)	54,8 (571/1042)	39,6 (88/222)	<0,01
arterielle Hypertonie ^g , % (n)	83,2 (1065/1280)	81,8 (857/1048)	89,7 (208/232)	<0,01
früherer Schlaganfall ^h , % (n)	26,5 (338/1277)	25,5 (267/1048)	31,0 (71/229)	0,09
Thrombozytenaggregations- hemmer ⁱ , % (n)	45,3 (573/1265)	43,5 (452/1039)	53,5 (121/226)	<0,01
Statin ^j , % (n)	23,8 (303/1274)	24,3 (254/1044)	21,3 (49/230)	0,33
Orale Antikoagulation ^k , % (n)	3,2 (41/1267)	2,7 (28/1040)	5,7 (13/227)	0,02
SSRI, % (n)	3,1 (40/1282)	2,4 (25/1050)	6,5 (15/232)	<0,01

Information zu ^a 3, ^b 2, ^c 2, ^d 8, ^e 5, ^f 18, ^g 2, ^h 5, ⁱ 17, ^j 8, ^k 15. Abkürzungen: MW, Mittelwert, SD, Standardabweichung, SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Der NIHSS war bei Patienten, welche innerhalb von drei Monaten verstarben, bei Aufnahme höher. Ein erhöhter Blutzucker, ein niedriger diastolischer Blutdruck, eine längere OTT und eine niedrigere GFR waren mit einem Versterben innerhalb von drei

Monaten assoziiert. Der LDL-Cholesterolspiegel war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant niedriger (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: NIHSS, Labor- und Vitalparameter, OTT und sICB bezüglich Tod innerhalb von drei Monaten

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	nicht verstorben in 3 Monaten (n=1050)	verstorben in 3 Monaten (n=232)	p-Wert
NIHSS, Median (IQR)	9,00 (5,00-16,00)	7,00 (4,00-14,00)	17,00 (10,25-21,00)	<0,01
Blutdruck systolisch in mmHg ^a , MW±SD	155,12±27,44	155,55±27,04	153,21±29,17	0,25
Blutdruck diastolisch in mmHg ^b , MW±SD	84,08±17,07	84,59±16,71	81,81±18,49	0,03
GFR in ml/min ^c , MW±SD	65,61±21,30	67,89±20,64	55,27±21,22	<0,01
LDL in mg/dl ^d , MW±SD	122,92±36,56	114,53±36,07	103,76±38,12	<0,01
Thrombozyten/nl ^e , MW±SD	234,23±93,88	233,39±97,01	238,03±77,99	0,51
Serumglucose in mg/dl ^f , MW±SD	132,39±40,95	129,46±37,05	145,57±53,30	<0,01
Onset-to-treatment-time in Minuten, Median (IQR)	120,00 (90,00-166,75)	119,50 (87,00-170,00)	127,00 (95,00-163,5)	0,05

Informationen zu ^a 31, ^b 36, ^c 18, ^d 118, ^e 86, ^f 20 fehlend. Abkürzungen: GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; IQR, Interquartilsabstand; LDL, *Low Density Lipoprotein*; MW, Mittelwert; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; SD, Standardabweichung, sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung

Insgesamt konnten folgende Variablen univariat als Prädiktoren für das Versterben innerhalb von drei Monaten identifiziert werden:

- höheres Alter
- weibliches Geschlecht
- Vorerkrankungen (koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie)
- Vormedikation mit TAH, OAK, SSRI
- niedrigere GFR und diastolischer Blutdruck
- niedrigere LDL und Serumglucose
- Nichtraucherstatus
- längere OTT

4. Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalysen

Ziel der multivariaten Regressionsanalyse war es, unabhängige Einflussgrößen auf das Auftreten einer sICB nach SITS-MOST, auf ein gutes funktionelles Outcome und auf das Versterben innerhalb von drei Monaten zu identifizieren. Die SSRI-Einnahme stellte sich nicht als unabhängiger Einflussfaktor für eine sICB nach SITS-MOST dar. Jedoch konnte eine negative Assoziation zwischen SSRI-Einnahme und einem guten funktionellen Outcome nach drei Monaten identifiziert werden. Bezüglich des Versterbens innerhalb von drei Monaten stellte sich nach Adjustierung die SSRI-Einnahme nicht als unabhängiger Prädiktor heraus.

Tabelle 13: Hauptergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

	SSRI		unadjustierte OR (95 % CI)	adjustierte OR (95 % CI)*
	nein (n=1242)	ja (n=40)		
sICB nach SITS-MOST	3,4 % (42)	7,5 % (3)	2,32 (0,69-7,82)	1,97 (0,57-6,86)
gutes Outcome (mRS 0-2)	49,9 % (620)	22,5 % (9)	0,29 (0,14-0,62)	0,34 (0,13-0,87)
verstorben in 3 Monaten	17,5 % (217)	37,5 % (15)	2,83 (1,47-5,45)	2,36 (0,98-5,70)

*Bezüglich sICB wurde für SSRI, Alter, NIHSS, Serumglucose, Blutdruck adjustiert. Bezüglich des guten funktionelles Outcome wurde zusätzlich für Geschlecht, GFR, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, Thrombozytenaggregationshemmer, früherer Hirninfarkt, Nikotinabusus, OTT adjustiert. Bezüglich des Endpunktes Tod in drei Monaten zusätzlich zu den genannten Variablen für OAK adjustiert.

Abkürzungen: GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; mRS, *modified Rankin Scale*; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; OAK, Orale Antikoagulation; OTT, *Onset-to-treatment-time*; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

4.1. Multivariate Analyse des Zusammenhangs einer symptomatisch intrazerebralen Blutung nach SITS-MOST und mögliche Prädiktoren

Bei insgesamt 45 Patienten (3,5 %) kam es zu einer sICB nach SITS-MOST. Aus der Literatur wurden höheres Alter, höherer NIHSS, höhere Serumglucosespiegel und Blutdruckwerte bei Aufnahme als wichtigste Einflussgrößen ausgemacht. Diese wurden in die binär logistische Regressionsanalyse einbezogen. In diesem Modell

konnten 1236 Patienten berücksichtigt werden. Um ein Overfitting des Modells bei limitierter Ereigniszahl (n=45 und fünf Variablen im Modell) zu vermeiden, wurden weitere aus der univariaten Analyse identifizierte Variablen mit $p < 0,1$ im ersten Modell nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 14). Hierzu wurde ein zweites exploratives Modell erstellt, mit zusätzlich vorbestehender OAK und Statineinnahme sowie vorbekanntem Diabetes, (siehe Kapitel 3.2.1). In beiden Modellen konnte in unserer Kohorte nach Adjustierung kein statistisch nachweisbarer Einfluss einer SSRI-Einnahme auf das Risiko einer sICB belegt werden (siehe Tabelle 14 und Tabelle 21).

Tabelle 14: adjustierte multivariate Regressionsanalyse für das Auftreten einer sICB-Modell I

Variable	adjustierte OR	95 % CI	p-Wert
SSRI-Vormedikation	1,97	0,57-6,86	0,29
Alter, pro Jahr	1,02	0,99-1,05	0,15
NIHSS, pro Punkt	1,05	1,01-1,10	0,02
Serumglucose, pro mg/dl	1,01	1,00-1,01	<0,01
Blutdruck systolisch, pro mmHg	1,00	0,99-1,01	0,55

1236 Patienten einbezogen. Abkürzungen: CI, Konfidenzintervall; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; OR, Odds Ratio; SSRI-Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Ein hoher NIHSS-Score und Serumglucosewert blieben auch nach Adjustierung statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Auftreten einer sICB und stellten somit unabhängige Prädiktoren dar. In unserer Kohorte konnte nach Adjustierung kein statistisch nachweisbarer Einfluss des Alters und des Blutdrucks belegt werden. In dem genannten zweiten, explorativen Modell wurden zudem zusätzlich für den Diabetes mellitus und eine OAK- und Statin-Einnahme adjustiert. Auch hier konnte kein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Einfluss einer SSRI-Einnahme auf eine Thrombolyse-assoziierte ICB gefunden werden (adjustierte OR 1,74 (95 % CI 0,48-6,30)). Weder ein vorbestehender Diabetes mellitus noch eine vorherige Statin-Einnahme erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren für eine sICB. Die Einnahme von OAK erwies sich im zweiten Modell als unabhängiger Einflussfaktor für eine sICB (adjustierte OR 3,22 (95 % CI 1,12-9,25)) (siehe Anhang Tabelle 21).

Zur Bearbeitung unserer Fragestellung wurde zudem untersucht, ob eine SSRI-Monotherapie oder eine duale Therapie mit einem SSRI und OAK oder SSRI und TAH einen Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit nach SITS-MOST haben. So hatten 7,7 % (unadjustierte OR 3,06 (95 % CI 0,38-24,82)) der Patienten mit SSRI-Einnahme und 7,4 % der Patienten mit SSRI- und TAH-Einnahme (unadjustierte OR 2,94 (95 % CI 0,5-13,36)) eine sICB erlitten (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Zusammenhang einer Komedikation von SSRI und TAH in Bezug auf sICB nach SITS-MOST

	SSRI	TAH	n/N	sICB nach SITS-MOST	unadjustierte OR (95 % CI)
1	nein	nein	679/1264	2,7 % (18/679)	1 (Referenz)
2	ja	nein	13/1264	7,7 % (1/13)	3,06 (0,38-24,82)
3	nein	ja	545/1264	4,2 % (23/545)	1,62 (0,86-3,03)
4	ja	ja	27/1264	7,4 % (2/27)	2,94 (0,65-13,36)

Informationen zu 18 fehlend. Abkürzungen: CI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung, SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TAH, Thrombozytenaggregationshemmer,

Es nahmen lediglich 42 Patienten eine OAK ein. Darunter waren drei mit gleichzeitig bestehender SSRI-Einnahme. Von diesen drei Patienten erlitten zwei eine sICB (66,7 %; unadjustierte OR 60,58 (95 % CI 5,38-682,7)). Bei den insgesamt 1189 Patienten ohne SSRI und ohne OAK-Einnahme erlitten 3,2 % der Patienten eine sICB (siehe Anhang, Tabelle 22).

4.2. Multivariate Analyse des Zusammenhangs eines guten funktionellen Outcome (mRS 0-2) nach drei Monaten und mögliche Prädiktoren

Auch die möglichen Einflussfaktoren auf ein gutes Outcome wurden mittels binär-logistischer Regression untersucht. Es wurde basierend auf der Literatur und vorhandenen Einflussfaktoren aus Kapitel 3.2.2 eine Adjustierung für eine SSRI-Einnahme, Alter, Geschlecht, GFR, NIHSS, Serumglucose, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, TAH-Einnahme, einem Hirninfarkt in der Vergangenheit, Nikotinabusus, OTT und diastolischen Blutdruck vorgenommen. Auf eine Adjustierung

für die Variable LDL wurde verzichtet, da die entsprechenden Daten in über 10 % der Fälle fehlten. In diesem Modell konnten 1170 Patienten berücksichtigt werden.

Nach Adjustierung wurden ein höheres Alter, eine vorbestehende Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und ein hoher NIHSS als negative unabhängige Einflussgrößen für das Erreichen eines guten Outcomes identifiziert. Eine vorbestehende Hypercholesterinämie stellte sich als unabhängig positiver Prädiktor für ein gutes Outcome dar. Nach der Adjustierung ergab sich eine SSRI-Einnahme als negativer Einflussfaktor auf das Erreichen eines guten Outcomes (unadjustierte OR 0,29 (95 % CI 0,14-0,62), adjustierte OR 0,34 (95 % CI 0,13-0,87)). Die übrigen, aus der univariaten Analyse ermittelten, möglichen Einflussfaktoren verloren nach der Modellierung ihre Signifikanz (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: multivariate Regressionsanalyse bezüglich eines guten Outcomes nach drei Monaten

Variable	adjustierte OR	95 % CI	p-Wert
SSRI	0,34	0,13-0,87	0,02
Alter, pro Jahr	0,94	0,93-0,96	<0,01
Geschlecht, weiblich	0,84	0,62-1,13	0,25
GFR, pro ml/min pro 1,73m ²	1,00	0,99-1,01	0,89
NIHSS, pro Punkt	0,85	0,83-0,87	<0,01
Serumglucose, per mg/dl	1,00	0,99-1,00	0,38
arterielle Hypertonie	1,25	0,81-1,91	0,31
Diabetes mellitus	0,64	0,44-0,93	0,02
Vorhofflimmern	1,12	0,82-1,54	0,47
Koronare Herzkrankheit	0,95	0,65-1,39	0,79
Herzinsuffizienz	0,58	0,36-0,94	0,03
Hypercholesterinämie	1,51	1,13-2,02	0,01
Thrombozytenaggregationshemmer	0,88	0,64-1,21	0,43
früherer Hirninfarkt	0,86	0,61-1,20	0,36
Nikotinabusus	0,93	0,63-1,37	0,71
Blutdruck diastolisch, pro mmHg	1,00	0,99-1,01	0,82
Onset-to-treatment-time, pro Minuten	1,00	0,99-1,00	0,25

Einbezogene Fälle 1170 Patienten. Abkürzungen: GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; CI, Konfidenzintervall; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; OR, Odds Ratio; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung, SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

4.3. Multivariate Analyse des Zusammenhangs des Versterbens innerhalb von drei Monaten und mögliche Prädiktoren

Als nächstes wurden mögliche Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse mittels binär-logistischer Regression untersucht. Hierfür wurden die aus Kapitel 3.2.3 identifizierten Variablen mit in Bezug auf den Tod in drei Monaten adjustiert. Zur Beantwortung unserer Hauptfragestellung wurde die Variable SSRI in unser Modell gezwungen. Die Adjustierung erfolgte für die SSRI-Einnahme, Alter, Geschlecht, GFR, NIHSS, Serumglucose, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, koronare Herzkrankheit Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus, TAH-, OAK-Einnahme, diastolischer Blutdruck und OTT sowie Zustand nach Hirninfarkt in der Vergangenheit adjustiert. Die Variable LDL wurde auch hier nicht berücksichtigt, da mehr als 10 % der Daten fehlten. Hierdurch konnte in unserem Modell 1166 Patienten für die multivariate Adjustierung einbezogen werden.

Als unabhängige Prädiktoren für das Versterben innerhalb von drei Monaten konnten nach der multivariaten Regressionsanalyse ein hohes Alter, ein höherer NIHSS, höhere Serumglucose, eine koronare Herzkrankheit und eine vorbestehende Herzinsuffizienz, identifiziert werden. Die SSRI-Einnahme schien kein unabhängiger Prädiktor für das Versterben innerhalb von drei Monaten zu sein (adjustierte OR 2,36 (95 % CI 0,98-5,70) versus unadjustierte OR 2,83 (95 % CI 1,47-5,45)) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: multivariate Regressionsanalyse in Bezug auf Tod innerhalb von drei Monaten

Variable	adjustierte OR	95 % CI	p-Wert
SSRI	2,36	0,98-5,70	0,06
Alter, pro Jahr	1,07	1,05-1,09	<0,01
Geschlecht, weiblich	0,86	0,59-1,28	0,46
GFR, pro ml/min/1,73m ²	0,99	0,98-1,00	0,08
NIHSS, pro Punkt	1,15	1,11-1,78	<0,01
Serumglucose, pro mg/dl	1,01	1,00-1,01	0,01
arterielle Hypertonie	0,98	0,54-1,78	0,96
Vorhofflimmern	0,86	0,58-1,27	0,44
Diabetes mellitus	0,99	0,63-1,58	0,98
Nikotinabusus	1,11	0,63-1,95	0,71
Koronare Herzkrankheit	1,61	1,04-2,48	0,03
Herzinsuffizienz	1,71	1,09-2,69	0,02
Hypercholesterinämie	0,85	0,59-1,23	0,39
früherer Hirninfarkt	1,07	0,72-1,61	0,73
Thrombozytenaggregationshemmer	0,84	0,57-1,26	0,41
Blutdruck diastolisch, pro mmHg	0,99	0,98-1,00	0,23
Onset-to-treatment-time, pro Minute	1,00	1,00-1,01	0,07
Orale Antikoagulation	1,47	0,59-3,64	0,41

Einbezogene Fälle 1166 Patienten Abkürzungen: GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; CI, Konfidenzintervall; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; OR, Odds Ratio; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende monozentrischen Beobachtungsstudie analysierte 1282 Patienten, die aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls eine systemische Thrombolysetherapie mit rt-PA erhielten. Es zeigten sich vier wesentliche Ergebnisse:

- 1) Schlaganfallpatienten mit einer vorbestehenden SSRI-Behandlung hatten im Vergleich zu Patienten ohne SSRI-Behandlung kein erhöhtes Risiko einer Thrombolyse-assoziierten sICB
- 2) Soweit bei einer geringen Fallzahl von 27 beurteilbar, war das Risiko einer sICB in der Subgruppe von Patienten mit einer gleichzeitigen Therapie mit TAH und SSRI nicht erhöht
- 3) Patienten mit SSRI-Einnahme hatten seltener ein gutes funktionelles Outcome nach drei Monaten
- 4) Patienten mit einer SSRI-Einnahme hatten nach drei Monaten eine höhere Mortalität, welche jedoch nach multivariater Analyse nicht statistisch signifikant war.

5.2. Vergleich mit anderen Studien

5.2.1. Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt sind die Eigenschaften des ausgewerteten Thrombolyseregisters gut vergleichbar mit anderen publizierten Registern. Das durchschnittliche Alter lag in unserer Studie bei 73,81 ($\pm 12,94$) Jahren in der Gesamtkohorte. In der multizentrischen Analyse von Scheitz et al., in die unsere Daten einfließen, lag es bei etwa $70 \pm 14,0$ Jahren.⁴⁰ Unsere Patienten waren im Vergleich zu anderen ähnlichen Thrombolysedstudien älter – bei Schellen et al. lag das mediane Alter bei 72 Jahren und bei der Beobachtungsstudie von Strbian et al.⁸⁵ bei 70,5 Jahren. In der gepoolten Analyse der ECASS, NINDS und ATLANTIS-Studie von Hacke et al.²⁶ aus 2004, sowie bei der SITS-MOST Studie⁴⁷ betrug es 68 Jahre. Der Schlaganfallschweregrad in unserer Studie war mit einem NIHSS von Median etwa 9 (± 7) ähnlich zu den Werten der multizentrischen Analyse von Scheitz et al.⁴⁰ Unsere Patienten waren gut 49 % (n=629) weiblich.

Es gibt Studien, welche den Zusammenhang zwischen einer SSRI-Vormedikation und spontane ICB untersuchten. Hier konnte keine signifikante Risikoerhöhung festgestellt werden.^{86, 87} Die Blutungsrate für eine Thrombolyse-assoziierte sICB nach SITS-MOST lag in unserer Studie bei 3,5 %. In anderen Thrombolyseregisterstudien bestehen je nach Blutungsdefinitionen eine Blutungsrate von 2,6-7,3 %.^{23, 28, 40-42, 88-90} Studien, die wie wir die SITS-MOST-Kriterien zur Bewertung einer sICB heranzogen, hatten eine Blutungsrate von 1,7-3,7 %.^{21, 28, 47, 91, 92} In der multizentrischen SITS-MOST Beobachtungsstudie von Wahlgren et al. wurden von 2002 bis 2006 Patienten mit einer intravenösen Thrombolyse aus 14 europäischen Zentren untersucht. Hier wurde eine Blutungsrate ca.2 % nach SITS-MOST nach Thrombolyse zwischen 3-4,5 Stunden bei ischämischem Schlaganfall gefunden.⁹¹ In früheren Studien wurden vor allem Patienten <80 Jahre mit einem 3-Stunden-Zeitfenster eingeschlossen. Trotz der sich wandelnden Zulassungskriterien ist die Blutungsrate insgesamt gut vergleichbar.

5.2.2. Einflussnehmende Faktoren auf den Outcomeparameter: Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nach SITS-MOST

In unserer Studie konnte eine vorbestehende Therapie mit SSRIs bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall nicht als unabhängig prädiktiver Faktor für das Auftreten einer sICB nach SITS-MOST nach systemischer Thrombolyse identifiziert werden. Insgesamt wurden zwei weitere Studien identifiziert, die in ähnlicher Weise den Zusammenhang zwischen einer sICB nach Thrombolyse und SSRI-Einnahme untersucht haben.

Unsere monozentrisch erhobenen Daten flossen in eine multizentrische, multinationale Registerstudie mit insgesamt etwa 6200 Teilnehmern aus sieben Zentren des TRISP-Registers ein. Auch hier wurden Patienten mit und ohne SSRI-Einnahme retrospektiv bezüglich einer Thrombolyse-assoziierten intrazerebralen Blutung nach ECASS verglichen. So wie in unserer monozentrischen Kohorte war der Anteil der Patienten mit SSRI-Einnahme gering und schwankte bei den teilnehmenden Zentren zwischen etwa 4-28 %. Der Anteil der sICB nach ECASS II lag insgesamt bei gut 4 % (n=244). Es bestand unter SSRI-Einnahme kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko einer sICB (adjustierte OR 1,3 (95% CI 0.71-2.40)).⁴⁰ Hierbei ist anzumerken, dass in dieser Analyse eine sICB nach Kriterien der ECASS II-Studie definiert wurde, welche eine eher liberale Definition darstellt. In einer anderen Studie verwendeten

Schellen et al. das Virtual International Stroke Trials Archive, ein Repositorium von abgeschlossenen randomisierten und kontrollierten Schlaganfall-Akutstudien, um den Einfluss einer SSRI-Vormedikation auf die Blutungswahrscheinlichkeit nach Thrombolysetherapie bei einem ischämischen Schlaganfall zu untersuchen. Eine SSRI-Vormedikation lag bei etwa knapp einem Zehntel der etwa 1100 Patienten vor. In der SSRI-Gruppe zeigte sich im Vergleich zu SSRI-naiven Patienten keine erhöhte Rate an sICBs (adjustierte OR 0,55 (95% CI 0,06-4,71)). Die Blutungen wurden nach ECASS II definiert. Darüber hinaus wurde jede parenchymatöse Blutung Grad I und II unabhängig der Verfügbarkeit der NIHSS-Daten als relevante Komplikation betrachtet. Auch für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von frühen extrakranielle Blutungen (z.B. gastrointestinale Blutungen) gab es keinen Anhalt. Keine der beiden Studien nahm eine differenzierte Untersuchung des Einflusses der SSRI-Rezeptoraffinität auf die Risikoerhöhung für eine sICB vor.

Schlaganfallpatienten mit vorbestehender Therapie mit SSRIs wiesen in unserer Studie kein erhöhtes Risiko für eine sICB nach SITS-MOST auf. Unsere Ergebnisse stimmen mit der Studie von Schellen et al.⁹³ und Scheitz et al.⁴⁰ überein, in der ebenfalls keine Assoziation zu einer erhöhten intrakraniellen Blutungsrate bestand. Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Studie in Einklang mit der Literatur.

Nach multivariater Regressionsanalyse konnte in unserer monozentrischen Kohorte gezeigt werden, dass ein höherer NIHSS mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer sICB korreliert. Dies entspricht den Erkenntnissen aus der Literatur.^{48, 94} So wie in unserer Studie besteht in anderen Untersuchungen eine Assoziation zwischen einem hohen NIHSS⁹⁵ und einem hohen Serumglucosewert mit dem Auftreten einer sICB.^{91, 92, 94, 96} Dies könnte daran liegen, dass Patienten mit einem größeren Infarktareal mehr Symptome ausprägen und somit einen höheren NIHSS haben. Es ist bekannt, dass ein größeres Infarktareal das Risiko einer sICB erhöht.⁹⁷

Das relative Risiko für eine spontane ICB bei SSRI-Exposition ist in großen Reviews und populationsbezogenen Kohortenstudien zwar formal leicht erhöht, das absolute Risiko ist jedoch insgesamt gering.^{74, 79, 98} So lag die Risikoerhöhung für eine spontane ICB bei SSRI-Vormedikation in einer Metaanalyse mit 16 Kohorten- und

Fallkontrollstudien von Hackam et al. nach Adjustierung bei einer Rate Ratio (RR) von 1,42, was einer Risikoerhöhung um 1 pro 10.000 Personen/Jahr entsprechen würde.⁷⁴

Aus der Literatur gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine spontane ICB insbesondere durch Kombinationstherapie zwischen SSRIs und OAKs.^{74, 79} Renoux et al. zeigten in einer populationsbasierten Kohortenstudie mit über 1,3 Millionen Patienten mit neu verschriebenen Antidepressiva (darunter ca 57 % mit einer neuen SSRI-Therapie), dass nach Beginn der SSRI-Einnahme das Risiko einer spontanen ICB im Vergleich zu Trizyklischen Antidepressiva erhöht war (RR 1,17 (95 % CI 1,02-1,35)). Dieser Zusammenhang lag insbesondere in den ersten 30 Tagen nach begonnener Medikation vor (RR 1,44 (95 % CI 1,94-1,99)). Bei zusätzlicher OAK ist das Risiko für spontane ICBs erhöht. Zudem zeigten SSRI mit einem hohen Inhibierungsgrad im Vergleich zu denen mit einem niedrigen Inhibierungsgrad ein um 25 % erhöhtes Risiko mit einer absoluten Risikoerhöhung von 9,5 pro 100.000 Personen/Jahr.⁷⁹

In unserer Studie sahen wir bei zwei von drei Patienten mit einer Komedikation mit SSRI und OAK eine Thrombolyse-assoziierte sICB. In der multizentrischen Untersuchung durch Scheitz et al. hatten gut 23% (n=3) der insgesamt 13 Patienten mit einer SSRI und OAK-Therapie eine sICB nach ECASS II (adjustierte OR 7,37 (95 % CI 1,92-28,35) im Vergleich zu Patienten ohne SSRI- und ohne OAK-Einnahme), so dass sich das Signal unserer Kohorte bestätigte.⁴⁰ Allerdings ist die statistische Aussagekraft aufgrund der Fallzahl und Ereigniszahl deutlich limitiert. Sowohl Vitamin-K-Antagonisten als auch SSRIs interagieren mit CYP-Enzymen. Vitamin-K-Antagonisten werden über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert.⁹⁹ SSRIs können die Enzymfunktion inhibieren¹⁰⁰ und könnten den Effekt von Vitamin-K-Antagonisten verstärken. Da in unserer Studie Patienten gemäß der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie nur Patienten mit einem INR <1,7 thrombolysiert wurden, könnte hierdurch eine möglicherweise erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit nicht ausreichend erklärt werden.¹¹ Als Limitation unserer Studie ist anzumerken, dass lediglich erfasst wurde, ob eine Vormedikation mit OAKs dokumentiert ist. Eine Subgruppenanalyse für neue orale Antikoagulantien wäre interessant, aufgrund der genannten Limitation aber nicht zielführend. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass in der klinischen Anwendung der Thrombolyse vorbestehende

Kombinationstherapien mit SSRI und OAK selten sind. Es wären größere Register nötig, um eine mögliche Interaktion zwischen SSRIs und OAKs untersuchen zu können.

Aus der Literatur gibt es ebenfalls Hinweise auf eine Erhöhung der Blutungsrate im oberen Gastrointestinaltrakt durch die Komedikation mit SSRI und NSAID.^{72, 75, 101} Das könnte durch den gastrotoxischen Effekt von NSAIDs erklärt werden. Der Effekt der SSRIs auf die Thrombozytenaggregationshemmung könnte sich überadditiv auf die NSAIDs auswirken. In unserer Kohorte schien eine Komedikation mit SSRI und TAH wie ASS, Clopidogrel oder Ticagrelor das Thrombolyse-assoziierte intrakranielle Blutungsrisiko nicht zu erhöhen. Auch die multizentrische Analyse bestätigte unsere Untersuchung bezüglich der Komedikation mit SSRI und TAH.⁴⁰ Die Studie von Schellen et al. fand unter Therapie mit SSRI und TAH keine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine intrakranielle Blutung nach Thrombolyse.⁹³

5.2.3. Einflussnehmende Faktoren auf den Outcomeparameter: gutes Outcome nach drei Monaten

In unserer Studie war nach der multivariaten Regressionsanalyse die SSRI-Einnahme ein unabhängig negativer Prädiktor für ein günstiges Outcome nach Thrombolyse. Diese Erkenntnis wird durch die multizentrische Studie von Scheitz et al. gestützt.⁴⁰ Bei Schellen et al. zeigten sich allerdings bezüglich des schlechten funktionellen Outcomes (mRS 3-6) nach drei Monaten (adjustierte OR 1,33 (95 % CI 0,72-2,47, $p=0,38$)), sowie der 90-Tagesmortalität zwischen beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.⁹³

Es bestehen in der Literatur auch Hinweise auf eine Verbesserung des Outcomes und der motorischen Rehabilitation, wenn die Patienten nach einem Schlaganfall SSRIs erhielten.^{81, 102} Die von Mortensen et al. veröffentlichte dänische nationale Beobachtungsstudie untersuchte das dänische Stroke Register. Es wurden in diesem Register über 64000 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall identifiziert. Nach Ausschluss von Verstorbenen, Reinfarkten und ICBs innerhalb von 30 Tagen, Patienten ohne dänischen Wohnsitz sowie Exklusion von Patienten mit vorbestehender antidepressiver Medikation, wurden 5800 SSRI-Anwender

eingeschlossen. Diese wurden mittels Propensity-Score gematched. Hier war eine SSRI-Medikation mit signifikant mehr Blutungen und Mortalität sowie einer nicht signifikanten Häufung von spontanen ICBs assoziiert. Die SSRI-Gruppe hatte ein geringeres Risiko für Myokardinfarkte und einen erneuten Schlaganfall.¹⁰³

Eine 2017 veröffentlichte randomisiert kontrollierte Studie mit 144 Patienten untersuchte das funktionelle Outcome bei nicht depressiven Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und anschließender Sekundärtherapie mit Citalopram. Hier wurde eine Verbesserung des NIHSS, insbesondere der sprachlichen und motorischen Funktionen, und des mRS nach drei Monaten durch Citalopram beobachtet.¹⁰⁴ Aus der FLAME-Studie ist bekannt, dass die Einnahme von Fluoxetin nach einem ischämischen Schlaganfall das Rehabilitationspotential verbesserte. Es wird ein neuromodulatorischer Effekt vermutet, der einen positiven Einfluss auf das Wiedererlangen verloren gegangener Hirnfunktionen haben kann. Die Patienten, die nach dem Schlaganfall Fluoxetin erhielten, entwickelten zudem im Verlauf seltener Depressionen. Auch das könnte die Verbesserung der motorischen Funktion nach der Functional Mobility Scale und des funktionellen Outcomes nach mRS, erklären.⁸¹

Eine Metaanalyse der neueren und größeren multinationalen, randomisiert kontrollierten und doppelblinden EFFECTS-, AFFINITY- und FOCUS-Studien fand keine funktionelle Verbesserung nach sechs Monaten Fluoxetineinnahme nach einem Schlaganfall.¹⁰⁵ In allen drei Studien fiel eine erhöhte Frakturrate unter SSRI-Therapie auf. Die Gruppe mit Fluoxetineinnahme hatte jedoch signifikant seltener Depressionen nach sechs Monaten.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Insgesamt wurde in unserer Studie die SSRI-Einnahme in der Vormedikation als unabhängiger Prädiktor für ein ungünstiges Outcome identifiziert. In unserer Kohorte war der Anteil an Patienten mit SSRI-Einnahme gering. Eine vorbestehende SSRI-Behandlung war mit einem höheren Alter, dem weiblichen Geschlecht und einer TAH-Vormedikation verbunden. Zudem hatten die Patienten häufiger einen früheren Schlaganfall in der Vergangenheit erlitten. So kann vermutet werden, dass eine SSRI-Vormedikation ein Surrogatmarker für eine Multimorbidität und eine vorbestehende Depression stehen könnte. Diese Faktoren könnten zu einem schlechteren Outcome führen.

In der univariaten Analyse war überraschenderweise sowohl ein höheres LDL als auch eine Hypercholesterinämie mit einem guten Outcome assoziiert. Auch nach der multivariaten Modellierung blieb die Hypercholesterinämie eine signifikante Einflussgröße. Statine werden bereits zur Sekundärprophylaxe durch einen plaquestabilisierenden Effekt bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt. Studien vermuten einen positiven Einfluss auf das Outcome nach Lysetherapie. Dieser Zusammenhang war statistisch jedoch nicht signifikant.^{88, 109} Es wurde auch gezeigt, dass eine gute Adhärenz bezüglich einer Statineinnahme und frühe Statintherapie nach einem ischämischen Schlaganfall das klinische Outcome verbessern.^{110, 111} In einer Metaanalyse wurde das 90-Tages-Outcome bei etwa 700 Fällen mit und 1800 Fällen ohne Statinvormedikation mit ICB verglichen. Auch hier wurde ein verbessertes klinisches Outcome in der Statingruppe festgestellt.¹¹² Zudem wird angenommen, dass Statine die Thrombozytenaggregation hemmen¹¹³ und auch einen antikoagulatorischen Effekt¹¹⁴ besitzen. Es gibt Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für sICBs unter Statintherapie nach Thrombolyse besteht.¹¹⁵ Andere fanden eine Reduktion des sICB-Risikos¹¹⁶ oder zumindest kein erhöhtes Risiko.^{117, 118} Dass eine Hypercholesterinämie und ein hohes LDL an sich zu einem besseren Outcome führen, sollte daher kritisch betrachtet werden. Der positive Effekt könnte durch die notwendige Statintherapie erklärt werden. In unserer Kohorte fanden wir jedoch keinen signifikanten Einfluss der Statintherapie auf das gute Outcome und die Mortalität nach drei Monaten.

In der univariaten Analyse bestand außerdem ein signifikant positiver Einfluss eines Nikotinabusus auf das Drei-Monats-Outcome. Zudem schien ein Nikotinabusus einen protektiven Effekt auf den Endparameter Tod in drei Monaten zu haben. Dieser konnte nach Adjustierung nicht bestätigt werden. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur bekannt und wird auch als „smoking paradox“ bezeichnet. Es gibt sowohl Studien die einen positiven als auch einen negativen Effekt belegten.¹¹⁹⁻¹²¹ Im Jahr 2020 wurde eine Kohortenstudie mit 80.000 Schlaganfallpatienten veröffentlicht, in der Raucher eine bessere Drei-Monats-mRS aufwiesen. Jedoch hatten Raucher früher einen Schlaganfall und litten länger an den Einschränkungen.¹²²

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwar eine positive Assoziation zwischen Nikotinabusus und einem guten Outcome nach Thrombolyse beobachtet wurde, aber insgesamt bei Rauchern initial ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht. Patienten mit

Nikotinabusus erleiden früher einen Schlaganfall und haben möglicherweise deshalb zunächst ein besseres Outcome. Sie leiden jedoch länger an den Folgen des Schlaganfalls oder an einem erneuten Schlaganfall, sodass sich sagen lässt, dass insgesamt die Risiken des Rauchens gegenüber einem vermeintlichen Nutzen größer sind.

5.2.4. Einflussnehmende Faktoren auf den Outcomeparameter: Tod in drei Monaten

Die Mortalität nach drei Monaten lag in unserer Studie insgesamt bei 18 % wovon ein Teil der Patienten während des stationären Aufenthaltes verstarb. Auch andere große Studien haben nach Thrombolyse eine ähnliche Mortalitätsrate nach drei Monaten.²³ In einem 2014 veröffentlichten Review, in dem 26 Studien bezüglich der Sicherheit und des Outcomes nach Thrombolysetherapie bei einem ischämischen Schlaganfall untersucht wurden, lag die Mortalität in der Thrombolysegruppe bei etwa 13 % (versus 17 % in der Kontrollgruppe). Es sollte beachtet werden, dass in diesen Studien die Mortalität nach bis zu sechs Monaten berücksichtigt wurde. Außerdem wurde nicht nur rt-PA sondern auch Urokinase, Streptokinase und Desmoteplase zur Lyse verwendet.¹²³ Die IST-3-Studie, welche die Sicherheit der Thrombolyse innerhalb von sechs Stunden untersuchte, fand sowohl in der rt-PA- als auch in der Kontrollgruppe nach sechs Monaten eine Mortalitätsrate von 27 %.²⁹ Die randomisiert Placebo-kontrollierte FLAME-Studie, welche den Einfluss von SSRI auf die Verbesserung der motorischen Funktion nach einem Schlaganfall mit Thrombolyse untersuchte, zeigte nach drei Monaten eine Gesamtmortalität von 3,4 % mit je zwei Verstorbenen in der SSRI- Vormedikations- und in der SSRI-naiven Gruppe.⁸¹ Bei Schellen et al. betrug die Gesamtmortalität nach drei Monaten von etwa 20 %, ohne einen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen (SSRI-naive Gruppe etwa 21 % (n=203) versus SSRI-Vormedikation etwa 12 % (n=16), adjustierte OR 0,84 (95 % CI 0,39-1,80, p=0,65)).⁹³

Die Herzinsuffizienz stellt außerdem einen unabhängigen Prädiktor für Tod in drei Monaten dar und ist negativ zu einem guten Drei-Monats-Outcome assoziiert. Auch Zhao et al. fand einen Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden Herzinsuffizienz und einem schlechteren Outcome nach Thrombolyse bei Patienten mit Vorhofflimmern.¹²⁴ Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Schlaganfallpatienten

haben oft ähnliche Vorerkrankungen wie Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie oder Vorhofflimmern, die zu einem erneuten Schlaganfall und zu einer höheren Mortalität beitragen können.^{125, 126} Die TOAST-Klassifikation beinhaltet unter anderem die kardiale Embolie, z.B. durch Vorhofflimmern, als Schlaganfallursache. Die Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Ejektionsfraktion, beispielsweise durch eine kardiale Ischämie oder eine Tachy- oder Bradyarrhythmia absoluta, kann zudem zusätzlich zu einer zerebralen Hypoperfusion führen. Bekannt ist, dass kardioembolische Hirninfarkte mit einer höheren Mortalität und einem schlechteren Outcome assoziiert sind.¹²⁷ In unserer Analyse war univariat eine kardioembolische Genese häufiger mit einem ungünstigen Outcome assoziiert. Eine Adjustierung für TOAST wurde nicht vorgenommen, jedoch für die Variable Vorhofflimmern, da sie die häufigste Ursache für einen kardioembolischen Hirninfarkt ist. Die multivariate Analyse fand keine signifikante Assoziation zwischen einem Vorhofflimmern und dem guten Outcome und stellte in unserer Kohorte damit keinen unabhängigen Prädiktor dar.

Als weiterer unabhängiger Prädiktor für den Endpunkt Tod innerhalb von drei Monaten stellte sich in unserer Analyse ein hoher NIHSS bei Aufnahme heraus. Ein erhöhter Schlaganfallsschweregrad war zudem negativ mit einem guten Outcome assoziiert. Dieser Zusammenhang wird in anderen Studien bestätigt.^{124, 128, 129} Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Patienten mit einem größeren Infarktareal und höheren Einblutungsrisiko dadurch funktionell stärker eingeschränkt werden und versterben.

Nach der multivariaten Adjustierung blieb außerdem das höhere Alter mit einem erhöhten Risiko für Tod in drei Monaten assoziiert. Aus der Literatur war bekannt, dass höheres Alter ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nach einem ischämischen Schlaganfall mit Thrombolyse darstellt.^{128, 130} Engelter et al. untersuchten in einem Review die Sicherheit der Thrombolyse innerhalb von 3 Stunden bei Patienten über 80 Jahren. Auch hier konnte in der Gruppe der älteren Patienten eine höhere Mortalitätsrate und ein schlechteres funktionelles Outcome bestätigt werden, wenngleich die Blutungsrate nicht erhöht zu sein scheint.¹³¹ Andererseits wurde in großen randomisierten multizentrischen Studien nachgewiesen, dass die Thrombolyse auch bei Patienten über 80 Jahren sicher ist. Ein schlechteres Outcome nach Thrombolyse wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Thrombolyse nicht beobachtet.^{28, 29, 36-38}

Eine vorbestehende SSRI-Medikation hatte in unserer Studie, und in der Studie von Schellen et al. keinen Einfluss auf den Tod innerhalb von drei Monaten nach Thrombolysetherapie. Insgesamt waren die SSRI-Einnahme (n=40) und der Endpunkt Tod innerhalb von drei Monaten (n=232) sehr selten, sodass in der multivariaten Regressionsanalyse die SSRI-Einnahme bezüglich des Endpunktes Tod in drei Monaten knapp ihre Signifikanz verfehlte (adjustierte OR 2,36 (95 %CI 0,98-5,7)).

5.3. Stärken und Limitationen

In unserer Analyse war die Studienpopulation hinsichtlich der durchgeführten Therapie homogen, da nur Patienten mit einer OTT von 4,5 Stunden mit einer intravenösen, systemischen Thrombolyse mit rt-PA eingeschlossen wurden. Erhielten die Patienten lediglich eine mechanische Rekanalisation oder eine intraarterielle Thrombolyse, wurden diese nicht berücksichtigt, da der primäre Endpunkt der Studie, das Auftreten einer sICB, für die systemische rt-PA-Gabe relevant ist. Daher ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Thrombolyse bei unbekanntem Zeitfenster oder Thrombektomie offen. Außerdem wurden nur Patienten mit einem nachgewiesenen Schlaganfall eingeschlossen, da sICBs bei solchen „*stroke mimics*“ sehr selten sind.¹³³ Andere Ursachen für die klinische Symptomatik wurden ausgeschlossen, sodass die Ursache eindeutig ein ischämischer Schlaganfall war.

Als Stärke ist zu werten, dass wir unsere Daten einerseits aus dem Krankenhausinformationssystem aber andererseits auch als den archivierten Akten bezogen, um eine möglichst vollständige Datenbank zu erhalten. Konnten Patienten oder Angehörige nach drei Monaten telefonisch oder postalisch nicht erreicht werden, wurde zudem das Einwohnermeldeamt zum Versterben der Patienten befragt. So konnte der Anteil der Patienten mit fehlenden Informationen zum Ausmaß von Einschränkungen im Alltag auf unter 5 % gesenkt werden.

Wir verwendeten in unserer Studie die Einteilung nach SITS-MOST, welche durch eine PH II mit einer klinischen Verschlechterung um NIHSS ≥ 4 definiert wird. Wie in Abschnitt 1.5.2 dargestellt, existieren verschiedene Definitionen einer sICB, die in verschiedenen Thrombolyse-Zulassungsstudien Verwendung fanden. Die in unserer Studie verwendete Definition ist die restriktivste. Möglicherweise hätte eine andere Einteilung größere Unterschiede festgestellt. Allerdings wurden weiter gefasste Definitionen, wie z.B. die nach ECASS II, kritisiert, da umschriebene, nicht raumfordernde Einblutungen im Sinne einer hämorrhagischen Infarzierung als Epiphänomen einer Rekanalisation möglich sind.¹³⁴ Diese Einblutungen im Sinne einer HI I-II könnten als Zeichen einer erfolgreichen Rekanalisation bestehen, welche mit einem reduzierten Infarkt volumen und einem besseren klinischen Outcome verbunden ist.¹³⁵ Jedoch fanden auch die Analysen, die die ECASS II-Kriterien verwendeten, keine signifikante Assoziation zwischen einer SSRI-Einnahme und einer erhöhten Blutungsrate.^{40, 93}

Eine wesentliche Limitation unserer Analyse ist die begrenzte Ereigniszahl von sICBs, aber auch die begrenzte Anzahl von Patienten mit SSRI-Einnahme. Dies limitiert die statistische Aussagekraft und Möglichkeit, für Störgrößen zu korrigieren. Insbesondere die Subgruppenanalyse in Bezug auf das Risiko einer sICB unter kombinierter Einnahme von SSRI und TAH (n= 29) bzw. SSRI und OAK (n=3) sind mit Vorsicht zu betrachten, da hier nur sehr kleine Fallzahlen vorlagen. Eine differenzierte Analyse bezüglich der SSRI-Rezeptoraffinität und eine Risikoerhöhung für eine sICB war nicht möglich. Auch die Analyse einer Kombinationstherapie mit OAKs aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=3) war nicht aussagekräftig. Bezüglich der Vormedikation muss erwähnt werden, dass vor allem erfasst wurde, ob Patienten eine TAH, also z.B. ASS, Clopidogrel oder Ticagrelor, erhielten. Insgesamt wurde am häufigsten ASS verwendet. Es wurde nicht erhoben, ob Patienten NSAID wie Ibuprofen oder Coxibe erhielten, die ebenfalls einen Effekt auf die Thrombozytenaggregationshemmung haben.

Es bestehen sehr strenge Zulassungskriterien für die Thrombolysetherapie. Bekannt ist ein negativer Zusammenhang zwischen einer längeren Dauer von Symptombeginn bis zum Therapiebeginn und einem guten Drei-Monats-Outcome.¹³⁶ Bei einer Thrombolyse innerhalb von 4,5 Stunden kann von einem positiven Risiko-Nutzen-Profil ausgegangen werden.^{20, 21, 85} Daher haben wir in unserer Studie nur Patienten mit einem OTT <4,5 Stunden eingeschlossen. Es bestehen jedoch in Studien Hinweise, dass auch Patienten mit einem unbekanntem Symptombeginn und einem Mismatch zwischen der DWI- und FLAIR-Gewichtung im MRT von einer Lyse profitieren.³⁰ Diese Patienten wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt und können in weiterführenden Studien untersucht werden. Es gibt Ansätze, den zeitlichen Rahmen für eine Thrombolyse mit Hilfe einer MRT-gestützten Indikationsstellung zu erweitern.

Als weitere Limitation ist zu nennen, dass wir lediglich Patienten mit und ohne SSRI-Einnahme nach Thrombolysetherapie untersuchten. Eine Kontrollgruppe mit SSRI-Patienten ohne Thrombolysetherapie wurde in unserer Analyse nicht berücksichtigt, sodass wir keine Aussage zur Wirksamkeit der Thrombolyse bei SSRI-Patienten treffen können. Trotz größter Bemühungen, die Datenbank über verschiedene Wege

möglichst zu vervollständigen, handelt es sich insgesamt um eine monozentrisch retrospektive Studie. Bestimmte Daten können später nicht mehr sicher nachvollzogen werden, wenn sie während des stationären Aufenthaltes nicht erfasst wurden. Es ist denkbar, dass ältere Patienten mit einem höheren NIHSS und einem schlechteren Outcome seltener zum Nikotinabusus befragt werden konnten, sodass diese Variable vor allem für Patienten mit einem leichteren Schlaganfall vorliegt. Zudem wurde nicht erfasst, ob Patienten in der Vergangenheit einen Nikotinabusus hatten und seit wann eine Abstinenz besteht. Bezüglich der SSRI-Vormedikation wurde z.B. nicht erfragt, seit wann die Einnahme besteht und ob die Einnahme regelmäßig erfolgte. Vergleichsweise wenig hatten Patienten eine dokumentierte SSRI-Einnahme (n=49), sodass die Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist. Der Vergleich der SSRI- und Kontrollgruppe basierte lediglich auf einer anamnestischen Angabe bzw. dokumentierten Medikamentenplänen. Da jedoch keine Wirkspiegelbestimmung vorgenommen wurde, bleibt eine Restunsicherheit, ob die SSRI auch tatsächlich eingenommen wurden.

Der LDL-Wert war eine Variable, die in mehr als zehn Prozent der Fälle fehlte. Dies könnte daran liegen, dass dieser Wert nicht in der initialen Notfallblutentnahme enthalten ist, sondern erst am Folgetag bestimmt wird. So könnte es sein, dass Patienten mit einem schweren Schlaganfall, die möglicherweise schon verstorben waren keine LDL-Bestimmung erhielten.

Die Studienpopulation bestand zum größten Teil aus Patienten kaukasischer Ethnizität. Um eine allgemeine Aussage treffen zu können, sollte die Fragestellung in einer multizentrischen Studie mit Patienten aus verschiedenen Ethnizitäten bearbeitet werden. Die verwendete Thrombolyse-Datenbank wurde über mehrere Jahre mit wechselnden Bearbeitern geführt. Trotz ausführlicher Einarbeitung und einer standardisierten Schulung zur Erhebung des mRS können interindividuelle Unterschiede in der Erhebung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

5.4. Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine vorbestehende SSRI-Therapie bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall insgesamt selten ist. Eine Thrombolysetherapie scheint bei Patienten mit vorbestehender SSRI-Behandlung sicher zu sein. Eine statistisch signifikant erhöhte Rate Thrombolyse-assoziiertes sICBs unter SSRI-Therapie konnte nicht festgestellt werden. Dies war auch nicht bei einer Komedikation

von SSRI mit TAH der Fall. Aufgrund der geringen Fallzahl von drei Patienten mit SSRI- und OAK-Einnahme, konnte keine Aussage bezüglich einer möglichen erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit getroffen werden. In Anbetracht der Seltenheit scheint die klinische Relevanz jedoch begrenzt zu sein. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Schlaganfallpatienten mit SSRI-Medikation seltener ein gutes funktionelles Outcome nach Thrombolysetherapie haben. Insgesamt könnte die SSRI-Vormedikation einen Marker für eine vorbestehende Multimorbidität darstellen, welche ein schlechtes Outcome begünstigt. Diese Patientengruppe sollte daher möglichst eine intensive bedarfsgerechte neurologische Frührehabilitation erhalten.

6. Literaturverzeichnis

1. Hankey GJ. Stroke. *Lancet* 2017; 389: 641-654. 2016/09/18. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen, <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017> (2016, accessed 23.05. 2019).
3. European Registers of Stroke I, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M and Wolfe CD. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557-1563. 2009/03/28. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.535088.
4. Reeves RR, Wise PM and Cox SK. SSRIs & the risk of abnormal bleeding. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2007; 45: 15-21.
5. Poeck K and Hacke W. *Neurologie* 2016.
6. Adams HP, Jr., Woolson RF, Biller J and Clarke W. Studies of Org 10172 in patients with acute ischemic stroke. TOAST Study Group. *Haemostasis* 1992; 22: 99-103.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL and Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41. 1993/01/01.
8. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B and Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735-2740. 2001/12/12. DOI: 10.1161/hs1201.100209.
9. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439-458. 2019/03/16. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
10. 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 DV, Tirschwell DL and American Heart Association Stroke C. 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: e46-e110. 2018/01/26. DOI: 10.1161/STR.000000000000158.

11. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie
- Ergänzung 2015, <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall> (2016, accessed 23.05.2019 2019).
12. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W and Veltkamp R. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009; 40: 3547-3551. 2009/08/22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.562769.
13. Boehme AK, Esenwa C and Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017; 120: 472-495. 2017/02/06. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
14. Elkind MS and Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin Neurol* 1998; 18: 429-440. 1999/02/05. DOI: 10.1055/s-2008-1040896.
15. Kolominsky-Rabas PL and Heuschmann PU. [Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70: 657-662. 2002/12/03. DOI: 10.1055/s-2002-35857.
16. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, Wright C, Giardina EG, DiTullio MR, Homma S and Paik MC. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30-35. 2007/12/08. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.496588.
17. Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T and Shimamoto T. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007; 38: 1744-1751. 2007/04/14. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.469072.
18. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanan F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S and investigators I. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761-775. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.

19. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D and Investigators E. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329. 2008/09/26. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
20. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR and investigators S. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309. 2008/09/16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61339-2.
21. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P and investigators S. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010; 9: 866-874. 2010/07/30. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
22. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA, Extend E and Investigators E. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019 2019/05/28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
23. National Institute of Neurological D and Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587. 1995/12/14. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401.
24. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH and et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025. 1995/10/04.
25. Clark WM, Albers GW, Madden KP and Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000; 31: 811-816. 2001/02/07. DOI: 10.1161/01.str.31.4.811.

26. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S, Investigators AT, Investigators ET and Investigators Nr-PSG. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774. 2004/03/16. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
27. 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, Ecass AN, Group Er-PS, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C and Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695-1703. 2010/05/18. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
28. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W and Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative G. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-1935. 2014/08/12. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
29. I. S. T. collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ and Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-2363. 2012/05/29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
30. 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, Gunther M, Guibernau J, Hausler 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 and Investigators W-U. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379: 611-622. 2018/05/17. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355.

31. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W and Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9: 627-632. 2014/06/04. DOI: 10.1111/ijss.12295.

32. Steiner T, Bohm M, Dichgans M, Diener HC, Eil C, Endres M, Epple C, Grond M, Laufs U, Nickenig G, Riess H, Rother J, Schellinger PD, Spannagl M and Veltkamp R. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399-412. 2013/05/15. DOI: 10.1007/s00392-013-0560-7.

33. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, Baxter B, Gupta R, Lopes D, Jansen O, Smith W, Gress D, Hetts S, Lewis RJ, Shields R, Berry SM, Graves TL, Malisch T, Rai A, Sheth KN, Liebeskind DS and Nogueira RG. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017; 12: 641-652. 2017/06/02. DOI: 10.1177/1747493017710341.

34. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE, American Heart Association Stroke C, Council on E and Prevention. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: 581-641. 2015/12/24. DOI: 10.1161/STR.0000000000000086.

35. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Fonarow GC and Peterson ED. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. *Circulation* 2017; 135: 1024-1035. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940.

36. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N and Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke I. Safety of intravenous

thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013; 74: 266-274. 2013/06/08. DOI: 10.1002/ana.23924.

37. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR and Collaborators V. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010; 41: 2840-2848. 2010/10/30. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.586206.

38. Toni D, Lorenzano S, Agnelli G, Guidetti D, Orlandi G, Semplicini A, Toso V, Caso V, Malferrari G, Fanucchi S, Bartolomei L and Prencipe M. Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 129-135. 2007/12/13. DOI: 10.1159/000112323.

39. 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, Investigators E and the EI. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795-1803. 2019/05/09. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046.

40. Scheitz JF, Turc G, Kujala L, Polymeris AA, Heldner MR, Zonneveld TP, Erdur H, Curtze S, Traenka C, Breniere C, Wiest R, Rocco A, Sibolt G, Gensicke H, Endres M, Martinez-Majander N, Bejot Y, Nederkoorn PJ, Oppenheim C, Arnold M, Engelter ST, Strbian D and Nolte CH. Intracerebral Hemorrhage and Outcome After Thrombolysis in Stroke Patients Using Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors. *Stroke* 2017. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018377.

41. Modrego PJ. The Risk of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Thrombolysis for Acute Stroke: Current Concepts and Perspectives. *Ann Indian Acad Neurol* 2019; 22: 336-340. 2019/07/31. DOI: 10.4103/aian.AIAN_323_18.

42. Strbian D, Michel P, Seiffge DJ, Saver JL, Numminen H, Meretoja A, Murao K, Weder B, Forss N, Parkkila AK, Eskandari A, Cordonnier C, Davis SM, Engelter ST and Tatlisumak T. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores. *Stroke* 2014; 45: 752-758. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003806.

43. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS

and Willey JZ. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1451-1457. 2015/10/27. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2371.

44. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL and Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-2372. 2012/05/29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.

45. 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 and Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245-1251. 1998/10/27.

46. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, San Roman L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W and Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke* 2015; 46: 2981-2986. 2015/09/04. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010049.

47. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G and investigators S-M. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282. 2007/01/30. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4.

48. 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 and Tatlisumak T. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol* 2012; 71: 634-641. DOI: 10.1002/ana.23546.

49. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N and Investigators S. 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: 1524-1531. 2012/03/24. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.644815.

50. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM and Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 331-333. 2008/11/06. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012.
51. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, Searls D and Selim M. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 2008; 71: 1417-1423. 2008/10/29. DOI: 10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd.
52. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, Peterson ED, Hernandez AF, Fonarow GC, Schwamm LH and Smith EE. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012; 43: 2293-2299. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.660415.
53. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B and Johnston SC. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology* 2013; 80: 21-28. 2012/11/24. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ace.
54. Ntaios G, Papavasileiou V, Michel P, Tatlisumak T and Strbian D. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: a glimpse into the crystal ball? *Stroke* 2015; 46: 899-908. 2015/02/07. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.003665.
55. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C and Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 435-442. DOI: 10.1067/mcp.2000.110456.
56. Hoeksema T, Goekoop JG and Van Kempen GM. Effects of fluvoxamine on whole-blood serotonin and platelet number. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 75-76.
57. Kremer HP, Goekoop JG and Van Kempen GM. Clinical use of the determination of serotonin in whole blood. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 83-87.
58. Baker GB, Fang J, Sinha S and Coutts RT. Metabolic drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 325-333. 1998/05/14. DOI: 10.1016/s0149-7634(97)00018-3.
59. Bottlender R, Dobmeier P and Moller HJ. [The effect of selective serotonin-reuptake inhibitors in blood coagulation]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66: 32-35. DOI: 10.1055/s-2007-995236.

60. Waldmeier PC. Amine oxidases and their endogenous substrates (with special reference to monoamine oxidase and the brain). *J Neural Transm Suppl* 1987; 23: 55-72. 1987/01/01. DOI: 10.1007/978-3-7091-8901-6_4.
61. Li N, Wallen NH, Ladjevardi M and Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 517-523.
62. George JN and Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991; 324: 27-39. 1991/01/03. DOI: 10.1056/NEJM199101033240106.
63. Halperin D and Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 47-59.
64. Przyklenk K, Frelinger AL, 3rd, Linden MD, Whittaker P, Li Y, Barnard MR, Adams J, Morgan M, Al-Shamma H and Michelson AD. Targeted inhibition of the serotonin 5HT_{2A} receptor improves coronary patency in an in vivo model of recurrent thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 331-340. 2009/11/20. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03693.x.
65. Torr S, Noble MI and Folts JD. Inhibition of acute platelet thrombosis formation in stenosed canine coronary arteries by specific serotonin 5HT₂ receptor antagonist ritanserin. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 465-470. 1990/06/01. DOI: 10.1093/cvr/24.6.465.
66. Urano T, Malyszko J, Takada Y and Takada A. Close relationships between serotonergic and fibrinolytic systems revealed by a monoamine oxidase inhibitor treatment in rats. *Haemostasis* 1995; 25: 277-282.
67. Weinrieb R, Auriacombe M, KG L and al e. selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding *Exert Opin Drug Saf* 2005; 4: 337-344.
68. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 2006; 119: 113-116. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.044.
69. Dalton SO, Sorensen HT and Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs* 2006; 20: 143-151.
70. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, Crowell MD, Keshavarzian A and Jones MP. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 937-944. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02859.x.

71. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen HT and Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59-64.
72. de Abajo FJ, Rodriguez LA and Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106-1109.
73. Layton D, Clark DW, Pearce GL and Shakir SA. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 167-176.
74. Hackam DG and Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012; 79: 1862-1865. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f848.
75. de Abajo FJ, Montero D, Rodriguez LA and Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 304-310. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_303.x.
76. Strubel T, Birkhofer A, Mossmer G and Forstl H. [SSRI - treatment and bleeding. What risks do we take?]. *Nervenarzt* 2010; 81: 549-555. DOI: 10.1007/s00115-009-2824-z.
77. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG and Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2367-2370. DOI: 10.1001/archinte.164.21.2367.
78. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS and Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323: 655-658.
79. Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S and Boivin JF. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *JAMA Neurol* 2017; 74: 173-180. 2016/12/06. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4529.
80. Mortensen JK, Larsson H, Johnsen SP and Andersen G. Impact of prestroke selective serotonin reuptake inhibitor treatment on stroke severity and mortality. *Stroke* 2014; 45: 2121-2123. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005302.
81. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C and

- Loubinoux I. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 123-130. 2011/01/11. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8.
82. Mead GE, Legg L, Tilney R, Hsieh CF, Wu S, Lundstrom E, Rudberg AS, Kutlubayev M, Dennis MS, Soleimani B, Barugh A, Hackett ML and Hankey GJ. Fluoxetine for stroke recovery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2019: 1747493019879655. 2019/10/18. DOI: 10.1177/1747493019879655.
83. Laporte S, Chapelle C, Caillet P, Beyens MN, Bellet F, Delavenne X, Mismetti P and Bertoletti L. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2017; 118: 19-32. 2016/08/16. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.08.017.
84. Scheitz JF, Gensicke H, Zinkstok SM, Curtze S, Arnold M, Hametner C, Pezzini A, Turc G, Zini A, Padjen V, Wegener S, Nordanstig A, Kellert L, Kagi G, Bejot Y, Michel P, Leys D, Nolte CH, Nederkoorn PJ, Engelter ST and collaboration T. Cohort profile: Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients (TRISP): a multicentre research collaboration. *BMJ Open* 2018; 8: e023265. 2018/09/19. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023265.
85. Strbian D, Soenne L, Sairanen T, Happola O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T, Kaste M and Helsinki Stroke Thrombolysis Registry G. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke* 2010; 41: 712-716. 2010/02/20. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.571976.
86. de Abajo FJ, Jick H, Derby L, Jick S and Schmitz S. Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 43-47.
87. Douglas I, Smeeth L and Irvine D. The use of antidepressants and the risk of haemorrhagic stroke: a nested case control study. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 116-120. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03797.x.
88. Scheitz JF, Maclsaac RL, Abdul-Rahim AH, Siegerink B, Bath PM, Endres M, Lees KR, Nolte CH and collaboration V. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology* 2016; 86: 1590-1596. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002606.
89. Asuzu D, Nystrom K, Amin H, Schindler J, Wira C, Greer D, Chi NF, Halliday J and Sheth KN. Modest association between the discharge modified Rankin Scale score and symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *J*

Stroke Cerebrovasc Dis 2015; 24: 548-553. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.034.

90. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A and Heiss WD. The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 56-65. 2007/05/24. DOI: 10.1159/000103117.

91. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, Erila T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kohrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G and Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke MSI. 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: 3316-3322. 2008/10/18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510768.

92. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Olivot JM, Parsons M, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Del Zoppo GJ, Sandercock P, Hacke W, Baigent C and Stroke Thrombolysis Trialists C. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 925-933. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X.

93. Schellen C, Ferrari J, Lang W, Sykora M and Collaborators V. Effects of SSRI exposure on hemorrhagic complications and outcome following thrombolysis in ischemic stroke. *Int J Stroke* 2018; 13: 511-517. 2017/11/15. DOI: 10.1177/1747493017743055.

94. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW and Investigators D. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007; 38: 2275-2278. 2007/06/16. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.480475.

95. Lokeskrawee T, Muengtaweepongsa S, Patumanond J, Tiamkao S, Thamangraksat T, Phankhian P, Pleumpanupat P, Sribussara P, Kitjavijit T, Supap A, Rattanaphibool W and Prisiri J. Prediction of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: The Symptomatic

Intracranial Hemorrhage Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 2622-2629. 2017/08/23. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.030.

96. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P and Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012; 43: 2904-2909. 2012/09/22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665331.

97. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, Rovira A, Liebeskind DS, Gass A, Rosso C, Derex L, Kim JS, Neumann-Haefelin T and Investigators MRSSG. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63: 52-60. 2007/09/21. DOI: 10.1002/ana.21222.

98. Douros A, Ades M and Renoux C. Risk of Intracranial Hemorrhage Associated with the Use of Antidepressants Inhibiting Serotonin Reuptake: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2018; 32: 321-334. 2018/03/15. DOI: 10.1007/s40263-018-0507-7.

99. Freissmuth M, Offermanns S and Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 2016.

100. Lane RM. Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 Suppl 5: 31-61. 1996/12/01. DOI: 10.1097/00004850-199612005-00005.

101. Wang YP, Chen YT, Tsai CF, Li SY, Luo JC, Wang SJ, Tang CH, Liu CJ, Lin HC, Lee FY, Chang FY and Lu CL. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 54-61. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12111467.

102. Siepmann T, Kepplinger J, Zerna C, Schatz U, Penzlin AI, Pallesen LP, Illigens BM, Weidner K, Reichmann H, Puetz V, Bodechtel U and Barlinn K. The Effects of Pretreatment versus De Novo Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Short-term Outcome after Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1886-1892. 2015/06/24. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.033.

103. Mortensen JK, Larsson H, Johnsen SP and Andersen G. Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2013; 44: 420-426. 2013/01/12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.674242.

104. Savadi Oskouie D, Sharifipour E, Sadeghi Bazargani H, Hashemilar M, Nikanfar M, Ghazanfari Amlashi S, Abbaszade Z, Sadeghihokmabadi E, Rikhtegar R and

Golzari SEJ. Efficacy of Citalopram on Acute Ischemic Stroke Outcome: A Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; 31: 638-647. 2017/04/30. DOI: 10.1177/1545968317704902.

105. Mead GE, Graham C, Billot L, Nasman P, Lundstrom E, Lewis S, Hankey GJ, Hackett ML, Forbes J, Dennis M, Focus A and trialists E. Update to the FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: statistical analysis plan for the trials and for the individual patient data meta-analysis. *Trials* 2020; 21: 971. 2020/11/27. DOI: 10.1186/s13063-020-04875-1.

106. Collaboration FT. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 265-274. 2018/12/12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X.

107. Lundstrom E, Isaksson E, Nasman P, Wester P, Martensson B, Norrving B, Wallen H, Borg J, Dennis M, Mead G, Hankey GJ, Hackett ML, Sunnerhagen KS and Collaboration ET. Update on the EFFECTS study of fluoxetine for stroke recovery: a randomised controlled trial in Sweden. *Trials* 2020; 21: 233. 2020/03/01. DOI: 10.1186/s13063-020-4124-7.

108. Collaboration AT. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 651-660. 2020/07/24. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30207-6.

109. Scheitz JF, Seiffge DJ, Tutuncu S, Gensicke H, Audebert HJ, Bonati LH, Fiebach JB, Tranka C, Lyrer PA, Endres M, Engelter ST and Nolte CH. Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 509-514. 2013/12/26. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002751.

110. Geng J, Song Y, Mu Z, Xu Q, Shi G, Sun Y, Chen Y, Lin Y, Pan Y, Yu L, Yang GY and Li Y. Early Use of Statin in Patients Treated with Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *Acta Neurochir Suppl* 2016; 121: 269-275. 2015/10/16. DOI: 10.1007/978-3-319-18497-5_47.

111. Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH and Li YH. Statin Adherence After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Is Associated With Clinical Outcome. *Circ J* 2016; 80: 731-737. 2016/01/09. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0753.

112. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Viswanathan A, Rost NS, Smith EE, Goldstein JN, Greenberg SM and Rosand J. Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage: case-control study and meta-

- analysis. *Neurology* 2011; 76: 1581-1588. 2011/04/01. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182194be9.
113. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Bohm M, Dirnagl U and Endres M. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31: 2442-2449. 2000/10/07. DOI: 10.1161/01.str.31.10.2442.
114. Liu XS, Zhang ZG, Zhang L, Morris DC, Kapke A, Lu M and Chopp M. Atorvastatin downregulates tissue plasminogen activator-aggravated genes mediating coagulation and vascular permeability in single cerebral endothelial cells captured by laser microdissection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 787-796. 2005/09/24. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600227.
115. Martinez-Ramirez S, Delgado-Mederos R, Marin R, Suarez-Calvet M, Sainz MP, Alejaldre A, Vidal-Jordana A, Marti-Vilalta JL and Marti-Fabregas J. Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis. *J Neurol* 2012; 259: 111-118. 2011/06/21. DOI: 10.1007/s00415-011-6137-3.
116. Jung M and Lee S. Effects of Statin Therapy on the Risk of Intracerebral Hemorrhage in Korean Patients with Hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 129-139. 2018/12/27. DOI: 10.1002/phar.2211.
117. McKinney JS and Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2149-2156. 2012/05/17. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.655894.
118. Tan C, Liu X, Mo L, Wei X, Peng W, Wang H, Zhou W, Jiang J, Chen Y and Chen L. Statin, cholesterol, and sICH after acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019; 40: 2267-2275. 2019/07/04. DOI: 10.1007/s10072-019-03995-0.
119. Zhang P, Guo ZN, Sun X, Zhao Y and Yang Y. Meta-analysis of the Smoker's Paradox in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Intravenous Thrombolysis or Endovascular Treatment. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1181-1188. 2019/06/21. DOI: 10.1093/ntr/ntz094.
120. Kufner A, Nolte CH, Galinovic I, Brunecker P, Kufner GM, Endres M, Fiebach JB and Ebinger M. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion

- rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 407-413. 2013/01/05. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.662148.
121. Moulin S, Padjen-Bogosavljevic V, Marichal A, Cordonnier C, Jovanovic DR, Gautier S, Henon H, Beslac-Bumbasirevic L, Bordet R and Leys D. Influence of differences in case mix on the better outcome of smokers after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischemia. *Eur Neurol* 2012; 67: 178-183. 2012/01/31. DOI: 10.1159/000334847.
122. Wang HK, Huang CY, Sun YT, Li JY, Chen CH, Sun Y, Liu CH, Lin CH, Chang WL, Lee JT, Sung SF, Yeh PY, Lai TC, Tsai IJ, Lin MC, Lin CL, Wen CP, Hsu CY and Taiwan Stroke Registry I. Smoking Paradox in Stroke Survivors?: Uncovering the Truth by Interpreting 2 Sets of Data. *Stroke* 2020; 51: 1248-1256. 2020/03/11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027012.
123. Wardlaw JM, Murray V, Berge E and del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000213. 2014/07/30. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.
124. Zhao Q, Li X, Dong W, Ye M, Cao Y, Zhang M, Cheng Q, Zhou J, Chen G, Yu M, Hong S, Wei X, Wang B, Cui G, Zhang P, Ding H, Xu R, Chen Y and Xu Y. Factors Associated with Thrombolysis Outcome in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation. *Neurosci Bull* 2016; 32: 145-152. 2016/03/10. DOI: 10.1007/s12264-016-0019-8.
125. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC and Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44: 626-634. 1994/04/01. DOI: 10.1212/wnl.44.4.626.
126. Roquer J, Ois A, Rodriguez-Campello A, Gomis M, Munteis E, Jimenez-Conde J, Cuadrado-Godia E and Martinez-Rodriguez JE. Atherosclerotic burden and early mortality in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2007; 64: 699-704. 2007/05/16. DOI: 10.1001/archneur.64.5.699.
127. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W and Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559-2566. 2001/11/03. DOI: 10.1161/hs1101.098524.
128. Grube MM, Koennecke HC, Walter G, Meisel A, Sobesky J, Nolte CH, Wellwood I, Heuschmann PU and Berlin Stroke R. Influence of acute complications on outcome

3 months after ischemic stroke. *PLoS One* 2013; 8: e75719. 2013/10/03. DOI: 10.1371/journal.pone.0075719.

129. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, Kreitsch P, Mackert BM, Nabavi DG, Nolte CH, Pohls W, Schmehl I, Schmitz B, von Brevern M, Walter G, Heuschmann PU and Berlin Stroke Register I. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011; 77: 965-972. 2011/08/26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822dc795.

130. Cetiner M, Aydin HE, Guler M, Canbaz Kabay S and Zorlu Y. Predictive Factors for Functional Outcomes After Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 171S-177S. 2018/09/15. DOI: 10.1177/1076029618796317.

131. Engelter ST, Bonati LH and Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of \geq 80 versus $<$ 80 years of age--a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006; 35: 572-580. 2006/10/19. DOI: 10.1093/ageing/af1104.

132. Mortensen JK and Andersen G. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor treatment in recovering stroke patients. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 911-919. DOI: 10.1517/14740338.2015.1033396.

133. 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 and Nederkoorn PJ. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44: 1080-1084. 2013/02/28. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000126.

134. Thomalla G, Sobesky J, Kohrmann M, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro Weber O, Krutzmann A, Kucinski T, Rosenkranz M, Rother J and Schellinger PD. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* 2007; 38: 313-318. 2007/01/06. DOI: 10.1161/01.STR.0000254565.51807.22.

135. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F and Codina A. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1551-1556. 2002/06/08.

136. Shobha N, Buchan AM, Hill MD and Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness S. Thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke onset--evidence from the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) registry. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 223-228. 2010/12/24. DOI: 10.1159/000321893.

7. Anhang

7.1. National Institutes of Health Stroke Scale

	Skala	Abstufung/Punktwert	
1a	Vigilanz	0: Wach, unmittelbar antwortend 1: benommen 2: somnolent oder soporös 3: Koma	
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter 0: beide Fragen richtig 1: eine Frage richtig 2: keine Frage richtig	
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung, die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen 0: führt beide Aufgaben richtig aus 1: führt eine Aufgabe richtig aus 2: führt keine Aufgabe richtig aus	
2	Blickbewegungen (Okkulomotorik)	0: normal 1: partielle Blickparese 2: forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese	
3	Gesichtsfeld	0: keine Einschränkung 1: partielle Hemianopsie 2: komplette Hemianopsie 3: bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit)	
4	Fazialisparese	0: orale symmetrische Bewegungen 1: geringe Paresen 2: partielle Paresen 3: vollständige Paresen	
5	Motorik Arme	0: kein Absinken 1: Absinken 2: Anheben gegen Schwerkraft möglich 3: kein aktives Anheben gegen die Schwerkraft 4: keine Bewegung	Rechter Arm
			Linker Arm
6	Motorik Beine	0: kein Absinken 1: Absinken 2: Anheben gegen Schwerkraft möglich 3: kein aktives Anheben gegen die Schwerkraft 4: keine Bewegung	Rechtes Bein
			Linkes Bein
7	Extremitätenataxie	0: fehlend 1: in einer Extremität vorhanden 2: in zwei Extremitäten vorhanden	
8	Sensibilität	0: normal 1: leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust 2: schwerer Sensibilitätsverlust	
9	Sprache	0: normal 1: leichte bis mittelschwere Aphasie 2: schwerer Aphasie 3: stumm, globale Aphasie	
10	Dysarthrie	0: normal 1: leicht bis mittelschwer 2: schwer	
11	Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	0: keine Abnormalität 1: visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit 2: schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität	

Abbildung 2: NIHSS Score deutsch

0	Keine Schlaganfallsymptome
1-4	Leichter Schlaganfall
5-15	Moderater Schlaganfall
16-20	Moderater bis schwerer Schlaganfall
21-42	Schwerer Schlaganfall

Abbildung 3: Einteilung der Schlaganfallschwere nach NIHSS

Modified Rankin Scale

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

Abbildung 4: modified Rankin Scale (mRS)

7.2. Ergänzende Tabellen

Tabelle 18: Schlaganfallursache nach TOAST bei Patienten ohne und mit sICB

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	keine sICB (n= 1237)	sICB (n= 45)	p-Wert
Makroangiopathie der hirnversorgenden Arterien (arterio- arteriell-embolisch), % (n)	1266	34,6 (423/1221)	15,6 (7/45)	<0,01
kardiale Embolie (z.B. durch Vorhofflimmern), % (n)		39,7 (485/1221)	37,8 (17/45)	
zerebrale Mikroangiopathie, % (n)		4,2 (51/1221)	0,0 (0/40)	
andere, definierte Ursachen (z.B. Gerinnungsstörungen), % (n)		3,3 (40/1221)	2,2 (1/45)	
unklare oder ungeklärte Ursachen, % (n)		14,5 (177/1221)	42,2 (19/45)	
konkurrierende Ursachen, % (n)		3,4 (41/1221)	0,0 (0/45)	
keine Angabe möglich, % (n)		0,3 (4/1221)	0,1 (1/45)	

Informationen zu 16 fehlend.

Tabelle 19: Schlaganfallursache bezüglich des guten Drei-Monats-Outcome

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	schlechtes Outcome (mRS >2) (n = 653)	gutes Outcome (mRS 0-2) (n = 629)	p-Wert
Makroangiopathie der hirnversorgenden Arterien (arterio- arteriell-embolisch), % (n)	1266	31,8 (205/645)	36,2 (225/621)	<0,01
kardiale Embolie (z.B. durch Vorhofflimmern), % (n)		47,6 (307/645)	31,4 (195/621)	
zerebrale Mikroangiopathie, % (n)		1,6 (10/645)	6,6 (41/621)	
andere, definierte Ursachen (z.B. Gerinnungsstörungen), % (n)		2,9 (19/645)	3,5 (22/621)	
unklare oder ungeklärte Ursachen, % (n)		13,6 (88/625)	17,4 (108/621)	
konkurrierende Ursachen, % (n)		2,0 (13/625)	4,5 (28/621)	
keine Angabe möglich, % (n)		0,5 (3/625)	0,3 (2/621)	

Informationen zu 16 fehlend.

Tabelle 20: Schlaganfallursache nach TOAST bezüglich des Versterbens innerhalb von drei Monaten

	Gesamtkollektiv (n= 1282)	nicht verstorben in 3 Monaten (n=1040)	verstorben in 3 Monaten (n=226)	p-Wert
Makroangiopathie der hirnversorgenden Arterien (arterio-arteriell-embolisch), % (n)	1266	36,0 (374/1038)	23,9 (54/226)	<0,01
kardiale Embolie (z.B. durch Vorhofflimmern), % (n)		37,3 (387/1038)	50,9 (115/226)	
zerebrale Mikroangiopathie, % (n)		4,7 (49/1038)	0,9 (2/226)	
andere, definierte Ursachen (z.B. Gerinnungsstörungen), % (n)		3,4 (35/1038)	2,7 (6/226)	
unklare oder ungeklärte Ursachen, % (n)		14,6 (152/1038)	19,5 (44/226)	
konkurrierende Ursachen, % (n)		3,7 (38/1038)	1,3 (3/226)	
keine Angabe möglich, % (n)		0,3 (3/1038)	0,9 (2/226)	

Informationen zu 16 fehlend.

7.3. Systemische Thrombolyse-Checkliste CBF

Systemische Lyse CHECKLISTE am CBF

Patienten-Klebchen

Pfad für Schlaganfallpatienten in der Notaufnahme CBF

Anruf: „Schlaganfall“

Bestätigung „Schlaganfall“ durch Arzt:
 ⇒ Symptombeginn < 4,5 h ?? („zuletzt ohne Defizit gesehen“)
 Falls > 4,5h: ⇒ rasche Regelversorgung
Falls Symptombeginn < 4,5h ⇒ Einstufung als **vitaler Notfall**

Orientierende Untersuchung: Relevante Ausfälle? Blickwendung?
 Grad der Paresen?
 Temperatur, Blutdruck, EKG, BZ (BGA)
Notfalllabor: insb. BB, INR, PTT (in Notfallröhrchen)

Verständigung der
 (1) Stroke Unit (65-1550 und OBERARZT)
 (2a) CCT-Anmeldung (3045 / 4749/ nachts 65-4760 oder 4749)
 (in der Regel ohne KM)
oder (2b) cMRT (werktags, tagsüber von 8 bis ca. 20h; 65 - 6350)

Patient vital stabil? falls nein → Stabilisierung / Anästhesie (65- 7870)

Durchführung des CCT (jeweils Ausschlusskriterien beachten)
oder cMRT (3-Tesla-ForschungsmRT 4.0G)
Bei cMRT ankreuzen!!
 kein Schrittmacher keine HirnOP (Metall-Clips?)
 keine mechanische Herzklappe

Nach Ausfüllen der Checkliste „Ausschlusskriterien“ →
 Entscheidung über rt-PA-Lyse nach Rücksprache mit
 Oberarzt/Hintergrund
 sowie **kurzgefäßer** Aufklärung bei einwilligungsfähigem Patienten
 Lyse bei Patienten > 80 Jahre / > 3 h ist derzeit (begründeter)
INDIVIDUELLER HEILVERSUCH → Aufklärung immer a. d. Rückseite

rt-PA-Gabe: Falls anamnestisch sicher kein Hinweis auf
 Gerinnungsstörung auch ohne Gerinnung möglich
 → Bolus vor INR/PTT-Eintreffen möglich

Praktisches Vorgehen bei der Lysetherapie mit rt-PA

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

Checkliste der Ausschlusskriterien für Lyse-Therapie
*Alle Punkte müssen mit NEIN beantwortet werden,
 damit Lyse möglich ist !*

	NEIN
1. Zeitpunkt des Auftretens der Symptome oder letztmalige Symptomlosigkeit des Patienten > 4,5 Stunden.	<input type="checkbox"/>
2. Krampfanfälle zu Beginn des Schlaganfalles	<input type="checkbox"/>
3. Kein relevantes Defizit	<input type="checkbox"/>
4. Symptome sind vor der Lyse komplett verschwunden	<input type="checkbox"/>
5. Schwerer Schlaganfall mit fixierter Bulbusdeviation UND HemipLEGIE (oE + uE) (fakultativ)	<input type="checkbox"/>
6. Klinik vereinbar mit Subarachnoidalblutung, auch wenn das CCT unauffällig ist	<input type="checkbox"/>
7. CCT / MRT mit Blutung oder Raumforderung	<input type="checkbox"/>
8. Frische hypodense Demarkierung im CCT	<input type="checkbox"/>
9. BLUTDRUCK > 185 mmHg systolisch oder > 110 mmHg diastolisch	<input type="checkbox"/>
10. Gastrointestinale oder (<21 Tage) urogenitale Blutungen	<input type="checkbox"/>
11. Vorherige Schlaganfall (<3 Monate)	<input type="checkbox"/>
12. Anamnestisch intrakranielle Blutung, AV-Malformation oder Aneurysma	<input type="checkbox"/>
13. Vorherige Kopfverletzungen (<3 Monate) oder große Operation (<30 Tage)	<input type="checkbox"/>
14. Vorherige arterielle Punktion (nicht komprimierbar) oder Lumbalpunktion (<7 Tage)	<input type="checkbox"/>
15. Thrombozytenzahl < 100.000/µ	<input type="checkbox"/>
16. INR > 1,5	<input type="checkbox"/>
18. PTT > 40 sec durch Heparin (oder spontan)	<input type="checkbox"/>
19. Serumglukose < 50 oder > 400 mg/dl	<input type="checkbox"/>
20. Schwangerschaft oder Stillzeit	<input type="checkbox"/>

Unterschrift: _____

Checkliste und Ablauf Systemische Lyse

Abbildung 5: Systemische Thrombolyse-Checkliste CBF

7.4. Zusätzliche Regressionsanalysen

Tabelle 21: adjustierte multivariate Regressionsanalyse für das Auftreten einer sICB-Modell II

Variable	adjustierte OR	95 % CI	p-Wert
Alter, pro Jahr	1,02	0,99-1,05	0,19
Blutdruck systolisch, per mmHg	1,01	1,00-1,02	0,30
Serumglucose, per mg/dl	1,01	1,00-1,01	0,06
NIHSS, per Punkt	1,05	1,01-1,10	0,03
SSRI-Vormedikation	1,74	0,48-6,30	0,40
Diabetes mellitus	1,44	0,69-2,98	0,33
Statin	1,85	0,97-3,56	0,06
Orale Antikoagulation	3,22	1,12-9,25	0,03

1213 einbezogene Fälle; CI, Konfidenzintervall; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, Odds Ratio; sICB, symptomatisch intrazerebrale Blutung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Tabelle 22: SSRI und OAK in Bezug auf sICB nach SITS-MOST

	SSRI	Orale Antikoagulation	n/N	sICB nach SITS-MOST	unadjustierte OR (95 % CI)
1	nein	nein	1189/1267	3,2 % (38/1189)	1 (Referenz)
2	ja	nein	36/1267	2,8 % (1/36)	0,87 (0,12-6,48)
3	nein	ja	39/1267	7,7 % (3/39)	2,52 (0,74-8,56)
4	ja	ja	3/1267	66,7 % (2/3)	60,58 (5,38-682,70)

Informationen zu 15 fehlend. Abkürzung: CI, Konfidenzintervall; OR; Odds Ratio; sICB, symptomatisch intrazerebrale Blutung; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

8. Anteilserklärung/ eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thuy Nga Pham, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf das Auftreten symptomatischer intrazerebraler Blutungen und das funktionelle Outcome nach Thrombolysetherapie des ischämischen Schlaganfalls (*engl. Effect of Selective-Serotonin-Reuptake-Inhibitors on risk for symptomatic intracranial hemorrhage and functional outcome after isachemic stroke and intravenous thrombolysis*)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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.“

Berlin, den 08.08.2021

Unterschrift

9. Lebenslauf

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

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich gerne recht herzlich bei Herrn PD Dr. med. J. F. Scheitz für die hilfsbereite Anleitung beim wissenschaftlichen Arbeiten und für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken. Sein geduldiges und mühevollles Korrekturlesen war eine sehr große Hilfe. Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. C. Nolte für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung danken. Sie hatten stets ein offenes Ohr für meine Fragen und waren eine enorme Unterstützung.

Danken möchte ich auch allen Studienteilnehmern und ehemaligen Mitarbeitern der AG Klinische Schlaganfallforschung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Till, der immer an mich glaubte. Sein Optimismus und sein Zuspruch gaben mir stets Rückhalt. Außerdem danke ich meinen Freundinnen Hanna und Christina, die mir während der Schulzeit, des Studiums und der Anfertigung dieser Dissertation stets zur Seite standen. Ihre Motivation und konstruktive Kritik waren mir in all diesen Phasen eine große Hilfe. Auch möchte ich Reinhild für das ausdauernde Korrekturlesen danken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich mein ganzes Leben geprägt und unterstützt hat. Ohne euch wären mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.